

Das oberflächliche Harnblasenkarzinom

Diagnostik, Therapie, Rezidivprophylaxe

A. Böhle

Inzidenz

3% aller bösartiger Tumoren sind Harnblasenkarzinome, wobei in etwa 90-95% ein Urothelkarzinom vorliegt. Das Urothelkarzinom der Harnblase hat eine Häufigkeit von ca. 10/100 000 und ist die Ursache für etwa 3,5% aller Krebstodesfälle⁵⁵. Es ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters: Weniger als 5% der Tumore treten in den ersten 3 Lebensjahrzehnten auf. Die Tumorzinzidenz steigt ab dem 40. Lebensjahr und erreicht ein Maximum im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. 70% der Patienten werden initial mit einem oberflächlichen Blasentumor zur Untersuchung kommen (Tumorstadien pTa, pT1 oder Carcinoma in situ) (Abb.1), 30% der Patienten haben primär einen bereits in die Muskulatur vorgewachsenen (Tumorstadien pT2, pT3a) oder organüberschreitenden Tumor (pT3b, pT4). Die folgenden Abschnitte sollen einen kurzen Überblick über die Diagnostik sowie die organerhaltenden Therapiemöglichkeiten inklusive der intravesikalen Rezidivprophylaxe geben.

Ätiologie

Bereits 1895 konnte ein Zusammenhang zwischen Blasentumorinduktion und Exposition gegenüber Anilinfarbstoffen bei deutschen Industriearbeitern gezeigt werden⁴⁰. Neben industriellen Noxen, bei denen aromatische Amine eine herausragende Rolle spielen, werden weitere exogene und endogene Faktoren sowie genetische Zusammenhänge diskutiert. Die Latenzzeit zwischen Kanzerogenexposition und Tumordiagnose liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Bemerkenswert ist weiterhin die Korrelation der Blasentumorerkrankung mit dem Zigarettenkonsum⁴. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Blasenkarzinom ist aus oben angegebenen Gründen in den Berufsgruppen zu finden, die ständig den genannten Karzinogenen exponiert sind (Tab. 1). Das individuelle Risiko ist jedoch praktisch nicht abzuschätzen.

Spezielle hochsensitive Untersuchungsverfahren sind zur Frühdiagnose des Harnblasenkarzinom derzeit nicht verfügbar. In den genannten Risikogruppen kann allenfalls eine Mikrohämaturiediagnostik im Rahmen anderer tätigkeitsbedingter Untersuchungen zur frühen Erkennung eines Blasenkarzinom beitragen⁴⁹.

Symptomatik

Das häufigste Symptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie. Die Mehrzahl der Patienten stellt sich wegen einmaliger oder rezidivierender Makrohämaturie beim Urologen vor. Dysurie und Pollakisurie sind nicht selten Symptome bei Carcinoma in situ (CIS) der Harnblase oder bei Tumoren, die am Blasen Hals lokalisiert sind. Sie treten auch als Begleitsymptom bei fortgeschrittenen Tumoren und bei begleitenden Harnwegsinfektionen auf. Schmerzen im Bereich des Unterbauchs deuten immer auf einen fortgeschrittenen Tumor hin, ebenso sind

Anämie, Schwäche, Appetitlosigkeit Zeichen der Harnwegsobstruktion oder des metastasierten Tumors.

Diagnostik

Die Diagnose des Harnblasenkarzinoms erfolgt mit der Urethrozystoskopie, jedoch steht diese Untersuchung nicht am Anfang der diagnostischen Abklärung eines Patienten mit dem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom. Wird durch die Endoskopie ein Blasenkarzinom gesichert oder der Verdacht auf ein Frühkarzinom gestellt, sollte bei der Anamneseerhebung auf Risikofaktoren wie berufliche Exposition, Nikotinabusus, Schmerzmittelkonsum und chronische Harnwegsinfekte geachtet werden.

Das Urothelkarzinom der Harnblase wird entsprechend der therapeutischen Optionen in ein oberflächliches Blasenkarzinom und ein muskelinfiltrierendes bzw. fortgeschrittenes Blasenkarzinom unterteilt. Da das oberflächliche Blasenkarzinom in der überwiegenden Mehrzahl organerhaltend behandelt wird und eine Metastasierung selten ist, steht die Diagnostik des lokalen Tumors im Vordergrund.

Klinische Untersuchung: Die klinische Untersuchung beinhaltet neben der Palpation des Unterbauches und des inneren Genitales die Palpation des Nierenlagers und zielt darauf ab, eine Hydronephrose der Niere, einen Unterbauchtumor oder die Infiltration in Beckenorgane zu erfassen. Dies bedeutet beim Mann die rektale Palpation der Prostata und der Ampulla recti, bei der Frau die vaginale Untersuchung mit Palpation des inneren Genitales.

Harnanalyse: Die Harnanalyse ist eine Routineuntersuchung zum Ausschluß oder Nachweis der Hämaturie, eine Bakterienkultur sollte bei Verdacht auf Harnwegsinfektion angelegt werden.

Laboruntersuchungen: Zur Überprüfung der Nierenfunktion wird Serumkreatinin oder Serumharnstoff bestimmt. Diese Parameter sind erforderlich für das in der weiteren Diagnostik notwendige i.v.-Urogramm. Gleichzeitig sollte bereits ein Blutbild mit Gerinnungsprofil durchgeführt werden, da eine Blasentumordiagnostik ohne diagnostische TUR (siehe unten) nicht möglich ist.

Sonographie des Abdomens: Die Sonographie erfolgt zur Beurteilung der Niere, der Harnblase und der Leber. Da der diagnostische Ablauf bei Patienten mit Makrohämaturie die Abklärung des oberen Harntraktes mit einschließt und die Sonographie die wichtigste nicht invasive Untersuchung zur Beurteilung des Nierenparenchyms ist, ermöglicht sie den Nachweis bzw. Ausschluß von soliden Raumforderungen und Zysten der Niere. Darüber hinaus kann die Harnstauung nachgewiesen werden. Die Sonographie der gefüllten Harnblase kann in Abhängigkeit von der Tumorgröße den Blasentumor in etwa 90% nachweisen. Falsch positive Befunde werden durch Blasentrabekulierung, Blutkoagel etc. erhoben. Bei

10-50% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor finden sich Lymphknotenmetastasen, bei etwa 15% Fernmetastasen. Durch die Sonographie kann zusätzlich grob orientierend bereits das kleine Becken und die Leber hinsichtlich Metastasen evaluiert werden.

Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax: Lungenmetastasen sind neben Knochen- und Lebermetastasen die häufigsten Fernmetastasen des lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms. Eine Lungenmetastasierung ist jedoch beim oberflächlichen Blasenkarzinom nicht zu erwarten. Daher stellt die Thoraxaufnahme für den oberflächlichen Blasentumor eine fakultative Untersuchung (auf Wunsch des Anästhesisten) dar, während sich beim fortgeschrittenen Tumor obligat in der prätherapeutischen Abklärung ist.

Röntgendarstellung des Harntraktes (i.v.-Urogramm): Das i.v.-Urogramm dient zur Darstellung des oberen Harntraktes und der Harnblase. Da bis zu 5% der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase Tumoren des oberen Harntraktes aufweisen, stellt diese Untersuchung weiterhin einen Bestandteil der präoperativen Untersuchungen dar. Obwohl mit der Sonographie die Stauung des oberen Harntraktes oder die lokale Tumorausbreitung im Becken abgeklärt werden kann, ist man nicht in der Lage, einen Nierenbecken- oder Harnleitertumor zu diagnostizieren. Darüber hinaus stellt das prätherapeutische i.v.-Urogramm die Ausgangssituation vor weiteren therapeutischen Maßnahmen und für die später notwendige Nachsorge dar.

Retrograde Pyelographie: Die retrograde Pyelographie wird üblicherweise nicht zur präoperativen Abklärung des oberen Harntraktes benötigt. Jedoch muß sie bei speziellen Situationen wie Kontrastmittelallergie, Schilddrüsenüberfunktion, Myelom, Niereninsuffizienz etc. eingesetzt werden. Darüber hinaus ist sie bei unklaren Befunden im i.v.-Urogramm eine unabdingbare Zusatzuntersuchung.

Urethrozystoskopie: Die Urethrozystoskopie ist neben der diagnostischen transurethralen Resektion die wichtigste diagnostische Maßnahme. Durch sie kann das Blasenkarzinom nachgewiesen oder ausgeschlossen oder der Verdacht auf ein in situ Karzinom erhoben werden. Aufgrund des endoskopischen Bildes ist es bereits präoperativ möglich, die Lokalisation, Anzahl und Wachstumstyp der Tumoren festzustellen, sowie eine Differenzierung zwischen oberflächlichen oder tief infiltrierenden Tumoren vorzunehmen.

Transurethrale Elektroresektion: Die transurethrale Elektroresektion hat bei oberflächlichen Tumoren diagnostische und therapeutische Bedeutung. Drei Fragen müssen durch die Resektion beantwortet werden.

1. Welche Tumorart und Tumordifferenzierung liegt vor,
2. wie tief ist der Tumor in die Blasenwand vorgewachsen und
3. finden sich neben dem exophytischen Tumor noch Tumorausläufer in der anscheinend normal aussehenden umgebenden Blasenschleimhaut.

Um diese Fragen beantworten zu können ist ein exaktes operatives Vorgehen einzuhalten. Nachdem der exophytische Tumoranteil abgetragen und das resezierte Gewebe mit der Blasenspritze evakuiert wurde, werden getrennte Biopsien aus dem Tumorgrund und aus den Tumorrändern genommen. Neben dem Tumorgrad ist die Infiltrationstiefe und begleitende Veränderungen von Bedeutung. Bei der Resektion des Tumorgundes ist darauf zu achten, daß das Resektat die Blasenmuskulatur mit einschließt. Nur so kann der Pathologe die Diagnose eines oberflächlichen bzw. muskelinfiltrierenden Tumors stellen.

Die Randbiopsien sind aus zwei Gründen erforderlich.

1) Biopsien aus dem unmittelbaren Umfeld des Urotheltumors haben eine wesentliche prognostische Aussage hinsichtlich des zu erwartenden Tumorrezidivs und der Tumorprogression ¹. Finden sich in den Randbiopsien hochgradige Urotheldysplasie oder Carcinoma in situ, so ist in bis zu 80% innerhalb von 12 Monaten ein Tumorrezidiv zu erwarten.

2) Gibt die Randbiopsie Auskunft über die komplette Tumorentfernung.

Transurethrale Biopsie der prostatistischen Harnröhre: Das Urothelkarzinom der Harnblase kann sich direkt in die prostatistische Harnröhre und die Prostata erstrecken oder es kann ein synchroner Befall der Schleimhaut bzw. eine Infiltration in die Prostata bei an anderer Stelle in der Blase lokalisierten Tumoren auftreten, letzterer wird besonders häufig (30%) beim in situ Karzinom der Harnblase beobachtet. Um eine adäquate Therapieplanung durchführen zu können, organerhaltende Therapie beim in situ Karzinom oder Blasensubstitution durch eine orthotope Darmblase mit Anschluß an die Harnröhre, muß der Befall der Harnröhre mit einem Urothelkarzinom ausgeschlossen werden.

Systematische Blasenschleimhautbiopsie: Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die nachweisen, daß es sich beim Urothelkarzinom der Harnblase häufig um eine multifokale Veränderung der Blasenschleimhaut handelt ^{5,6,24}. Um diese Veränderungen frühzeitig, das heißt zum Zeitpunkt der Tumordiagnostik erkennen zu können, wurden die systematischen Blasenschleimhautbiopsien in die Diagnostik eingeführt. Durch die an bestimmten Stellen der Blase entnommenen Gewebeproben wurden Dysplasien verschiedenen Grades und in situ Karzinome nachgewiesen, die bereits zum Zeitpunkt des Ersttumors vorhanden sind. Es wurde jedoch an einer großen Anzahl von Patienten mit Ta-T1 Blasenkarzinomen nachgewiesen, daß die systematischen Biopsien von normal aussehenden Blasenschleimhautarealen keine Befunderweiterung hinsichtlich der Tumorrezidivrate und der Tumorprogressionsrate erlaubt, die über jene prognostischen Faktoren hinausgeht, die man durch Bestimmung des Tumorgrades, des Tumorstadiums und der Multiplizität erreicht. Dementsprechend ist eine systematische Blasenschleimhautbiopsie zum Zeitpunkt der transurethralen Blasentumorresektion von Ta- T1 Tumoren nicht angezeigt ^{21,26}.

Anders verhält es sich jedoch bei Patienten, bei denen eine positive Urinzytologie vorliegt und kein sichtbarer Tumor nachzuweisen ist oder bei Patienten mit situ Karzinomen sowie T1, G3 Tumoren (siehe unten).

Urinzytologie: Die urinzytologische Untersuchung ist eine sensitive und spezifische Untersuchung zur nicht invasiven Diagnose des Urothelkarzinoms. Die Sensitivität ist abhängig vom Tumorgrad (Tabelle 1). Gut differenzierte Tumoren entgehen in mehr als 50 % der urinzytologischen Diagnostik. Begleitende Makrohämaturie, Harnwegsinfektionen, Harnsteinleiden etc. schränken die Spezifität durch falsch positive und falsch negative Ergebnisse ein. Trotz der Fortschritte in der Immunzytologie^{15,47,48} kann die Zytologie die Zystoskopie zum Nachweis des Blasenkarzinoms noch nicht ersetzen. Sie stellt daher keine essentielle prätherapeutische Untersuchung bei Patienten mit zystoskopisch sichtbaren Blasentumoren dar. Anders verhält es sich, wenn man den Verdacht auf ein in situ Karzinom der Harnblase aufgrund von zystitischen Symptomen und/oder zystoskopisch sichtbaren Schleimhautveränderungen hat. Das in situ Karzinom der Harnblase kann in bis zu 90% der Patienten urinzytologisch nachgewiesen werden. Durch die Urinzytologie ist es bei 60% der Patienten mit oberflächlichen Tumoren möglich, den am Resektionsmaterial bestimmten Tumorgrad vorherzusagen. Da sich daraus jedoch nur bei Patienten mit T1, G3 Tumoren eine diagnostische Konsequenz ergibt (systematische Biopsie), dieser Tumor jedoch wiederum selten anzutreffen ist, kann man daraus die Forderung nach einer prätherapeutischen Urinzytologie nicht ableiten. Jedoch ist die Urinzytologie zum Zeitpunkt der geplanten Nachresektion (siehe unten) oder der Nachsorgezystoskopie eine unerläßliche Untersuchung³⁵, da dadurch Tumorstufen und Tumorrezidive erkannt werden können.

Bimanuelle Untersuchung: Die bimanuelle Untersuchung in Narkose wird als notwendige diagnostische Untersuchung im TNM-System angeführt. Das Untersuchungsergebnis ist nicht nur von der Ausdehnung des Tumors sondern auch von vorangegangener Operation im Unterbauch, Fettleibigkeit, Lokalisation des Tumors (im Bereich der Blasenvorderwand) und von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. In einem hohen Prozentsatz wird dabei die Tumorausdehnung über- oder unterschätzt. Trotz dieser Ungenauigkeit hat die bimanuelle Untersuchung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eine hohe Treffsicherheit, mehr als 90% dieser Tumoren werden dabei richtig erkannt. Darüber hinaus ist die Information über die Beweglichkeit bzw. Fixation der Blase für die Operationsplanung von Interesse.

Therapie

Transurethrale Elektroresektion (TUR)

Die TUR stellt beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom einen Eingriff mit diagnostischer und kurativer Zielsetzung dar. Es kann repräsentatives Gewebe für

die pathologisch-histologische Beurteilung gewonnen werden, andererseits wird eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes im Gesunden angestrebt. Demgegenüber kommt beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom der TUR lediglich diagnostische Bedeutung (Histologiegewinnung), allenfalls noch eine palliative Bedeutung zu.

Die TUR erfolgt fraktioniert, um anhand der entnommenen Gewebeschichten die Infiltrationstiefe und Ausdehnung des Tumors feststellen zu können. Es wird zunächst der exophytische Tumoranteil abgetragen und asserviert. Anschließend erfolgt mittels gesonderter Resektion die Entnahme von Material aus dem Tumorgrund bis ins sichtbare gesunde Gewebe. Weiterhin sollten getrennte Portionen aus dem Tumorrand entnommen werden⁸. Voraussetzung für die stadienadaptierte Weiterbehandlung beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom ist die Tumorfreiheit vor Beginn der adjuvanten Therapie. Mit einer Tumorpersistenz muß in bis zu 40% beim T1 Karzinom gerechnet werden. Hieraus leitet sich die Bedeutung einer obligaten Nachresektion zumindest beim pT1 Karzinom, fakultativ auch bei niedrigeren Tumorstadien ab^{22,25,54}. Zumindest beim pT1 Karzinom, oder wenn sich Tumoranteile / -reste im Tumorgrund oder Randbezirk finden, oder beim niedrig differenzierten G 3 Karzinom - sollte eine Nachresektion ca. 1 - 4 Wochen nach dem Ersteingriff erfolgen. Dieses Intervall erlaubt eine intra- und perivesikale Narbenbildung, so daß die Nachresektion blasenwanddurchgreifend ("gezielt perforierend") erfolgen kann. Im Rahmen dieses Eingriffs sollte ein Biopsie der Harnröhre entnommen werden, da dieser Befund für die Planung einer evtl. notwendig werdenden kontinenten Harnableitung (s.u.) nötig ist. Ist im Nachresektat muskelinfiltrierender Tumor vorhanden, so ist die Indikation zum radikalen Eingriff zu überprüfen. In jedem Fall ist beim pT1-Tumor nach TUR eine kurzfristige Kontrollzystoskopie mit zytologischer Kontrolle erforderlich, um Resttumoren oder schnell wachsende Rezidive frühzeitig erkennen zu können.

Beim Carcinoma in situ (CIS) ist die alleinige TUR wegen der hohen Progressionsrate von etwa 60% nicht ausreichend. Die Kombination mit einer adjuvanten intravesikalen Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) führt bei etwa 70% der Patienten mit CIS zur Tumorfreiheit, die bei ca. 64% der Pat. für mind. 5 Jahre anhält^{7,13,16}. Erst beim Therapieversagen auf die intravesikale Immuntherapie ist die radikale Zystektomie indiziert.

Intravesikale Rezidivprophylaxe

Die überwiegende Mehrzahl der urothelialen Harnblasenkarzinome (70-80%) ist bei Diagnosestellung oberflächlich (Tumorstadien pTa, pT1 und Carcinoma in situ (Cis), ca. 70% der oberflächlichen Tumoren rezidivieren jedoch nach transurethraler Resektion, abhängig vom Tumorstadium und Differenzierungsgrad³². Etwa 25% der

rezidivierenden Tumoren zeigen eine Verschlechterung von Tumorstadium oder -differenzierung im Rezidiv^{9,10}. Die korrigierte 5-Jahres-Überlebensrate nach transurethraler Resektion (TUR) des Tumorstadiums pTa beträgt 95%, für das Tumorstadium pT1 G 1-2 81%. Das Stadium pT1 G 3 hat eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64%. Eine Tumorprogression bei Rezidiv verschlechtert die Prognose im Stadium pTa auf 78%, im Stadium pT1 G 1-2 auf 79% und im Stadium pT1 G 3 auf 39%^{43,44}. Die Metastasierungshäufigkeit liegt bei rezidivierenden oberflächlichen Harnblasenkarzinomen im Stadium pTa bei 0,7%, im Stadium pT1 in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad bei 14% (G1-G2) bis 22% (G3)⁴⁵. Es wird somit ersichtlich, daß die Rezidiv-, Progressionshäufigkeit und Metastasierung gut mit dem Tumorstadium und der Tumordifferenzierung korreliert und daß oberflächlich invasive pT1-Tumoren mit Überschreitung der Lamina propria eine besondere Risikogruppe darstellen.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Prognose ist der Differenzierungsgrad (G) des Primärtumors²³. Bis zu 10% der hoch differenzierten G 1-Karzinome zeigen im Verlauf nach transurethraler Resektion eine Invasion, während 22-52% der mittelgradig differenzierten (G 2) und 50-82% der niedrig differenzierten G 3-Karzinome invasiv werden^{18,38}. Weitere Faktoren, die die Prognose negativ beeinflussen, sind: Multifokales Tumorwachstum⁴⁴, Tumorgröße über 5 cm, begleitende Urotheldysplasien⁵¹ und begleitendes Cis⁵² (Tab. 2).

Einen Sonderfall stellt das Carcinoma in situ (CIS) dar: In 90% wird ein CIS assoziiert mit papillären oder soliden Blasentumoren gefunden, nur in 10% tritt es als Solitärherd auf. Das Rezidiv- und Progressionsrisiko ist hoch und beträgt nach alleiniger TUR zwischen 20% und 80% der Fälle¹⁴.

In Abhängigkeit von den oben genannten einzelnen prognostischen Kriterien nach TUR kann die Indikation zur adjuvanten Therapie oberflächlicher Harnblasenkarzinome (intravesikale Rezidivprophylaxe) gestellt werden (Tab. 3).

Monofokale Primärtumoren des Stadiums pTa G1 bedürfen aufgrund des niedrigen Rezidiv- und Progressionsrisikos keiner Prophylaxe. Wegen der hohen Progressionsneigung und Gefahr der Metastasierung stellen Patienten mit pT1 G3 - Tumoren eine Risikogruppe dar, welche am ehesten radikal operativ behandelt werden sollten, allerdings gehen die Meinungen hier insbesondere beim Primärtumor noch auseinander. Alle zwischen diesen beiden Extremen liegenden oberflächlichen Blasentumoren sollten nach transurethraler Resektion einer intravesikalen Rezidivprophylaxe unterzogen werden.

Die Zielsetzung der intravesikalen Rezidivprophylaxe ist die Vermeidung oder Verzögerung von Tumorrezidiven und die Verhinderung einer Tumorprogression beim Rezidiv. Grundsätzlich muß hierbei zwischen topischer Chemotherapie und einer topischen Immuntherapie unterschieden werden. Zur intravesikalen Rezidiv-

prophylaxe sind einerseits Zytostatika (Doxorubicin, Mitomycin C) und ist andererseits der Immunmodulator BCG klinisch etabliert. Während bei Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko Chemo- oder Immuntherapie als gleichwertig anzusehen ist^{42,53}, ist bei hohem Progressionsrisiko (G 3-Tumoren, Rezidivtumoren) die intravesikale Behandlung mit BCG vorzuziehen^{28,30}. Letztere ist im Vergleich jedoch mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate verbunden, so daß hier die Indikation jeweils differenziert zu stellen ist.

Durch hohe Progressionsneigung stellen Patienten mit pT1 G 3 Tumoren eine besondere Risikogruppe dar. Hier ist nach vollständiger TUR der Versuch der organerhaltenden Therapie mittels intravesikaler Rezidivprophylaxe, vorzugsweise mit dem Immunmodulator BCG (Bacillus Calmette-Guérin) indiziert. Bei erneutem Rezidiv des Stadiums pT1 innerhalb von 3-6 Monaten jedoch muß bei diesen Patienten die Indikation zur radikalen Zystektomie gestellt werden, da das Progressionsrisiko in diesem Fall erheblich ist¹⁷.

Topische Chemotherapie

International werden die Zytostatika Thiotepa, Epodyl, Mitomycin C und Doxorubicin verwendet (Tab. 4, im deutschen Sprachraum überwiegend die topisch eingesetzten Zytostatika Doxorubicin und Mitomycin-C eingesetzt).

Doxorubicin (Adriamycin). Doxorubicin ist ein Chemotherapeutikum aus der Antibiotikagruppe. Seinem hohen Molekulargewicht von 580 Daltons zufolge wird Doxorubicin kaum resorbiert. Vor dem Hintergrund variabler Therapieschemata werden als Komplikationen die chemische Zystitis und vereinzelt Blasenschrumpfung beschrieben. Die systemische Resorption ist aufgrund des hohen Molekulargewichts vernachlässigbar gering. Lokale Nebenwirkungen entsprechen einer chemischen Zystitis und haben eine Inzidenz zwischen 4 und 56%.

Mitomycin-C. Mitomycin-C ist ein Chemotherapeutikum aus der Antibiotikagruppe, das die DNA-Synthese hemmt. Bei einem Molekulargewicht von 334 Daltons werden weniger als 1% der Substanz transurothelial resorbiert. Eine gängige Dosierung von Mitomycin-C sieht die wöchentliche Instillation von 20 mg in 40 ml über einen Zeitraum von 8 Wochen mit einer anschließenden einjährigen Erhaltungstherapie bei einmonatlicher Instillation vor. Die Notwendigkeit für die Langzeittherapie wird derzeit unterschiedlich gesehen.

Die chemische Zystitis nach Gabe von topischen Zytostatika manifestiert sich als Dysurie, Pollakisurie und krampfartigen Schmerzen. Die Inzidenz wird in der Literatur zwischen 6 und 41% angegeben⁵⁰. Ein typisches Problem nach intravesikaler Mitomycin-C Therapie stellt das Palmarekzem dar. Diese Reaktion entspricht wahrscheinlich einer Hypersensitivitätsreaktion. Eine Myelosuppression nach intravesikaler Mitomycingabe ist vernachlässigbar gering, da aufgrund des hohen

Molekulargewichts ein systemischer Übertritt nur bei früher Instillation nach ausgedehnter Tumoresektion auftritt.

Die topische Chemotherapie zeigte nur bei mittel- bis hochdifferenzierten Blasentumoren einen Vorteil gegenüber der TUR, bei niedrig differenzierten oberflächlichen Harnblasentumoren war kein statistisch gesicherter Vorteil zu finden³⁹. Ein gesicherter Einfluß der topischen Chemotherapie auf die Progression von Blasentumoren besteht nicht^{30,45}.

Praktische Anwendung: Die Frage des Beginn und der Dauer einer intravesikalen Chemotherapie ist derzeit noch nicht endgültig geklärt. Daten der EORTC konnten kürzlich jedoch einen wesentlichen Beitrag liefern²: Bouffoux et al. analysierten 2 große Studien, in denen entweder früh (am Tag der Operation) oder spät (nach 14 Tagen) mit der Instillationstherapie begonnen wurde. Diese wurde dann über 6 oder 12 Monate fortgeführt. Die Ergebnisse zeigten, daß der frühe Instillationsbeginn zur Verringerung der Rezidivrate führte. Die verlängerte Instillation über ein Jahr war nur bei den Patienten vorteilhaft, bei denen kein früher Instillationsbeginn stattgefunden hatte. Ein Einfluß auf die Progression oder das Überleben war auch in dieser Untersuchung nicht feststellbar.

Topische Immuntherapie

Nach tierexperimentellen Vorarbeiten berichteten Morales et al. 1976 erstmals über die intravesikale Immuntherapie des oberflächlichen Blasenkarzinoms mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) beim Menschen³⁴. Ergebnisse nachfolgender Studien zeigen weiterhin den therapeutischen Wert der Rezidivprophylaxe des oberflächlichen Urothelkarzinoms und ebenso der Therapie des Carcinoma in situ (CIS) der Harnblase mit BCG.

Die Remissionsdauer bei kurzer Nachuntersuchungszeit (<2 Jahren) liegt bei ca. 70%. Langzeitergebnisse verschiedener Autoren weisen allerdings auch auf eine lang persistierende Wirkung der BCG-Therapie hin: 1984 konnte Morales auf eine anhaltende Rezidivfreiheit bei 48% der Patienten mit mehrfach rezidivierenden Tumoren 5 Jahre nach initialer BCG Therapie verweisen. Die Erfolge beim CIS lagen bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von >4 Jahren bei 59%³³. Sarosdy und Lamm erzielten Rezidivfreiheit bei 78% der Patienten noch 5 Jahre nach nur einem Zyklus BCG⁴⁶.

Da die Senkung der Rezidivrate oberflächlicher Tumoren zwar ein wichtiges, für das Überleben der Patienten jedoch möglicherweise ein untergeordnetes Kriterium darstellt, untersuchten Herr et al. 1988 in einer randomisierten Langzeitstudie die Auswirkungen einer BCG-Therapie auf prognostisch relevante Faktoren wie Tumorprogression und Überlebenszeit¹²: In einer Hochrisikogruppe mit 95% Rezidiven in der lediglich mit TUR behandelten Kontrollgruppe konnte die Rezidivrate

in der BCG-behandelten Patientengruppe auf 53% signifikant gesenkt werden. Eine radikale Zystektomie aufgrund einer Tumorprogression war bei 42% der Kontrollpatienten und bei 26% der BCG-behandelten Patienten nötig. Die Zeit bis zur radikalen Therapie konnte von 8 Monaten auf 24 Monaten in der BCG-Gruppe verlängert werden. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren (!) war die mittlere Überlebenszeit der BCG-behandelten Patienten statistisch signifikant verlängert ($p=0,032$). Weitere Arbeiten dieser Gruppe ¹¹ und ebenfalls eine prospektiv-randomisierte Studie der Southwest Oncology Group (USA) ²⁷ konnte später die Wirksamkeit von BCG in Bezug auf die Progression bestätigen, so dass derzeit diese biologische Effektivität als gesichert gelten darf.

Nebenwirkungen: In einer Studie zur Evaluation des Nebenwirkungsspektrums von BCG konnten Lamm et al. 1989 die aufgrund des Wirkmechanismus zu erwartende Zystitis als Hauptsymptom feststellen ³¹. Sie ist bei nahezu allen Patienten für 1 - 2 Tage vorhanden und gewöhnlich durch nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente gut beherrschbar. Bei schwereren Verläufen mit protrahierten oder intolerablen Beschwerden ist zusätzlich eine prophylaktische Medikation mit 300 mg Isoniazid (INH) zu empfehlen. Eine in mindestens 41% der BCG-behandelten Fälle auftretende, meist asymptomatische granulomatöse Prostatitis kann mittels Stanzbiopsie oder Feinnadelpunktion von einem Prostatakarzinom differentialdiagnostisch abgegrenzt werden und ist bei Symptomlosigkeit nicht behandlungsbedürftig. Eine Hospitalisation aufgrund von Nebenwirkungen war bei 2% der BCG-behandelten Patienten nötig. Beim Auftreten von ernstesten systemischen Symptomen sollte die BCG-Therapie aus Gründen einer erhöhten Gefährdung des Patienten nicht weitergeführt werden und eine tuberkulostatische Tripeltherapie begonnen werden (INH 300 mg, Rifampicin 600 mg, Ethambutol 1200 mg/Tag als orale Medikation für 6 Wochen). Die zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden muß zur Beherrschung der hyperergen Komponente bei generalisierter BCG-Infektion (BCG-itis) erwogen werden.

Praktische Anwendung: Der Instillationszyklus sollte ca. 14 - 21 Tage nach der TUR erfolgen, so daß die bisher erfolgte Granulation der Resektionswunde einen systemischen Übertritt in die Blutbahn verhindert. Aus dem gleichen Grunde ist abzuwarten, bis eine postoperative Makrohämaturie sistiert. Das Vorliegen eines vesikorenalen Reflux beinhaltet kein erhöhtes Therapierisiko ³. Zur Instillation von BCG sollte nur wenig Gleitmittel verwendet werden, da sonst eine Reduktion der Keimzahl möglich ist. Die Katheterisierung sollte aufgrund der Sepsisgefahr atraumatisch erfolgen. Die anschließende Entsorgung des BCG-haltigen Patientenurins kann über die Toilette erfolgen, da eine Krankheitsverbreitung

hierdurch nicht zu befürchten ist⁴¹. Die Einleitung in die öffentliche Kanalisation ist zulässig und unproblematisch.

Das seit Einführung der BCG-Therapie meistgebräuchliche Behandlungsprotokoll beinhaltet die wöchentliche Instillation für einen Zeitraum von 6 Wochen. Dieses Protokoll ist empirisch, die Effektivität der Therapie kann jedoch durch eine Erhaltungstherapie verbessert werden. So konnten Lamm und Mitarbeiter der SWOG eine 80%ige Rezidivfreiheit bei ihren Patienten durch eine Erhaltungstherapie über drei Jahre erzielen. Bereits nach 2 Jahren war im Erhaltungstherapiearm kein Rezidiv mehr zu verzeichnen²⁹. Durch eine Halbierung der applizierten Dosis konnten Pagano et al. eine Reduktion der Nebenwirkungen bei bisher vergleichbarer Ansprechrate finden³⁷. Eine endgültige Bewertung dieser Ergebnisse steht jedoch aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit und der geringen Patientenzahl noch aus. Eine Behandlung mit halbiertes Dosis sollte nur innerhalb klinischer Studien erfolgen.

Weitere Immuntherapeutika

Als weitere klinisch bereits eingesetzte intravesikale Immuntherapieverfahren sind die Instillation von Interferon- α und von Keyhole-Limpet-Hemocyanin (KLH) zu erwähnen. Beide Immuntherapeutika zeigten jedoch im direkten Vergleich mit BCG eine geringere Wirksamkeit^{19,20}, so daß sie derzeit zumindest bei Risikotumoren nicht als alternative Immuntherapieverfahren zu BCG angesehen werden können (Tab. 5)

Zusammenfassung

Die Wertigkeit einer intravesikalen Rezidivprophylaxe beim oberflächlichen rezidivierenden Urothelkarzinom ist mittlerweile unbestritten. Der Vorteil der intravesikalen Chemotherapie ist zusammengefaßt auf eine 14%ige Reduktion der Rezidivhäufigkeit begrenzt, welche für 2-3 Jahre anhält. Leider ist die Tumorprogression durch diese Behandlung nicht beeinflußt. Die bevorzugte Indikation für die intravesikale Chemotherapie erscheint aus diesem Grunde bei Patienten mit GI- oder GII-Harnblasenkarzinomen im Tumorstadium pTa zu liegen. Auch erscheint die einmalige frühe postoperative Instillation unmittelbar nach TUR effektiv zu sein und ist deshalb zu empfehlen. Bei im Vergleich zur intravesikalen Zytostatika-Applikation sicherlich höheren Wirksamkeit der topischen Immuntherapie mit BCG ist es hier die höhere Nebenwirkungsrate, welche eine allgemeine Akzeptanz von BCG derzeit einschränken. Der Arzt muß sich nach gründlicher Information über Risiken und Nutzen, für die individuell beste Behandlung seines Patienten entscheiden.

Tabelle 1: Liste der Berufe, welche ein erhöhtes Risiko einer Blasenkarzinomerkrankung aufweisen (nach ³⁶)

Maler	Arbeiter in:	
Spritzlackierer	Kautschukindustrie	Straßenbau
Textilfärber	Druckerei	Schornsteinfeger
Textildrucker	Kokerei	Großfeueranlagen
Lederfärber	Gaswerke	Raffinerien

Tabelle 2: Prognostisch wichtige Faktoren des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

Tumorstadium
Differenzierungsgrad
Multifokalität
Tumorgröße
begleit. Dysplasien
begleit. CIS

Tabelle 3: Indikation für eine adjuvante intravesikale Instillationstherapie

Stadium	Diff.-Grad	Primärtumor/Rezidivtumor	adj. Rezidivprophylaxe
Pta	G1	Prim.	keine
	G 1	Rez.	intraves. Rezidivprophylaxe
	G 2	Prim./Rez.	intraves. Rezidivprophylaxe
	G 3	Prim./Rez.	intraves. Rezidivprophylaxe
Cis	G2-G3	Prim./Rez.	intraves. Therapie
pT1	G 1, G 2	Prim./Rez.	intraves. Rezidivprophylaxe
	G 3	(Prim.)/Rez.	Sonderfall, s.u.

Tabelle 4: Intravesikale Chemotherapeutika: Molekulargewicht (MW) und Resorption

	MW	Resorption	Autor
Thiothepa	189	33-73 %	Jones 1961 Pavone-Macaluso 1976
Epodyl	262	< 10 %	Nielsen 1979 Robinson 1977
Mitomycin	334	< 1 %	Mishina 1975 Flüchter 1982
Doxorubicin	580	< 1 %	Jacobi 1980

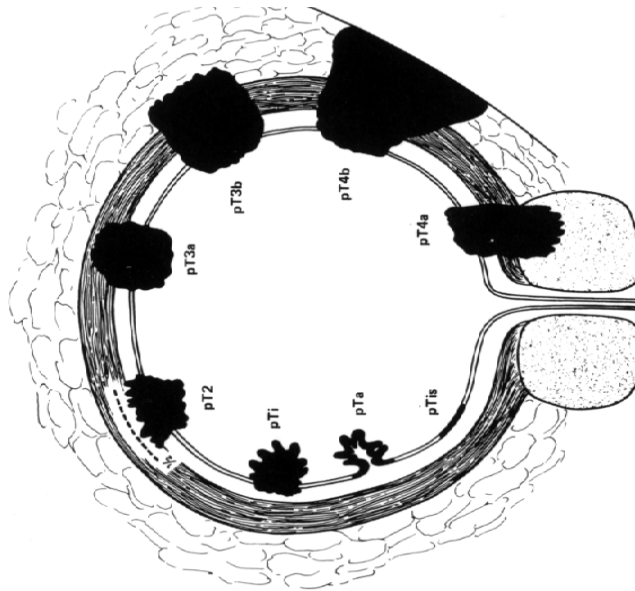
Tabelle 5: Weitere Immuntherapieverfahren beim Blasenkarzinom, vergleichende randomisierte Studien gegen BCG.

Therapie	Rezidiv	Progreß	Autor
BCG	14 %	0 % *	Kälble 1991
KLH	41 %	12 %	
BCG	15 % *	6 %	Kälble 1994
IFN	60 %	11 %	

*p < 0.05

Abbildungen

Abb.1: Tumorstadien



Literatur

1. Althausen, A. F. and et al.: Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J.Urol.*, 116: 575, 1976
2. Bouffieux, C., Kurth, K.-H., Bono, A., Oosterlinck, W., Kruger, C. B., Pauw, M., and Sylvester, R.: Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J.Urol.*, 153: 934, 1995
3. Böhle, A., Schüller, J., Knipper, A., and Hofstetter, A. G.: BCG und Reflux. *Urologe A*, 28: 36, 1989
4. Clavel, J., Cordier, S., Boccon-Gibod, L., and Hemon, D.: Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int.J.Cancer*, 44: 605, 1989
5. Cummings, K. B.: Carcinoma of the bladder: predictors. *Cancer*, 45: 1849, 1980
6. Dalesio, O., Schulman, C. C., Sylvester, R., de Pauw, M., Robinson, M., Denis, L., Smith, P., Viggiano, G., and members of the european organization for research on treatment of cancer.: Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J.Urol.*, 129: 730, 1983
7. DeJager, R., Guinan, P. D., Lamm, D. L., Khanna, O. P., Brosman, S. A., deKernion, J. B., Williams, R., Richardson, C., Muenz, L., Reitsma, D., and Hanna, M. G.: Long-term complete remission in bladder carcinoma in situ with intravesical Tice bacillus Calmette-Guérin. Overview analysis of six phase II clinical trials. *Urology*, 38: 507, 1991
8. Flamm, J. and Dona, S.: The significance of bladder quadrant biopsies in patients with primary superficial bladder carcinoma. *Eur.Urol.*, 16: 81, 1989
9. Gilbert, H. A., Logan, J. L., Kagan, A. R., Friedman, H. A., Cove, J. K., Fox, M., Muldoon, T. M., Lonni, Y. W., and Rowe, J. H.: The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histological grading. *J.Urol.*, 119: 488, 1978

10. Heney, N. M., Nocks, B. N., Daly, J. J., Prout, G. R., Jr., Newall, I. B., Griffin, P. P., Perrone, T. L., and Szytelbein, W.: Ta and T1 bladder cancer: location, recurrence and progression. *Brit.J.Urol.*, 54: 152, 1982
11. Herr, H. W. Surgical therapy of high-risk bladder carcinoma
Transurethral resection (TUR): alone vs. adjuvant BCG. Böhle, A. and Jocham, D. Optimal therapy for patients with high-risk superficial bladder cancer - controversy and consensus
Proceedings of the first Lübeck symposium on bladder cancer, Lübeck, No.37. The medicine publishing foundation, 45-49. 1997.
Ref Type: Book Chapter
12. Herr, H. W., Laudone, V. P., Badalament, R. A., Oettgen, H. F., Sogani, P. C., Freedman, B. D., Melamed, M. R., and Whitmore, W. F., Jr.: Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J.Clin.Oncol.*, 6: 1450, 1988
13. Herr, H. W., Pinsky, C. M., Whitmore, W. F., Jr., Sogani, P. C., Oettgen, H. F., and Melamed, M. R.: Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guérin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J.Urol.*, 135: 265, 1986
14. Hudson, M. L. and Herr, H. W.: Carcinoma in situ of the bladder. *J.Urol.*, 153: 564, 1995
15. Huland, E., Huland, H., and Schneider, A. W.: Quantitative immunocytology in the management of patients with superficial bladder carcinoma. I. A marker to identify patients who do not require prophylaxis. *J.Urol.*, 144: 637, 1990
16. Jakse, G., Hall, R., Bono, A., Höftl, W., Carpentier, P., de Pauw, M., and Sylvester, R. BCG treatment in Tis of the urinary bladder, results of the EORTC protocol 30861. EORTC genitourinary group monograph 11: Recent progress in bladder and kidney cancer. 69-74. 1992. Amsterdam, Wiley-Liss.
Ref Type: Book Chapter
17. Jakse, G., Loidl, W., Seeber, G., Hofstädter, F., and Marberger, H.: Das T1 G 3 Urothelkarzinom der Harnblase. *Akt.Urol.*, 16: 304, 1985
18. Kaubisch, S., Lum, B. L., Reese, J., Freiha, F., and Torti, F. M.: Stage T1 bladder cancer: Grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J.Urol.*, 146: 28, 1991
19. Kälble, T., Beer, M., Mendoza, E., Iking, U., Link, M., Reichert, H.-E., Frangenheim, T., Klein, E., and Fabricius, P. G.: BCG vs. Interferon A zur Rezidivprophylaxe beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. *Urologe A*, 33: 133, 1994

20. Kälble, T., Möhring, K., Iking, U., Riedasch, G., and Staehler, G.: Intravesikale Rezidivprophylaxe beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom mit BCG und KLH. Eine prospektive randomisierte Studie. *Urologe A*, 30: 118, 1991
21. Kiemeney, L. and et al.: Should at random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer. *Brit.J.Urol.*, 73: 164, 1994
22. Klän, R., Loy, V., and Huland, H.: Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J.Urol.*, 146: 316, 1991
23. Koss, L. G.: Tumors of the urinary bladder. *Armed Forces Institute of Pathology*, 2nd series, fasc. 11: 16, 1975
24. Koss, L. G., Nakanishi, I., and Freed, S. Z.: Nonpapillary carcinoma in situ and atypical hyperplasia in cancerous bladders: further studies of surgically removed bladders by mapping. *Urology*, 9: 442, 1977
25. Köhrmann, K. U., Woeste, M., Rassweiler, J., and Alken, P.: Die transurethrale Nachresektion, notwendig beim oberflächlichen Harnblasen-Carcinom? *Der Urologe A*, 31suppl.: A59, 1992
26. Kurth, K.-H., Denis, L., Ten Kate, F. J. W., Sylvester, R., de Pauw, M., Bouffieux, C., Debruyne, F. M. J., Pavone-Macaluso, M., and Oosterlinck, W.: Prognostic factors in superficial bladder tumors. *Problems in Urology*, 6: 471, 1992
27. Lamm, D. L.: The role of maintenance BCG in the management of transitional cell carcinoma of the bladder. *AUA News*, 14, 1999
28. Lamm, D. L., Blumenstein, B. A., Crawford, E. D., Montie, J. E., Scardino, P., Grossman, H. B., Staniscic, T. H., Smith, J. A., Sullivan, J., Sarosdy, M. F., Crissman, J. D., and Coltman, C. A.: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacillus Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N.Engl.J.Med.*, 325: 1205, 1991
29. Lamm, D. L., Crawford, E. D., Blumenstein, B. A., Crissman, J. D., Montie, J. E., Gottesman, J., Lowe, B. A., Sarosdy, M. F., Bohl, R. D., Weems, W. L., Grossman, H. B., Smith, J. A., Beck, T. M., Leimert, J., and Coltman, C. A.: Maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: A randomized prospective Southwest Oncology Group study. *Journal of Urology*, 147: 242 A, 1992
30. Lamm, D. L. and Griffith, J. G.: Intravesical therapy: Does it alter the natural history of superficial bladder cancer? *Sem.Urol.*, 10: 39, 1992

31. Lamm, D. L., Steg, A., Boccon-Gibod, L., Morales, A., Hanna, M. G., Pagano, F., Alfthan, O., Brosman, S. A., Fisher, H., Jakse, G., Chisholm, G. D., van der Meijden, A. P. M., and Debruyne, F. M. J. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy: A review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. Debruyne, F. M. J., Denis, L., and v.d.Meijden, A. P. M. EORTC Genito-Urinary Group Monograph 6: BCG in superficial bladder cancer. 335-355. 1989. New York, Liss.
Ref Type: Book Chapter
32. Lutzeyer, W., Rübber, H., and Dahm, H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J.Urol.*, 127: 250, 1982
33. Morales, A.: Long-term results and complications of intracavitary bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer. *J.Urol.*, 132: 457, 1984
34. Morales, A., Eiding, D., and Bruce, A. W.: Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J.Urol.*, 116: 180, 1976
35. Müller, F., Kraft, R., and Zingg, E. J.: Exfoliative cytology after transurethral resection of superficial bladder tumours. *Brit.J.Urol.*, 57: 530, 1985
36. Norpoth, K. and Weitowitz, H. Beruflich verursachte Tumoren: Grundlagen der Entscheidung zur BK-Verdachtsanzeige. 1994. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.
Ref Type: Book, Whole
37. Pagano, F., Bassi, P., Milani, C., Meneghini, A., Maruzzi, D., and Garbeglio, A.: A low-dose bacillus Calmette-Guérin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J.Urol.*, 146: 32, 1991
38. Pauwels, R. B. E., Scheepers, R. F. M., and Smeets, A. W. G. B.: Grading in superficial bladder cancer. Morphological criteria. *Brit.J.Urol.*, 61: 129, 1988
39. Prout, G. R., Koontz, W. W., Coombs, L. J., Hawkins, I. R., and Friedell, G. H.: Long-term rate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa. *J.Urol.*, 130: 677, 1983
40. Rehn, L.: Ueber blasentumoren bei fachsarbeitern. *Arch.Kind.Chir.*, 50: 588, 1895
41. Rosin, H. Hygienisch-mikrobiologische Stellungnahme zur lokalen BCG-Behandlung des oberflächlichen Blasenkarzinoms (Gutachten). 1989.
Ref Type: Unpublished Work

42. Rübben, H., Graf-Dobberstein, C., Ostwald, R., Stauffenberg, A., Jaeger, N., Deutz, F. J., Steffens, L., and Giani, G. Prospective randomized study of adjuvant therapy after complete resection of superficial bladder cancer after complete resection of superficial bladder cancer; Mitomycin C vs. BCG Connaught vs. TUR alone. deKernion, J. B. Immunotherapy of urologic tumours. 27-36. 1990. New York, Churchill Livingstone.
Ref Type: Book Chapter
43. Rübben, H. and Jocham, D.: Therapie des oberflächlichen Blasenkarzinoms. Urologe A, 30: 2, 1991
44. Rübben, H., Lutzeyer, W., Fischer, N., Deutz, F., Lagrange, W., Giani, G., and and members of the registry for urinary tract tumors, RWTH: Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. J.Urol., 139: 283, 1988
45. Rübben, H. and Otto, T. Harnblasenkarzinome. Rübben, H. Uro-Onkologie. 79-147. 1993. Berlin, Springer Verlag.
Ref Type: Book Chapter
46. Sarosdy, M. F. and Lamm, D. L.: Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. J.Urol., 142: 719, 1989
47. Schmitt-Conrad, M., Fornara, P., Knipper, A., and Jocham, D.: Bedeutung einzelner immunzytologischer Marker in der Diagnostik des Urothelkarzinoms der Blase. Der Urologe A, 33: A59, 1994
48. Schmitz-Dräger, B. J. and et al.: Monoclonal antibody due ABC 3 directed against transitional cell carcinoma. 11. prospective trial on the diagnostic value of immunocytology using monoclonal antibody due ABC 3. J.Urol., 146: 1521, 1991
49. Shinka, T., Sawada, Y., Morimoto, S., Fujinaga, T., Nakamura, J., and Ohkawa, T.: Clinical study on urothelial tumors of dye workers in Wakayama City. J.Urol., 146: 1504, 1991
50. Thrasher, J. B. and Crawford, E. D.: Complications of intravesical chemotherapy. Urol.Clin.N.Am., 19: 529, 1992
51. Torti, F. M. and Lum, B. L.: The biology and treatment of superficial bladder cancer. J.Clin.Oncol., 2: 505, 1984
52. Utz, D. C. and Farrow, G. M.: Carcinoma in situ of the urinary tract. Urol.Clin.N.Am., 11: 735, 1984

53. Vegt, P. D. J., Witjes, J. A., Witjes, W. P. J., Doesburg, W. H., Debruyne, F. M. J., and van der Meijden, A. P. M.: A randomized study of intravesical mitomycin C, bacillus Calmette-Guerin TICE and bacillus Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J.Urol.*, 153: 929, 1995
54. Vögeli, T. A., Marx, G., and Ackermann, R.: Zur Notwendigkeit der Nachresektion beim urothelialen Blasenkarzinom als Kontrolle der Erstresektion. *Der Urologe A*, 31suppl.: A59, 1992
55. Zingg, E. J. Maligne Tumoren der Harnblase. Hohenfellner, R. and Zingg, E. J. *Urologie in Klinik und Praxis*. 520-554. 1982. Stuttgart, Thieme.
Ref Type: Book Chapter