

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Leitlinie Blasenkarzinom

Scholz M, Bucher A, De Santis M

Klimpfinger M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2010; 17 (3)

(Ausgabe für Österreich), 22-30

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2010; 17 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 22-30

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

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Leitlinie Blasenkarzinom

M. Scholz, A. Bucher, M. De Santis, M. Klimpfnger

■ Inzidenz

Das Blasenkarzinom ist der häufigste Tumor des Harntrakts. 90–95 % der Blasenkarzinome sind Urothelkarzinome. Im Jahr 2006 wurden in Europa etwa 10.440 Fälle mit Harnblasenkarzinom diagnostiziert (82.800 Männer und 21.600 Frauen). Dies entspricht 6,6 % aller Tumoren bei Männern und 2,1 % bei Frauen. Somit hat sich die Inzidenz dieses Tumors in den vergangenen 5 Jahren nicht verändert. Männer sind 3,8-mal so häufig betroffen wie Frauen.

■ Risikofaktoren

- Aktives und passives Rauchen (Evidenzlevel 3a)
- Exposition chemischer Substanzen (Evidenzlevel 3)
- Strahlentherapie im kleinen Becken
- Chronische Entzündungen (Bilharziose)

■ Klassifikation/Pathologie

- Tumor-, Lymphknoten-, Metastasen-Klassifikation (TNM)
- TNM/pTNM-Klassifikation (UICC 2002, 2005, 2010)

T-Kategorie – Primärtumor

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Ta Nicht-invasives papilläres Karzinom
- Tis Carcinoma in situ („flat tumor“)
- T1 Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
- T2 Tumor infiltriert Muskulatur
 - T2a Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
 - T2b Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
- T3 Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
 - T3a Mikroskopisch
 - T3b Makroskopisch
- T4 Tumor infiltriert Prostata, Uterus, Vagina, Becken- oder Bauchwand
 - T4a Tumor infiltriert Prostata, Uterus oder Vagina
 - T4b Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand

N-Kategorie – Regionale Lymphknoten

- NX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in solitärem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
- N2 Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten)
- N3 Metastase(n) in Lymphknoten an Aa. iliaca communes

M-Kategorie – Fernmetastasen

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

pTNM: Pathologische Klassifikation

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien. Die Kombination der jeweiligen TNM/pTNM-Kategorien ergeben das Tumorstadium 0–IV, wobei klinische und pathologische Kategorien untereinander kombiniert werden können

Das Suffix „m“ wird in Klammer gesetzt (m) und soll bei der entsprechenden T-Kategorie verwendet werden, um multiple Läsionen anzuzeigen.

Der Zusatz (is) kann zu der T-Kategorie verwendet werden, um das Vorhandensein eines assoziierten Carcinoma in situ anzuzeigen.

Präfix „y“: Wenn die Klassifikation während oder nach initialer multimodaler Tumortherapie erfolgt, werden die TNM/pTNM-Kategorien durch das Präfix „y“ gekennzeichnet.

Residualtumor- (R-) Klassifikation

Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor (Resttumor) nach Behandlung wird durch die R-Klassifikation beschrieben. TNM und pTNM beschreiben die anatomische Ausbreitung des Tumors ohne Berücksichtigung der Behandlung. Sie können durch die R-Klassifikation ergänzt werden, die den Tumorstatus nach Behandlung erfasst. Sie spiegelt die Effekte der Therapie wieder, beeinflusst das weitere therapeutische Vorgehen und liefert die zuverlässigsten Voraussagen zur Prognose.

Die Definition der R-Klassifikation ist:

- RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- R0 Kein Residualtumor
- R1 Mikroskopischer Residualtumor
- R2 Makroskopischer Residualtumor

Histologisches Tumortyping und -grading urothelialer Hamblasenkarzinome (WHO 1999, 2004)

Nicht-invasive urotheliale Tumoren

- Papillom (nicht-invasive papilläre Neoplasie G0)
- Nicht-invasives papilläres urotheliales Neoplasma niedriger maligner Potenz (PUNLMP)
- Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, Low-grade [nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom G1, G2]*

* Frühere WHO-Klassifikationen sollen in Klammern [] angeführt werden, um einen kontinuierlichen Ergebnisvergleich sicherzustellen.

- Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, High-grade [nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, G2,G3]*
- Urotheliales Carcinoma in situ (Cis)

Invasive urotheliale Karzinome

In diesem Stadium finden wir nur mehr High-grade urotheliale Karzinome (Grad II oder Grad III nach WHO 1973). Eine differenzierte Graduierung hat keine weitere prognostische Information. Jedoch gibt es einige morphologische Subtypen:

Invasives urotheliales Karzinom

- mit plattenepithelialer Differenzierung
- mit glandulärer Differenzierung
- mit trophoblastischer Differenzierung
- Nested-Variante
- mikrozystische
- mikropapilläre
- Lymphoepithelioma-like
- plasmazytoide
- sarkomatoide
- riesenzellige
- undifferenzierte

* Frühere WHO-Klassifikationen sollen in Klammern [] angeführt werden, um einen kontinuierlichen Ergebnisvergleich sicherzustellen.

■ Seltene Tumoren der Harnblase

- Plattenepithelkarzinom (5 %)
- Adenokarzinom (< 1 %)
- Urachuskarzinom (0,3 %)
- Malignes Melanom
- Phäochromozytom
- Neuroendokrine Tumoren/kleinzellige Karzinome
- Malignes Lymphom der Harnblase
- Gutartige Tumoren der Harnblase (Leiomyom, Hämangiom, Neurofibrome)

Literatur:

Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 1: 581–92.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004; 83: 1–1438.

Brennan P, Bogillot O et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int Cancer* 2000; 86: 289–94.

Bjeerregaard BK, Raaschou-Nielsen O et al. Tobacco smoke and bladder cancer – in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006; 109: 2412–6.

Pashos CL, Botteman MF et al. Bladder Cancer: epidemiology, diagnosis and management. *Cancer Pract* 2002; 10: 311–22.

Chrouser K, Leibovich B et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant beam radiation of prostate cancer. *J Urol* 2006; 174: 107–10.

Boorjian S, Cowan JE et al. Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor Investigators. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *J Urol* 2007; 177: 833–7.

Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, UICC. 6. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2002.

Wittekind C, Klimpfinger M, Sobim LH. TNM-Atlas, Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren, UICC. 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2005.

Wittekind C, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren, UICC. 7. Auflage, Wiley-Blackwell, Weinheim 2010.

Mostofi FK, Davis CJ and Sesterhenn IA, in Collaboration with L.H. Sobin and Pathologists in 10 Countries. WHO, 2nd edition, Springer-Verlag, 1999.

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology & Genetics – Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO, December 12–18, 2002.

Blasenkarzinom TaT1 (nicht-muskelinvasiv)

■ Einleitung

Rund 70 % aller erstmals diagnostizierten Harnblasenkarzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose nicht-muskelinvasiv, d. h., auf die Schleimhaut beschränkt (Ta, Cis: Urothel; T1: Urothel + Lamina propria).

■ Symptome

Hauptsymptom ist die asymptomatische Mikro- oder Makrohämaturie. Selten sind chronisch-zystitische Beschwerden, ein erster Hinweis, hierbei vor allem Verdacht auf CIS.

■ Diagnostik

Harnzytologie

Die Gewinnung des Harns sollte unter optimalen Bedingungen erfolgen, d. h., reichlich Flüssigkeitszufuhr, eventuell ausreichende Bewegung und rasche Verarbeitung.

Hohe Trefferquote bei schlecht differenzierten Tumoren und CIS (Evidenzlevel 3), so dass eine negative Harnzytologie vor allem gut differenzierte Tumoren nicht ausschließen kann.

Molekulare Harntests

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Marker entwickelt, die zur Verbesserung der Detektion nicht-muskelinvasiver Blasen Tumoren beitragen sollen. Die Sensitivität ist im Vergleich zur Zytologie teilweise besser (Evidenzlevel 2b), jedoch besteht aufgrund der niedrigen Spezifität die Gefahr unnötiger weiterführender Untersuchungen. Eine endgültige Stellungnahme bezüglich des Potenzials dieser Tests ist derzeit noch nicht möglich.

Zystoskopie

Basisuntersuchung bei der Abklärung von Blasen Tumoren.

Bildgebende Verfahren

Da das Leitsymptom des Blasen Tumors die Hämaturie ist, erfolgt im Regelfall eine Abklärung durch diese Verfahren vor

der invasiven endoskopischen Untersuchung, um andere Ursachen der Hämaturie auszuschließen.

Ultraschall

Gute Darstellung von renalen Tumoren sowie einer Hydronephrose als indirekten Hinweis auf einen Uretertumor. Auch intravesikale Tumoren können ab einer bestimmten Größe gut visualisiert werden.

Intravenöse Urographie

Ermöglicht die Darstellung von Füllungsdefekten im oberen Harntrakt sowie Ureter, bei großen Tumoren auch in der Blase. Die routinemäßige Durchführung einer IVU bei Diagnose eines Blasentumors wird derzeit nur bei Patienten mit multiplen Tumoren bzw. Tumoren im Trigonum empfohlen.

Transurethrale Resektion

Die Resektion beginnt mit der Entfernung des exophytischen Anteils, gefolgt von der Resektion der Tumorbasis bis in die Muskulatur. Anschließend, v. a. bei großen Tumoren, folgt eine getrennte Resektion des Tumorrands (begleitendes CIS).

Bei sehr kleinen Tumoren kann die Resektion mit einem Schnitt erfolgen, falls dadurch der komplette Tumor mit darunterliegendem Anteil der Blasenwand inklusive der Muskulatur reseziert wird.

Fluoreszenzzytoskopie

In den vergangenen Jahren wurde die Fluoreszenzzytoskopie entwickelt, um nach Gabe eines Photosensitizers unter Verwendung von Blaulicht vorhandene Tumoren zu erkennen, die bei normalem Weißlicht nicht sichtbar sind.

Laut den vorliegenden Daten scheint es zu einer verbesserten Detektionsrate bei oberflächlichen Blasentumoren zu kommen (Evidenzlevel 2a). Diese Methode ist jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt in die Routinediagnostik noch nicht eingebunden.

Blasenbiopsien

Bei negativer präoperativer Harnzytologie und unauffälliger Blasen Schleimhaut wird keine routinemäßige Quadrantenbiopsie durchgeführt.

Bei positiver Zytologie bzw. suspekten Arealen wird entweder eine „kalte Biopsie“ oder eine Biopsie mit der Resektionschlinge gefordert. Eine Biopsie der prostaticischen Urethra ist bei CIS und Tumoren am Blasenausgang erforderlich (Evidenzlevel 3).

Second-look-TUR

Die Reduktion der Rezidivrate als auch die Verbesserung der Prognose durch die Nachresektion wurden eindeutig nachgewiesen (Evidenzlevel 2a).

Die Indikation zur Nachresektion stellt sich bei inkompletter Erstresektion sowie bei Fehlen von Muskelgewebe im Präparat und bei schlecht differenzierten Tumoren und sollte innerhalb von 6 Wochen nach der Erstresektion durchgeführt werden.

■ Prognostische Faktoren

Zur Planung einer suffizienten adjuvanten Therapie ist es erforderlich, die Patienten in 3 Risikogruppen einzuteilen: Low-, Intermediate- und High-risk. Da bei dieser Einteilung keine Unterscheidung bezüglich des Rezidiv- bzw. Progressionsrisikos erfolgt, wurde von der EORTC ein Scoringssystem mit Risikotabellen entwickelt.

Dieses System basiert auf den 6 wichtigsten Faktoren:

- Anzahl der Tumoren
- Tumorgroße
- Bisherige Rezidivrate
- Vorliegen eines CIS
- Differenzierungsgrad
- pT-Stadium

Es besteht die Möglichkeit, Patientendaten unter

www.eortc.be/tools/bladdercalculator

einzugeben. Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit nach einem bzw. 5 Jahren können damit errechnet werden.

■ Therapie

Topische Chemotherapie

Einmalige postoperative Instillation

Eine Metaanalyse von 7 randomisierten Studien zeigte eine 40%ige Senkung des Rezidivrisikos durch eine einmalige postoperative Instillation (Evidenzlevel 1a).

Diese Therapie muss daher jedem Patienten mit multilokulären Tumoren verabreicht werden. Die Instillation muss innerhalb von 24 Stunden erfolgen.

Beim Vergleich von Mitomycin C, Doxorubicin und Epirubicin zeigte sich kein Unterschied in der Effektivität.

Da es bei Extravasation der Substanz zu schwerwiegenden Komplikationen kommen kann, darf die Instillation bei Verdacht auf oder sichtbarer Blasenperforation nicht durchgeführt werden. Bei Patienten der Low-Risk-Gruppe ist die einmalige Instillation ausreichend (Evidenzlevel 1).

Zusätzliche adjuvante Instillationstherapie

Patienten der Intermediate-Risk-Gruppe sollten entweder mit weiterer Chemo- oder Immuntherapie behandelt werden. Ausschlaggebend hierbei ist, ob das Rezidiv- oder das Progressionsrisiko behandelt werden soll.

Die adjuvante Instillationstherapie senkt vor allem das Rezidivrisiko bei gut differenzierten Tumoren und Tumoren mit Intermediate Risk (Evidenzlevel 1).

Ein optimales Regime ist derzeit nicht vorliegend, meist werden 6 wöchentliche Instillationen mit und ohne anschließender Erhaltungstherapie (monatlich bis zu einem Jahr) empfohlen.

Durch Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr und Anpassung des pH-Werts der Instillationsflüssigkeit kann die Wirkung verbessert werden (Evidenzlevel 2a).

■ Immuntherapie

BCG-Instillation

BCG beeinflusst nicht den weiteren Verlauf der Erkrankung bei Low-Risk-Patienten. Aufgrund der höheren Toxizität sollte BCG-Patienten mit einem hohem Progressionsrisiko vorbehalten bleiben: multiple T1G2-Tumoren, Ta-T1G3-Tumoren sowie CIS.

Eine Metaanalyse der EORTC zeigte eine 27%ige Senkung des Progressionsrisikos durch die BCG-Therapie. Es profitierten allerdings nur Patienten mit einer Erhaltungstherapie über mindestens ein Jahr.

Auch für BCG gibt es bis jetzt keine Empfehlung bezüglich des optimalen Anwendungsregimes. Üblich ist derzeit eine Induktionstherapie mit 6 wöchentlichen Instillationen gefolgt von einer Erhaltungstherapie bis zu 3 Jahren.

Hemocyanin (KLH)

Immucothel[®] ist in mehreren europäischen Ländern für die Instillationstherapie zugelassen. Bereits 1974 beobachtete Olsson eine Abnahme der Rezidivrate bei oberflächlichen Blasen Tumoren nach kutaner Immunisierung mit KLH. Bisher wurden 8 randomisierte klinische Studien mit 393 Patienten publiziert, die eine Abnahme der Rezidivhäufigkeit bestätigten.

Nach Vorbehandlung (intrakutane Immunisierung) wird zunächst 6× wöchentlich instilliert und anschließend 1× monatlich für ein Jahr.

■ Nachsorge

Die Nachsorge erfolgt durch die Zystoskopie und Zytologie in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

Low Risk (TaG1): nach 3 und 9 Monaten, anschließend jährlich für 5 Jahre

High Risk (G3, CIS, multipler T1G2):

- Jahr 1 und 2: 3-monatlich
- Jahr 3: 4-monatlich
- Jahr 4 und 5: halbjährlich
- danach jährlich

Ein jährliches i.v.-Urogramm wird empfohlen

Intermediate Risk: Die Nachsorge erfolgt patientenorientiert und liegt zwischen den oben angeführten Schemen.

Literatur:

- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005; 66 (Suppl 1): 4–34.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, European Association of Urology guidelines on TaT1 (non-muscle-invasive) bladder cancer. Update March 2008. Arnhem, the Netherlands; European Association of Urology; 2008.
- Konety BR. Molecular markers in bladder cancer: a critical appraisal. *Urol Oncol* 2006; 24: 326–37.
- Goessl C, Knispel HH, Millar K, Klän R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997; 157: 480–1.
- Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol* 1988; 160: 45–8.
- Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumors. *J Urol* 2005; 174: 859–61.
- Thomas K, O'Brien T. Improving transurethral resection of bladder tumor: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumors. *Eur Urol Supplements* 2008; 7: 524–8.
- Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 2005; 174: 862–6.
- Babjuk M, Soukup V, Oetrik R, Jirsa M, Dvoracek J. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005; 96: 798–802.
- Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999; 162: 74–6.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden A. A single immediate post-operative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186–90.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008; 53: 709–19.
- Au JL, Baladament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, Pollifrone DL, Harbrecht JD, Chin JL, Lerner SP, Miles BJ; International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C; results of an randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 597–604.
- Sylvester RJ, van der 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 randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168: 1964–70.
- Olsson CA, Chute R, Rao CN. Immunologic reduction of bladder cancer recurrence rate. *J Urol* 1974; 111: 173–6.
- Flamm J, Bucher A, Höltl W, Albrecht W. Recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Adjuvant topical chemotherapy versus immunotherapy. A prospective randomized trial. *J Urol* 1990; 144: 260–3.
- Flamm J, Donner G, Bucher A, et al. Topische Immuntherapie (KLH) vs. Chemotherapie (Ethoglucid) in der Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome. *Urologe A* 1994; 33: 138–43.
- Jurincic CD, Engelmann U, Gasch J, Klippel KF. Immuntherapy in bladder cancer with keyhole-limpet-hemocyanin: a randomized trial. *J Urol* 1988; 139: 723–6.
- Käbtle T, Möhring K, Ikinge U, Riedasch, Staehler G. Intravesikale Rezidivprophylaxe beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom mit BCG und KLH. *Urologe A* 1991; 30: 118–21.

Muskelinvasives und metastasiertes Blasenkarzinom

■ Einleitung

Etwa 30 % der Blasenkarzinome sind bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung muskelinvasiv. Je nach pathologischem Stadium des Primärtumors und dem Lymphknotenstatus rezidivieren die Hälfte dieser Tumoren nach radikaler Zystektomie, 30 % mit Lokalrezidiv im kleinen Becken, in den meisten Fällen jedoch werden Fernmetastasen diagnostiziert. 10–15 % der Patienten sind bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung metastasiert.

■ Diagnose und Staging

Hauptsymptom ist die schmerzlose Hämaturie. Zusätzliche Symptome können Dysurie, Drangsymptomatik und Pollakisurie sein, sowie beim fortgeschrittenen Blasenkarzinom auch Schmerzen im kleinen Becken.

Das primäre diagnostische Vorgehen unterscheidet sich im Wesentlichen nicht gegenüber dem nicht-invasiven Blasenkarzinom:

- Harnuntersuchung
- Zystoskopie
- Ultraschall ± i.v.-Urographie

Transurethrale Resektion/Bimanuelle Palpation

Während der transurethralen Resektion (TUR) kann der Operateur die Tumorausdehnung im Bereich der tiefen Muskelschichten bzw. des perivesikalen Fetts beurteilen. Die Biopsie (TUR) der prostatistischen Harnröhre des Mannes sowie des Blasenhalsses bei der Frau dient zum Ausschluss einer Harnröhreninfiltration. Mit der bimanuellen Palpation vor und nach jeder TUR lässt sich eine Fixation des Tumors im kleinen Becken ausschließen.

Bildgebende Verfahren

Zum Ausschluss einer Hydronephrose, die meist eine deutlich schlechtere Prognose zur Folge hat, ist die Sonographie der Nieren bei allen Patienten vor einer TUR angezeigt (Evidenzlevel 3). Die Frage der Organüberschreitung wird präoperativ mit einer Computertomographie (Abflussbild) bzw. Magnetresonanz des Abdomens (65–80 % Korrelation bzgl. Organüberschreitung) abgeklärt. Zum Ausschluss einer pulmonalen Metastasierung ist ein CT-Thorax obligatorisch.

■ Therapie

Die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie ist Goldstandard der Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ohne erkennbare lymphogene oder hämatogene Metastasen. Die Operation erfolgt in erster Linie unter kurativer Zielsetzung.

In einigen besonderen Fällen steht jedoch die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität bei tumorbedingter Beein-

trächtigung der Blasenfunktion, rezidivierenden Blutungen oder tumorbedingten Schmerzen im Vordergrund.

Radikale Zystektomie

Indikation (kurativ)

- Muskelinvasives Blasenkarzinom T2–T4a N0–Nx, M0
- BCG-resistentes Cis
- T1-Blasenkarzinom mit schlechten Prognosefaktoren (High-Grade, multilokulär, +Cis, Tumor \geq 3 cm)
- Therapie- (intravesikal) resistentes T1-Blasenkarzinom

Technik

Regionale Lymphadenektomie +

- beim Mann: Zystoprostatektomie mit Entfernung der Samenblasen. Urethrektomie bei Befall der prostatistischen Harnröhre bzw. massiver Infiltration der Prostata
- bei der Frau: Zystektomie und Entfernung von Uterus und Adnexen. Urethrektomie bei positivem Absetzungsrand bzw. Primärtumor am Blasenhalss

Harnableitung

- Orthotope Darm-Ersatzblase
- Supravesikale Harnableitung
 - Kontinent
 - Inkontinent
- Ureterokutaneostomie (palliativ)

Die orthotope Darm-Ersatzblase sollte sowohl beim Mann als auch bei der Frau bei tumorfreier Harnröhre bzw. keinen zusätzlichen Kontraindikationen die 1. Wahl der Harnableitung nach radikaler Zystektomie sein (Evidenzlevel 3).

Blasenerhaltende Therapie

Eine blasenerhaltende Therapie beim muskelinvasiven Blasenkarzinom ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Überlebensrate im Vergleich zur primären Zystektomie nicht verschlechtert ist und eine hohe Wahrscheinlichkeit einer lokalen Heilung mit funktionell nicht eingeschränkter Harnblase besteht.

Transurethrale Resektion

Eine alleinige TUR stellt in den meisten Fällen keine kurative Therapie-Option dar (Evidenzlevel 2a)

Strahlentherapie

Die alleinige Strahlentherapie ist weniger effektiv als die radikale Zystektomie (Evidenzlevel 3)

Multimodale Therapie (TUR + Radio- + Chemotherapie)

Diese Therapieform stellt eine Alternative für hochselektionierte Patienten dar bzw. bei denen eine radikale Zystektomie nicht möglich ist.

Blasenteilresektion

Nur bei hochselektionierten Patienten, ohne begleitendem Cis oder positiven Lymphknoten angezeigt. Mit dieser strengen Indikationsstellung sind die 5-Jahre-Überlebensraten vergleichbar mit jenen der Zystektomie.

Tabelle 1: Nachsorgekonzept nach EAU

	Monate nach Zystektomie								
	3	6	12	18	24	30	36	48	60
< pT1									
US-Niere			✓						
CT/MRI Thorax/Abdomen			✓		✓		✓	✓	✓
Labor, Harnstatus, Zytologie	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓
pT2									
US-Niere			✓						
CT/MRI Thorax/Abdomen		✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Labor, Harnstatus, Zytologie	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓
> pT3 oder N+									
US-Niere			✓						
CT/MRI Thorax/Abdomen	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Labor, Harnstatus, Zytologie	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓

Palliative Therapie

Die Indikation zur palliativen suprapubesikalen Harnableitung (Conduit, Ureterokutaneostomie, PCN) mit oder ohne palliative Zystektomie ergibt sich primär aus der tumorbedingten Beeinträchtigung (rezidivierende Blutungen, Schmerzen) der Lebensqualität.

■ Nachsorge

Die Nachsorge von Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase ist abhängig vom histologischen Tumorstadium und von der Wahl der Harnableitung nach radikaler Zystektomie bzw. von der „alternativen“ Therapieform. Derzeit wird von der EAU folgendes Nachsorgekonzept vorge-schlagen (Tab. 1).

Literatur:

Wijkstrom H, Norming U et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br. J Urol* 1998; 81: 686–91.

Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understaging multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006; 16: 1670–86.

Barentsz JO, Jager GJ et al. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. *Eur Radiol* 1996; 6: 129–33.

Hautmann RE, Abol-Enein H et al. Urinary diversion. *Urology* 2007; 69 (Suppl): 17–49.

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666–75.

Stenzl A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol* 1999; 9: 241–5.

Hautmann RE, Volkmer BG et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006; 24: 305–14.

Goebell PJ, Vom Dorp F, et al. Nichtinvasives und invasives Harnblasenkarzinom. *Urologe A* 2006; 45: 872–85.

Rübben H (Hrsg). *Uroonkologie*, 4. Auflage, Springer-Verlag, 2007.

Ok JH, Meyers FJ et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005; 174: 1177–82.

Nagele U, Anastasiadis AG et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol* 2007; 25: 401–5.

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al. The updated EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 815–25.

Chemotherapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

■ Einleitung

Das Urothelkarzinom gilt grundsätzlich als Chemotherapie-sensitiver Tumor. Die Standardbehandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist die radikale Zystektomie. Damit liegt allerdings das 5-Jahres-Überleben, alle Stadien zusammengenommen, nur bei etwa 50 %. Deshalb bestehen seit den 1980er-Jahren intensive Bemühungen, dieses unbefriedigende Ergebnis mithilfe perioperativer Chemotherapie zu verbessern.

■ Neoadjuvante Chemotherapie

Der potenzielle Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie wurde in zahlreichen randomisierten Phase-III-Studien untersucht, mit zum Teil inkonklusiven oder sogar konträren Ergebnissen. Die meisten Patienten in diesen Studien waren < 70 Jahre alt, hatten einen guten WHO-Performance-Score von ≤ 2 und – als Vorbedingung für die Cisplatin-hältige Therapie – eine gute Nierenfunktion mit einer GFR von ≥ 50 ml/min. Das heißt, die Studienpopulationen repräsentierten nicht

den durchschnittlichen Patienten mit invasivem Harnblasenkarzinom, der zum Teil älter ist, einen höheren Performance-Score und zu 40–50 % bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweist. Trotz dieser zahlreichen Studien blieb die Frage, ob eine neoadjuvante Chemotherapie in der Lage ist, eine Überlebensverlängerung herbeizuführen, ungeklärt.

Aus diesem Grund wurden bisher insgesamt 3 Metaanalysen durchgeführt: In der rezentesten Metaanalyse aus dem Jahr 2005 mit einem Update individueller Patientendaten von 11 randomisierten Studien (3005 Patienten) konnte, wie auch in den beiden vorangegangenen 2003 und 2004, ebenfalls ein Overall Survival- (OS-) Benefit zu Gunsten der neoadjuvanten Chemotherapie gezeigt werden. Die Ergebnisse bestätigten die zuvor publizierten Daten mit einem 5%igen absoluten OS-Vorteil nach 5 Jahren. Dieser Überlebensvorteil konnte jedoch nur für Cisplatin-hältige Therapien mit mindestens einem weiteren Kombinationspartner gezeigt werden. Die untersuchten Chemotherapieregime waren MVA(E)C, CMV, CM, Cisplatin/Adriamycin, Cisplatin/5-FU und CarboMV (M = Methotrexat, V = Vinblastin, A = Adriamycin, E = Epirubicin, C = Cisplatin). Derzeit ist es aufgrund mangelnder Daten noch unklar, ob derselbe Effekt/Benefit mit anderen, zum Teil auch moderneren und weniger toxischen Chemotherapie-Kombinationen erzielt werden kann. Bei Patienten mit T4-Tumoren sieht man in Serien von OP-Präparaten bereits häufiger Makrometastasen. Das Problem ist also das immanente klinische Understaging. Diese Patienten profitieren mehr durch einen „Downstaging“-Effekt und der dadurch besseren potenziellen Operabilität, weniger durch verlängerter Überleben.

In der größten der randomisierten Studien (MRC/EORTC, Lancet 1999) konnten 80 % der geplanten Chemotherapiezyklen verabreicht werden. Nur 0,7 % der Patienten wurden aufgrund von Toxizität der Chemotherapie nicht der geplanten Zystektomie zugeführt.

In der Studie der SWOG [NEJM 2003] lag die Zystektomie-rate der Intention to Treat- (ITT-) Population in beiden Therapiearmen bei 80 % (neoadjuvante Chemotherapie und Kontrollgruppe). Die Toxizität der applizierten 3–4 Chemotherapie-kurse war moderat mit 10 % neutropenischem Fieber und 0–1 % toxizitätsbedingten Todesfällen. 26 % der Patienten wurden wegen Nierenfunktionsstörungen protokollgemäß dosisreduziert. Die neoadjuvante Chemotherapie erhöhte die postoperative Komplikationsrate nicht.

Zusammenfassend gibt es also klare Evidenz, dass eine neoadjuvante, Cisplatin-hältige Kombinationschemotherapie (3 Kurse in 9–12 Wochen, gefolgt von der sofortigen Zystektomie) das Überleben von Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom mäßig, jedoch mit gesicherter statistischer Signifikanz und unabhängig von der angestrebten definitiven Therapie (Zystektomie, Radiotherapie) verlängert. Nicht empfohlen werden kann die neoadjuvante Chemotherapie für Patienten mit schlechtem Performance-Score (WHO ≥ 2) und/oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 50 – 60 ml/min) oder internen Kontraindikationen für Cisplatin, die dadurch nicht fit für eine Cisplatin-hältige Therapie sind.

■ Adjuvante Chemotherapie

Für die adjuvante Chemotherapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms, Tumorstadien pT3–4 und/oder Lymphknotenbefall (N0/+) ohne klinisch fassbare Metastasierung (M0) gibt es keinen internationalen Konsens. Derzeit liegen zu diesem Thema 5 publizierte randomisierte Studien und eine Metaanalyse vor. Selbst mithilfe dieser Metaanalyse, für die Überlebensdaten von nur 491 Patienten zur Verfügung standen, konnte keine ausreichende Evidenz für einen Einsatz adjuvanter Chemotherapie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom gefunden werden.

Dies liegt an den zum Teil erheblichen Mängeln aller 6 (eine davon unpubliziert) in die Metaanalyse eingegangenen Studien (zu geringe Patientenzahlen, Verwendung inadäquater Chemotherapie, fehlerhaftes Studiendesign, Fehler in der statistischen Planung und Auswertung, vorzeitige Beendigung aufgrund eines vermeintlichen Vorteils eines Studienarms u. a.).

Insgesamt konnte bisher also nicht geklärt werden, ob eine sofortige adjuvante Chemotherapie der Chemotherapie zum Zeitpunkt des Rezidivs in Hinblick auf den primären Endpunkt Überleben vorzuziehen ist, oder ob beide Optionen ein identes Gesamtüberleben gewährleisten. Diese Frage muss auch vor dem Hintergrund rezenter Daten betrachtet werden, die ein Langzeit-krankheitsfreies Überleben nach Cisplatin-hältiger Kombinationschemotherapie auch bei metastasierter Erkrankung zeigen konnten.

Patienten mit extravesikaler und/oder Lymphknoten-positiver Erkrankung nach radikaler Zystektomie sollten unbedingt – wann immer möglich – im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Patienten, die für ein Studienprotokoll nicht in Frage kommen, können in Ausnahmefällen (z. B. junge/r Patient/in mit unbedingtem Behandlungswunsch) mit Cisplatin-hältiger Kombinationschemotherapie behandelt werden, vorausgesetzt, sie werden ausführlich über die mangelhafte Datenlage und die daraus resultierende Unsicherheit bezüglich des Therapieprofits informiert. Die Verantwortung sowohl für passagere, aber auch für bleibende Nebenwirkungen sowie eine prinzipiell mögliche letale Toxizität einer solchen Chemotherapie, ohne wissenschaftlich gesicherten Benefit bei einem potenziell bereits gesunden Patienten, muss vom behandelnden Arzt bewusst getragen werden.

In den oben genannten randomisierten Studien wurden 3–4 Zyklen folgender Chemotherapie-Regime appliziert: CMV (Cisplatin, Methotrexat, Vinblastin), CISCA (Cisplatin, Cyclophosphamid, Adriamycin), MVA(E)C (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin oder Epirubicin, Cisplatin) und CM (Cisplatin, Methotrexat). Über „modernere“ oder Carboplatin-hältige Therapien liegen keine Daten vor, so dass Patienten, die nicht fit für Cisplatin sind, keine adjuvante Chemotherapie erhalten sollten.

Zusammenfassend gibt es also aufgrund fehlender guter randomisierter Studien keine ausreichende Evidenz für eine routinemäßig angewandte adjuvante Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms.

Tabelle 1: Randomisierte Phase-III-Studien beim metastasierten Urothelkarzinom

Regime/ Autor	N	RR %	CR %	Median Survival (mos)	Results MVAC ...
MVAC vs. CISCA Logothetis, 1990	120	65 46	35 25	12,6 10,0	better
MVAC vs. Cis Loehrer, 1992	246	39 12	13 3	12,5 8,2	better
MVAC vs. Gem/Cis Von der Maase, 2000	405	46 50	12 12	14,8 13,8	OS ~ MVAC-toxicity -
MVAC vs. HD MVAC+GCSF Sternberg, 2001, 2006	263	58 72	11 25	14,9 15,1	OS ~ (CR and PFS better with HD MVAC)
MVAC vs. 5FU/IFN/Cis Siefker-Radtke, 2002	172	59 42	24 10	12,5 12,5	better
MVAC+GCSF vs. Dtx/Cis+GCSF Barnias, 2004	220	54 37	22,9 13,2	14,2 9,3	better (imbalance for PS)

CISCA = Cisplatin, Cyclophosphamid, Adriamycin; HD = high dose; IFN = Interferon

■ Chemotherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms (Tab. 1)

Die Cisplatin-hältige Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms ist Standard für „fite“ Patienten.

Performance-Status (PS) und das Vorhandensein viszeraler Metastasen sind unabhängige Prognosefaktoren für das Overall Survival (OS) und mindestens ebenso wichtig wie die Art der verabreichten Chemotherapie (Evidenzlevel 3).

Mit Cisplatin-hältiger Kombinationschemotherapie kann ein medianes Überleben von bis zu 14 Monaten erreicht werden. Bei Patienten mit nur Lymphknotenmetastasen und gutem PS wurde ein Langzeit-progressionsfreies Überleben von 15 % beschrieben (Evidenzlevel 1b).

Mit Monochemotherapie sind niedrige Ansprechraten von kurzer Dauer zu erwarten (Evidenzlevel 2a).

Carboplatin-Kombinationen sind weniger wirksam als Cisplatin-basierte Chemotherapie, vor allem bezüglich kompletter Remissionen und Überleben (Evidenzlevel 2a).

Mit nicht-platinhaltiger Kombinationschemotherapie werden substanzielle Ansprechraten erreicht, sowohl in Erst- als auch

Zweitlinientherapie. Es gibt jedoch keinen Vergleich mit Standard-Cisplatin-Chemotherapie bei fitten Patienten oder Studien in reinen nicht-fitten Patientengruppen (Evidenzlevel 2a). Derzeit gibt es keine Standardchemotherapie für nicht-fitte Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (Evidenzlevel 2b).

Zweitlinientherapie: Kleine Phase-II-Studien zeigten moderate Responderaten für Monochemotherapien oder nicht-platinhaltige Kombinationen (Evidenzlevel 2a). Die operative Entfernung von Residuen nach guter partieller Remission einzelner Metastasenlokalisationen oder

die chirurgische Sicherung kompletter Remissionen nach Chemotherapie könnte zum Langzeit-rezidivfreien Überleben beitragen (Evidenzlevel 3).

■ Empfehlungen

- Prognosefaktoren (Performance-Status und Vorhandensein viszeraler Metastasen) sollten bestimmend für die Therapieentscheidungen sein (Grad-B-Empfehlung).
- Für die Definition „fit“ und „nicht fit“ für Cisplatin-hältige Chemotherapie sollte zumindest der Performance-Status (0 oder 1) und die adäquate Nierenfunktion herangezogen werden (Grad-C-Empfehlung).
- Erstlinientherapie für fite Patienten: Cisplatin-hältige Kombinationschemotherapie mit GC, MVAC+ GCSF oder HD MVAC+ GCSF (Grad-A-Empfehlung).
- Erstlinientherapie für nicht-fite Patienten: Carboplatin-hältige Kombinationschemotherapie oder Monochemotherapie (Grad-C-Empfehlung).
- Zweitlinienchemotherapie: Es gibt keine Standardtherapie. Monotherapie oder Paclitaxel/Gemcitabin sollten überlegt werden, solange der Patient in gutem Allgemeinzustand ist (Grad-C-Empfehlung).

Literatur:

Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol* 2003; 169: 116–7.

Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 67: 608–15.

Font A, Abad A, Saladie J, et al. Improved survival with induction chemotherapy in bladder cancer: preliminary results of a randomized trial. *Ann Oncol* 1994; 5 (Suppl 8): 71–2.

Martinez-Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arcena F, et al. Neoadjuvant cisplatin

chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995; 153: 964–73.

Rintala E, Hannisdahl E, Fossa SD, et al. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. *Nordic Cystectomy Trial I. Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 355–62.

Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. *The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. J Urol* 1996; 155: 1903–6.

International collaboration of trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and

vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 533–40.

Hall R. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abstract 710.

Bassi P, Cosciani S, Lembo A, et al. Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: The G.U.O.N.E. multicenter phase III trial. *Eur Urol Suppl* 1998; 33: 142. Abstract 567.

Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer — Nordic

cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 419–25.

Sengelov L, von der Maase H, Lundbeck F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol* 2002; 41: 447–56.

Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 859–66.

Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927–34. [EBM 1a]

Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171: 561–9. [EBM 1a]

Advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005; 48: 202–5; discussion 205–6. [EBM 1a]

Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy for muscle invasive bladder carcinoma: An analysis of selected patients from two combined randomised prospective Nordic trials. *Urology* 2006; 68 (Suppl 1): 137.

Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol* 1990; 8: 279–84.

Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994; 152: 81–4.

Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995; 153: 47–52.

Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996; 155: 495–9; discussion 499–500.

Bono A, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997; 11: 5–8.

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005; 48: 189–99; discussion 199–201. [EBM 1a]

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. The Updated EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 815–25.

Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trials. *Lancet* 1999; 354: 533–40. [EBM 1b]

Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 859–66. [EBM 1b]

Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4602–8. [EBM 1b]

Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3173–81. [EBM 11a]

Bellmunt J, Albanell J, Gallego OS, et al. Carboplatin, methotrexate, and vinblastine in patients with bladder cancer who were ineligible for cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1992; 70: 1974–9. [EBM 1b]

Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050–5. [EBM 1b]

Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 220–8. [EBM 1b]

Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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. [EBM 1b]

Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988; 318: 1414–22. [EBM 3a]

Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, 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. [EBM 1b]

Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase

III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 50–4. [EBM 1b]

Von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3: 11–9.

Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100: 1639–45. [EBM 11b]

Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996; 77: 344–51. [EBM 111b]

Carteni G, Dogliotti L, Crucitta E, et al. Phase II randomised trial of gemcitabine plus cisplatin (GP) and gemcitabine plus

carboplatin (GC) in patients (pts) with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: Abstract 1543. [EBM 111b]

Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1966–72. [EBM 111b]

Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92: 2993–8. [EBM 111b]

Meluch AA, Greco FA, Burris HA, 3rd et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3018–24. [EBM 111b]

Korrespondenzadressen:

*OA Dr. Michael Scholz
Urologische Abteilung
Kaiser-Franz-Josef-Spital/SMZ-Süd
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-Mail: michael.scholz@wienkav.at*

*OA Dr. Andreas Bucher
Urologische Abteilung
Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: bucher@dr.bucher.com*

*Priv.-Doz. Maria De Santis
III. Medizinische Abteilung
Kaiser-Franz-Josef-Spital/SMZ-Süd
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-Mail: maria.desantis@wienkav.at*

*Prof. Dr. Martin Klimpfinger
Institut für Pathologie
Kaiser-Franz-Josef-Spital/SMZ-Süd
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-Mail: martin.klimpfinger@wienkav.at*

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](#)