

Cancer i urinblåsan

-State of the Art

Socialstyrelsen klassificerar från och med år 2001 sin utgivning i olika dokumenttyper. Detta är ett **underlag från experter**. Det innebär att det bygger på vetenskap och/eller beprövad erfarenhet som tas fram av huvudsakligen externa experter på uppdrag av Socialstyrelsen. Experternas material ger underlag till myndighetens ställningstaganden. Författarna svarar själva för innehåll och slutsatser.

Dokumentdatum: 2001-08-01

Artikelnummer:2001-123-36

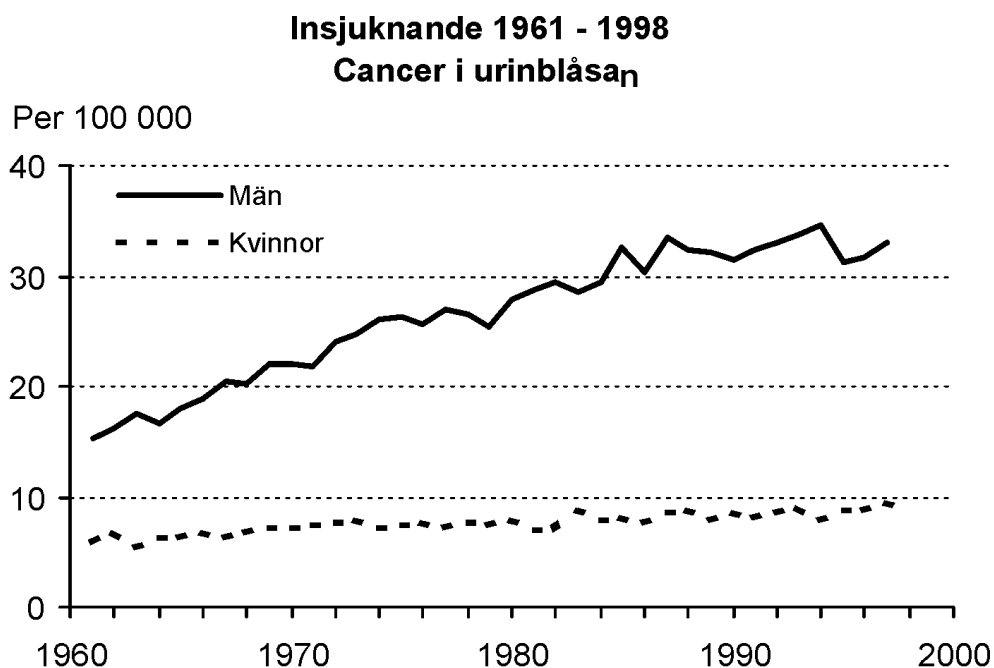
Innehåll

Incidens och prognos	5
Riskfaktorer	8
Patogenes, markörer	10
Karakteristik	10
Kliniskt förlopp	10
Somatiska mutationer	11
Tillväxtfaktorer	12
Angiogenes	12
Övriga prognostiska metoder	13
DNA-mätning	13
Mitosfrekvensbestämning	13
Symptomatologi	13
Diagnostik	14
Stadieindelning	16
Histopatologisk klassificering och malignitetsgradering	18
Andra metoder för stadiindelning av blåstumör	19
Behandling	20
Ytlig blåstumör (Tis-Ta-T1)	20
Intravesikal kemo- och immunoterapi	20
Intravesikal immunoterapi	21
Cancer in situ	22
Uppföljning av ytlig blåscancer	23
Lokalt avancerad blåscancer	26
Kirurgiska behandlingsalternativ vid muskelinvasiv sjukdom	28
Blåsbevarande behandlingsalternativ	28
Transurethral resektion (TUR-B)	28
Blåsresektion	29
Radikal cystektomi	29
Simultan urethrektomi	30
Strålbehandling	31
Kurativt syftande strålbehandling	32
Cytostatikabehandling	33
Cytostatika i samband med cystektomi	33

Cytostatikabehandling vid metastaserad sjukdom	35
Palliativ behandling	36
Rekonstruktion av urinkanalen i samband med cystektomi	37
Uppföljning av patienter behandlade med radikal kirurgi	39
Slutord	40
Referenser	42

Incidens och prognos

Urinblåsecancer utmärks av stor variation i incidens i världen samt stor könsskillnad. I Egypten utgör urinblåsecancer 1/3 av alla maligniteter medan den är ovanlig i Asien. I Sverige utgör blåscancer 7,4 % av all manlig och 2,5 % av all kvinnlig cancer. Urinblåse-cancer är en av de cancerformer som haft den kraftigaste incidensökningen; 1,2% per år för männen och 0,9% för kvinnorna under perioden 1977-1996 (figur 1). Antalet nydiagnostiserade fall i landet är cirka 2.000 per år och mortaliteten i sjukdomen är cirka 600 fall per år.

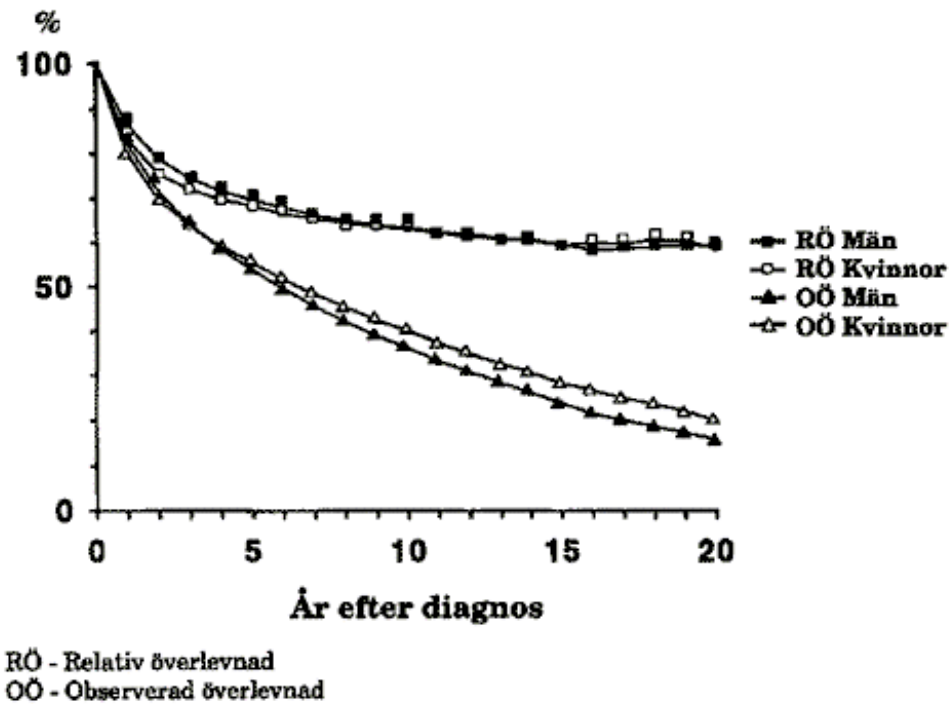


Figur 1 Incidensutveckling i Sverige 1961-1998 för cancer i urinvägarna (exkl njure). Åldersstandardiserad cancerincidens per 100 000 och per kön.

Män har en högre risk att få blåscancer än kvinnor men risken varierar från land till land. I Skandinavien är incidensen 4,6 högre hos män än hos kvinnor medan skillnaden är 2,2 på Island. Generellt kan sägas att den åldersrelaterade relativa risken varierar mellan olika regioner med högre risk i storstadsregioner och lägre risk på landsbygden.

En analys av nästan 30.000 fall ur svenska cancerregistret visade att den relativa femårs-överlevnaden har ökat från 60% till 71% under perioden 1960 till 1986 (72). Den största förbättringen förelåg under 1960-talet medan överlevnaden knappast förbättrades alls under senare delen av perioden. Högsta dödsrisken förelåg första åren efter diagnos medan de som överlevt 15 år hade ytterst liten risk att dö i denna cancerform (Figur 2). Det förelåg en försämrad relativ överlevnad med ökande diagnosålder. Patienter yngre än 50 år hade en relativ femårsöverlevnad på 90 % jämfört med 60 % vid en ålder av 70 till 79 år. Däremot förelåg ingen överlevnadskillnad mellan män och kvinnor. Medelåldern vid diagnos steg från 65 till 69 för

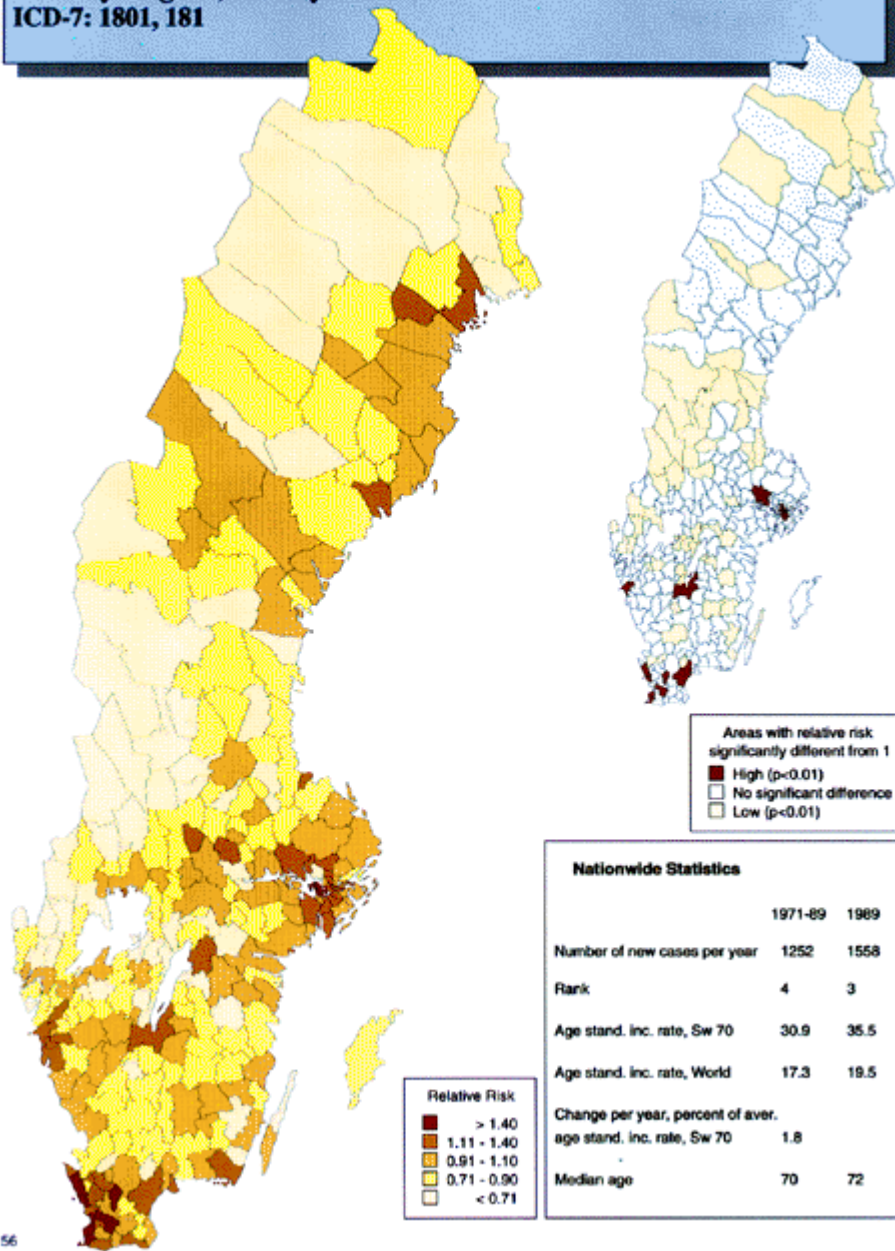
män respektive från 67 till 71 år för kvinnor. Detta betyder att många patienter med urinblåsecancer kommer att dö av andra sjukdomar, cirka 1/3 i redovisade svenska material.



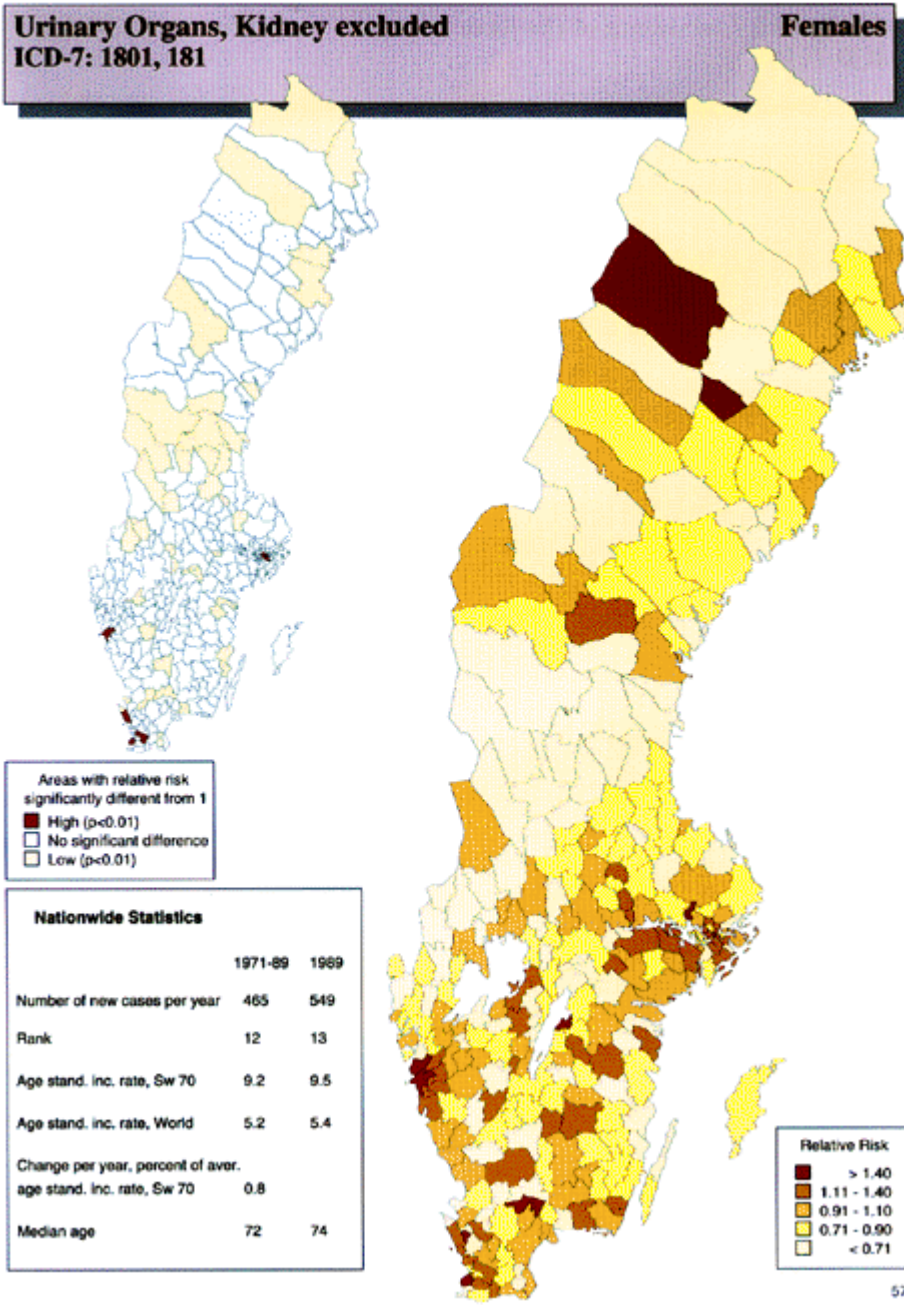
Figur 2 Relativ och observerad överlevnad avseende urinblåsecancerfall i Sverige, 1960-1990.

**Urinary Organs, Kidney excluded
ICD-7: 1801, 181**

Males



Figurer från Atlas of Cancer Incidence in Sweden (1995): Män



Figurer från *Atlas of Cancer Incidence in Sweden (1995): Kvinnor*

Riskfaktorer

Rehn redovisade redan 1895 en ansamling av fall med urinblåsecancer hos arbetare vid en tysk färgämnesindustri. Anilin misstänktes vara orsaken men man kunde senare övertygande binda de aromatiska aminerna beta-naftylamin, 4-aminobiphenyl och benzidin vid sjukdomen. Dessa ämnen är förbjudna i Sverige och sannolikt är nutida sjukdom orsakad av andra kemiska substanser. Steineck et al. (119) fann att de grupper som varit exponerade för förbränningsgaser från kol hade en ökad risk för urothelial cancer.

I USA har man beräknat att yrkesinducerad sjukdom svarar för 10 % av manliga och 5 % av kvinnliga blåscancerfall (74).

Urothelial cancer kunde redan i slutet av 1950-talet knytas till cigarettrökning. Det är oklart vilket kemiskt ämne som är orsaken men man tror idag att flera olika carcinogener kan vara involverade. Clemmesen (18) redovisade 1974 en korrelation mellan konsumtion av cigaretter och lungcancer samt blåscancer med 20 respektive 30 års latenstid. I en amerikansk studie uppskattades andelen av blåscancerfall som var rönkningsinducerade till 51% (15) och en motsvarande dansk studie beräknade andelen till 73% för män och 48% för kvinnor (47). Risken för rökare att utveckla tumör jämfört med icke-rökare har beräknats vara 2-5 gånger högre och är direkt relaterad till antalet rökta cigaretter. Även piprökare har en klar riskökning. Rökningens relativa betydelse (population attributable risk) torde vara lägre i Sverige på grund av vår lägre rönkningsprevalens.

I en svensk studie (119) analyserades kostens betydelse. Vitamin A tillskott medförde en lägre risk medan stekt mat och fett ökade risken för urothelial cancer. Nyligen kunde man påvisa en nästan halverad risk med högt jämfört med lågt vätskeintag (>2,5 jämfört med <1,3 liter per dygn) (79). Phenacetin och cyklofosamid har rapporterats ge ökad risk, likaså tidigare strålbehandling mot bäckenet. Ärftliga faktorer synes spela en begränsad etiologisk roll.

Redan 1911 misstänkte Ferguson (26) att det förelåg ett samband mellan bilharzia och den tumörtyp (skivepitelcancer) som dominerar i Mellanöstern. Dock är den specifika mekanismen för tumörutvecklingen fortfarande okänd. Ofta påträffas bilharziaägg i urinblåseväggen i anslutning till tumören.

Blåstumörens papillära växtsätt har medfört att papillomvirus diskuteras som etiologiskt agens. Motsägelsefulla resultat har presenterats angående förekomst av virus-dna i tumörpreparat men det mesta tyder på att denna mekanism ej är involverad hos patienter med intakt immunsystem (17).

Patogenes, markörer

Karaktär

Urothelial cancer är med hänsyn till sin skiftande lokalisering en heterogen sjukdom. Tumör kan sålunda uppstå i hela urothelet som sträcker sig från njurbäckenets calyces till området omedelbart innanför meatus externus urethrae, antingen på en plats eller på flera lokaliseringer samtidigt. Ny tumör kan också uppträda på annan lokalisering än primärtumören. Nyligen presenterades en svensk studie som påvisade ett polyklont ursprung av en tumör hos en tidigare strålad patient. (24). Detta står i motsats till tidigare fynd av monoklonalitet (107), och sannolikt förekommer alltså både polyklonal "field disease" med oberoende tumörkloner och monoklonala tumörer med en primärtumör och omgivande dottertumörer.

Vanligast är tumörer i urinblåsan, som svarar för 90% av all nydiagnostiserad urothelial cancer. Två procent av fallen med primär urinblåsecancer utvecklar tumörer i övre urinvägarna senare i livet medan 16 % av fall av njurbäckencancer utvecklar urinblåsetumörer (91).

Kliniskt förlopp

Recidivfrekvensen vid Ta-T1 tumör var 71% efter 5-års uppföljning av ett Uppsalamaterial (68). Liksom i en dansk studie förelåg högre recidivfrekvens hos patienter med T1 jämfört med Ta tumör. Recidivfrekvensen kan nedbringas med instillationsbehandling (se vidare under **Behandling**).

Av nydiagnostiserad ytlig blåscancer utgör Ta G1-2 tumörer cirka 60 % . Denna grupp har mycket god prognos med transurethral resektion (TUR-B). Resterande ytliga tumörer (Ta G3, T1 G2-3) har högre progressionsrisk och det är framför allt här som utökad prognostik skulle kunna vara av värde.

Progress avseende stadium var 15 % och 29 % för Ta respektive T1 tumörer efter 61/2 års medianobservationstid i ovanstående studie. Överlevnaden för patienter med Ta tumörer är mycket god och överstiger oftast 95 % efter 5 års uppföljning. För stadium T1 sjunker överlevnaden, i nämnda materialet till 69 %, och i subgruppen T1G3 ses ännu sämre resultat. Prognosen kan förbättras med tidig cystektomi vid T1G3. I en tysk studie (122) erhöles således 90 % överlevnad med denna behandlingsinriktning. Drygt hälften av patienterna behöver dock ej sådan radikal behandling och forskning krävs för att definiera denna grupp patienter samt för att klargöra instillationsbehandlingens potential.

Avseende muskelinfiltrerande tumörer (stadium T2-3) dör ungefär hälften inom fem år. De flesta patienter som avlider i blåscancer har metastaserad sjukdom och om sådan påvisas vid diagnos dör patienten vanligen inom två år. Metastaser uppträder i första hand i regionala lymfkörtlar, därefter i

lunga, lever och skelett. Endast en liten fraktion (11%) av blåstumörer diagnostiseras först vid obduktion (91) till skillnad från exempelvis prostatacancer.

Somatiska mutationer

Multipla kromosomförändringar har rapporterats vid invasiva tumörer, men även ytliga former kan ha flera abnormiteter. Enligt Mitelman (80) är de isolerade kromosomförändringar som påträffats möjliga som primära faktorer vid carcinogenes. Vanligast rapporterade förändringar av denna typ är isokromosomi i korta armen av 5, trisomi 7 och monosomi 9. I en nyligen redovisad studie (94) hade alla aggressiva tumörer tre gemensamma förändringar: trisomi av 7, monosomi av 9 och translokationer till korta armen av 1.

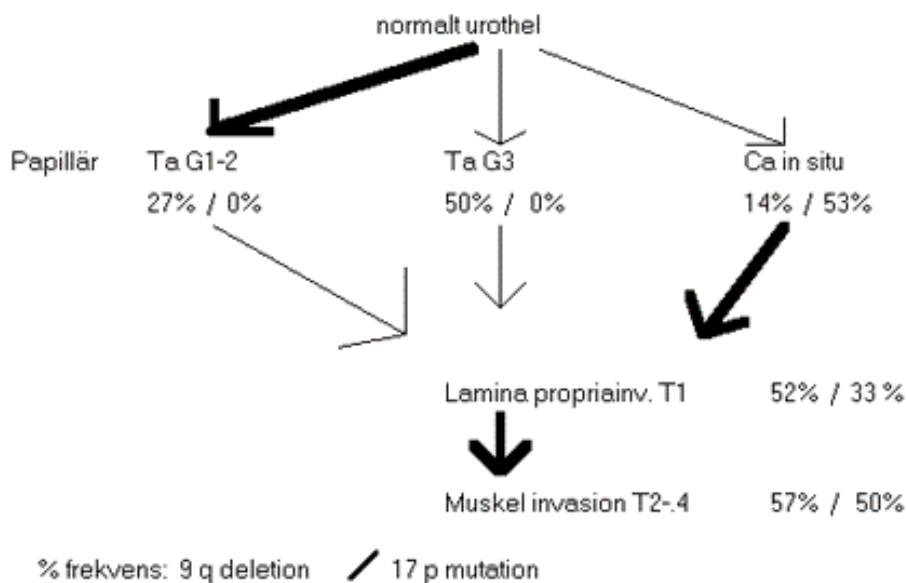
Nya molekylärgenetiska metoder har revolutionerat studier av tumör DNA. Onkgener samt tumorsuppressorgener har kunnat kartläggas.

Protoonkgener. Ras genmutationer upptäcktes först i en blåscancer cellinje men endast i ett fåtal fall har den rapporterats in vivo. EGF-r och erb B-2 gen amplifikation har påträffats men framför allt i avancerade tumörstadier (103). Med en metod där tumör genomtöm kan screenas upptäcktes 19 olika loci med amplifikationer hos 26 undersökta fall (50).

Tumörsuppressorgener. Stort intresse har knutits till kromosomlocus 17p som styr p53 syntesen. Mutationer av p53 genen är vanliga vid urinblåsecancer, framför allt i mer avancerade stadier. Divergerande resultat har presenterats angående värdet av detta som prognostisk metod. Detta kan exemplifieras av två nyligen presenterade svenska studier; den ena där man fann att p53 predikterade progression av ytliga tumörer (73) och den andra där denna analys ej hade något prognostiskt värde vid muskelinfiltrativa tumörer (46). En diskussion pågår huruvida man skall göra analysen på protein eller gennivå, likaså vilken analysmetod som är bäst. I USA har en del förespråkare av värdet av p53 analys inlett studier där p53 status är avgörande för val av behandling. Basen är att det finns tecken på att p53 status är kopplat till cytostatika resistens. Märkligt nog har studierna helt olika utgångspunkt när det gäller detta behandlingsval.

Eftersom deletioner är vanliga av kromosom 9 har man spekulerat i att en suppressorgen involverad i blåstumörutveckling är lokaliserad till denna kromosom. Färsk data tyder på att det möjligen finns två viktiga gener i detta område. På basen av studier av mutationer lokaliserade till kromosomerna 9 och 17 har en modell för utveckling av urinblåsecancer och progression kunnat utarbetas (se Figur 3) (108), men fortfarande krävs omfattande studier för att kartlägga alla steg i carcinogenesen.

Figur 3



Figur 3 Genetisk modell för urothelial cancerutveckling enligt Peter Jones. Bred pil anger det man vanligen finner kliniskt.

Figur 3 På basen av studier av mutationer lokaliserade till kromosomerna 9 och 17 har en modell för utveckling av urinblåsecancer och progression kunnat utarbetas, men fortfarande krävs omfattande studier för att kartlägga alla steg i carcinogenesen.

Tillväxtfaktorer

EGF utsöndras av njurarna i hög koncentration. I två studier (53, 77) fann man reducerad mängd urin-EGF hos patienter med urinblåsecancer jämfört med kontrollfall. Många undersökare har också funnit ökad expression och annorlunda lokalisation av EGF-receptorer i malignt jämfört med normalt urothel (77, 90).

Reduktion av TGF-beta1 har påvisats i aggressiva blåstumörer (19).

Angiogenes

Kvantifiering av mikrokärl i infiltrativa tumörer har i flera studier varit korrelerad till försämrad prognos medan andra studier ej funnit detta samband. Metodologiska problem kan vara en orsak till denna kontrovers. (16) Tillväxtfaktorn VEGF är central i regleringen av nya blodkärl och en ökad expression samt ökad urinkoncentration har kunnat knytas till sämre prognos (20).

Övriga prognostiska metoder

DNA-mätning

DNA-innehåll kan mätas med flödescytometri eller encellsmätning. Med flöde kan man mäta många celler på kort tid medan encellsmätning möjliggör större kontroll av den cellpopulation som analyseras. Det är fortfarande oklart vilken metod som är bäst och sannolikt spelar den lokala erfarenheten av metoden störst roll. Mätningarna krävde tidigare färskt eller fryst tumörmaterial, men kan idag utföras på klossar av paraffinbäddat formalinfixerat material. Mätningar kan göras på biopsimaterial, blåsköljvätska eller urin. Av färskt material kan imprint tagas av tumören innan den fixeras. Denna metod är enkel och kräver minimal materialåtgång av de oftast små biopsierna.

I flera multivariatanalyser har mätning av DNA-ploidi fallit ut som en stark prognostisk faktor. Aneuploida tumörer har visat sig progrediera oftare och dessa patienter har en sämre överlevnad än de med diploida tumörer. Dock har det redovisats material där man funnit att non-diploida tumörer är strålkänsligare och därmed har dessa patienter haft bättre överlevnad än de med diploida tumörer (45). DNA-mätning, som otvivelaktigt har stort vetenskapligt intresse, användes för närvarande ej i någon större utsträckning i den kliniska rutinen.

Mitosfrekvensbestämning

Mitoser är sällsynta i normalt urothel samt i högt differentierade tumörer. Vid lägre differentieringsgrad är de vanliga. Mitosräkning i tumörer har använts sedan länge men ej haft kliniskt värde på grund av metodologiska svårigheter. De senaste åren har flera grupper presenterat lovande resultat. Metoden kan utföras på formalinfixerade rutinsnitt. Lipponen (64) fann att mitosräkning och T-stadiet var de enda oberoende prognostiska faktorer i en multivariatanalys avseende överlevnad. I Uppsala har med en liknade metod visats att grad 2 tumörer ur prognostisk synvinkel kunde separeras i två olika subgrupper med mitosfrekvensbestämning (129).

Symptomatologi

Kardinalsymtom vid blåscancer är makrohämaturi som ses i cirka 70%. Vanligen är den smärtfri, s k tyst hämaturi. Andra, mindre vanliga symtom, är cystitliknande besvär och dysuri. Ej sällan påträffas blåscancer accidentellt, t ex i samband med utredning av prostatismliknande besvär. Flertalet patienter söker tidigt dvs inom en vecka - en månad efter symtomdebut, men exempel på motsatsen är långt ifrån ovanligt. Sålunda påvisades en försening på 6 månader eller mer hos cirka 25% av patienterna i en undersökning från 1981 (37). I senare undersökningar (89) är visserligen fördröjningen mindre uttalad men dock långt ifrån försumbar.

Vid en annan undersökning (81) uppgick intervallet från symtomdebut till behandling till så lång tid som i medeltal 7 månader, framför allt beroende på felbedömningar i primärvården, särskilt vad beträffar cystitsymtom och hämaturi hos kvinnor. I en delstudie i nationella blåscancerregistret har tiden från registrering av remiss till urologiklinik till diagnosdatum studerats. Mediantiden var 35 dagar och varierade kraftigt mellan olika sjukhus talande för att enhetliga rutiner vid hematuriutredning skulle kunna vara av värde för att minska utredningstiden. Screeningstudier tyder på att tumörer utan symptom mera sällan är muskelinvasiva än vad som normalt är fallet (78).

Diagnostik

Vid misstanke om blåstumör skall urografi utföras snarast möjligt liksom urethrocystoskopi, vid vilken lämpligen även blåssköljväska och/eller tappad urin tillvaratas för cytologisk undersökning (alternativt undersökning på kastad urin före skopi). Vid urethrocystoskopin granskas urinrör och urinblåsa varvid tillgång till olika optiker förbättrar tillförlitligheten. I förekommande fall tages biopsi med tång, alternativt resektionsslynga. Vid palpation noteras närvaro eller frånvaro av palpabel tumör, induration i eller resistens utanför blåsväggen och eventuell fixation till omgivningen. Vid malign urincytologi utan makroskopiskt iakttagbar tumör göres kartläggning av blåsslemhinnan med multipla biopsier, s k mapping. Prov bör då också tagas från pars prostatica urethrae. Vid transurethral el.resektion (TUR-B) av påvisad blåstumör eftersträvas i de flesta fall komplett resektion av all synlig tumör. I vissa fall utföres dock enbart en diagnostisk biopsi eller tumörreducerande resektion, t ex vid lokalt avancerad blåscancer. Resektionen bör utföras fraktionerad, särskilt vid större tumörer, vilket innebär att ytliga tumördelar resekeras först och insamlas separat. Därefter resekeras tumörbas eller djupare tumördelar, om möjligt ut i fri vävnad såväl på djupet som mot sidorna. Olika typer av spolvätska kan användas vid TUR-B, men sterilt vatten ger bäst sikt och har sannolikt också en viss cytotoxisk effekt. I fall av muskelinfiltrerande tumörer och även vid icke muskelinvasiva grad 3 tumörer bör utredningen kombineras med ytterligare undersökningar särskilt om patientens allmäntillstånd tillåter kurativ behandling, nämligen lungröntgen, leverprover inklusive alkaliska fosfataser och, vid skelettsymtom, även skelettscintigram. Värdet av datortomografi diskuteras och denna undersökning bör utföras vid misstanke om mycket avancerat lokalt tumörstatus för att underlätta beslut om lämplig behandling.

Beträffande den radiologiska diagnostiken vid hämaturiutredning är urografi fortfarande den viktigaste primära undersökningen. Såväl sensitivitet som specificitet är dock låga för både ultraljudsundersökning och datortomografi (CT) vad beträffar tumörer i njurbäcken och uretär. Vid sådan misstanke kan retrograd pyelografi vara av stort värde som komplement till urografi och möjliggör samtidig samling av selektiv urincytologi från den tumörsuspekta sidan. Uretero- renoskopi användes alltmer vid oklara förändringar i övre urinvägarna.

Tumörmarkörer i urin

Att kunna detektera blåscancer med hög sensitivitet och specificitet i ett urinprov skulle underlätta uppföljningen efter initial behandling, inte minst för patienten. Vidare skulle screening av riskgrupper bli möjlig. Idag föreligger rapporter om ett 10-tal olika tester för detta ändamål. Två huvudgrupper föreligger; dels test med urinsticka och dels test som förutsätter specifika laboratorieresurser.

BTA-testet[®] var det första kommersiellt tillgängliga testet. Med en urinsticka detekterades nedbrytningsprodukter från basalmembranet. Testet hade högre sensitivitet än cytologi i flera studier men ansågs ändå otillräckligt och ersattes av **BTA-stat**[®]. Testet är immuno-kromatografiskt och detekterar ett antigen som tillhör komplementfaktor H-proteinerna. Det finns också ett kvantitativt test, **BTA-Track**[®], som väntar på att marknadsföras.

NMP-22[®] är specifikt för cellkärnans matrixproteiner och är ett ELISA test som utföres på laboratorium.

Immunocyt[®] (IC) är ett test baserat på immunocytologi där positiva celler detekteras med fluorescensmikroskop.

Marbergers grupp från Wien har jämfört ett flertal urintest med urincytologi (VUC) och blåsskölvätska (BC) (65). Sensitiviteten presenteras i nedanstående tabell.

Test	G1	G2	G3	Ta	T1	>T2	
VUC	29	61	92	58	48	90	
BTA-stat [®]		66	55	82	62	69	89
NMP-22 [®]		51	55	82	58	62	81
BC	30	56	92	50	55	80	
IC [®]	84	84	89	86	85	83	

Specificiteten var 100% för VUC, 65% för BAT-stat[®], 67% för NMP-22[®] and 90% för BC och 79% IC[®].

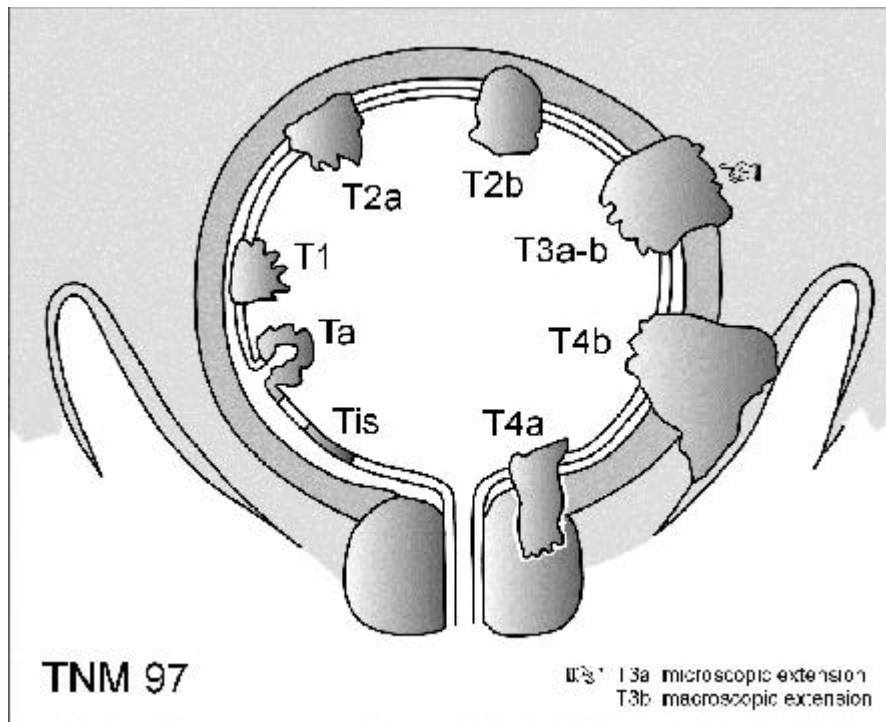
Flera test är under utveckling t ex Auratek[®] som är ett test som mäter nedbrytningsprodukter av fibrinogen, telomerasaktivitet, hyaluronsyra och hyaluronidase samt mikrosatellitförändringar. Sammanfattningsvis är området i starkt utveckling. Av de hittills testade metoderna förefaller Immunocyt[®] mest lovande på grund av dess höga sensitivitet.

Stadieindelning

Denna har varit föremål för betydande diskussion och kritik under årens lopp (104).

Stadieindelningen av blåstumörer följer UICC:s klassifikationssystem. Den nu gällande är från 1997 (115) vilken således ersätter 1978 års klassifikation (41.).

Stadieindelning baseras på fysikalisk undersökning, bilddiagnostiska metoder och endoskopi. Klassifikationen omfattar endast epiteliäla tumörer. Förutom T-kategori bör även N- och M-kategori anges.



Figur4

T-stadier (Figur 4)

Tis - Carcinoma in situ

Ta - Papillär icke-invasiv tumör

T1 - Tumör som inte invaderar djupare än lamina propria.

T2 – Tumören invaderar muskularis

T2a – Tumören invaderar ej djupare än halva muskularis

T2b – Tumören invaderar djupare än halva muskularis

T3 – Tumören invaderar perivesikal vävnad

T3a – Mikroskopiskt

T3b - Makroskopiskt (extravesikal "mass")

T4 – Tumören invaderar något av följande: prostata, uterus, vagina, bäckenvägg, bukvägg

T4a - Tumören invaderar prostata, uterus eller vagina.

T4b – Tumören invaderar bäckenväggen eller bukväggen

Tx - Tillräcklig information föreligger inte för att adekvat kunna bedöma primärtumören.

Två viktiga skillnader föreligger mellan 1997 års och 1978 års klassifikationer. Dels har i den nya kravet på bimanuell palpation i anestesi tagits bort, dels är stadieindelningen förändrad. T2b i dag motsvaras av den tidigare T3a. T3a och T3b i dag motsvarades i 1978 års klassifikationer av T3b.

T - stadieindelningen är svår att genomföra korrekt och felaktigt T-stadium har angetts föreligga i upp till 30%. Framför allt föreligger ofta en "understaging" av tumören. Trots detta har T-klassifikationen visat sig vara den tyngsta prognostiska faktorn i flera multivariatanalyser. En annan betydelsefull prognostisk faktor är kärlinvasion.

Vad beträffar T1-tumörer är det ytterst viktigt att det finns muskulatur med i preparatet för att patologen skall kunna utesluta muskelinfiltration. Även Ta- och T1-tumörer kan vara svåra att särskilja.

Carcinoma in situ (Tis) är en intraepitelial neoplasi, dvs förekomst av cancerceller i slemhinnan. Definitionsmässigt är carcinoma in situ flack, dvs non-exofytisk och har som nomenklaturen anger ej infiltrerat subepitelial vävnad. Carcinoma in situ i primär form utgör 1-2% av nyupptäckta blåstumörer. Sekundär carcinoma in situ innebär upptäckt i samband med uppföljning av patienter med känd blåscancersjukdom efter behandling av tidigare exofytiskt växande tumör. En tredje form är s k konkomitant carcinoma in situ som förekommer samtidigt med exofytisk tumör. Carcinoma in situ innebär definitionsmässigt cellförändringar av typ grad 3. Definitiv carcinoma in situ bör åtskiljas från lindrigare cellförändringar, ofta benämnda dysplasi eller cellatypi. Konkomitanta cellförändringar är relativt vanliga och har påvisats i ungefär 1/3 av nyupptäckta blåstumörfall. Carcinoma in situ i urinblåsan bör diagnostiseras såväl med biopsi som urincytologi, vilket även gäller pars prostatica urethrae i förekommande fall.

Histopatologisk klassificering och malignitetsgradering

Urothelial cancer, dvs övergångsepitelcancer, är den helt dominerande tumörformen i urinblåsan i Sverige. Även adenocarcinom och skivepitelcancer kan förekomma men är sällsynta. Se Tabell 1.

Tabell 1: Fall av urinblåsecancer diagnosticerade i Sverige 1960-1986 fördelade på histopatologi och kön.

	Män:		Kvinnor:	
	Antal	%	Antal	%
Adenocarcinom	124	0,6	65	0,9
Papillom	951	4,4	408	5,4
Övergångsepitelcancer	18.361	85,2	5.939	79,1
Skivepitelcancer	291	1,3	238	3,2
Anaplastisk cancer	1.136	5,3	494	6,6
Övrig histopatologi	689	3,2	359	4,8
Totalt	21.552	100,0	7.503	100,0

Beträffande histopatologisk malignitetsgradering dominerar WHO-systemet med 3-gradig skala stort. Gradering enligt modifikation av ett system utarbetat av Bergqvist och Moberger (grad 1,2A, 2B och 3-4) användes vid vissa kliniker. Från en nyligen avhållen consensuskonferens med uropatologer (22) finns förslag att för allmänt kliniskt bruk använda tre malignitetsgraderingar: "Papillary neoplasm of low malignant potential", vilket motsvarar grad 1 i WHO och grad 1 i Bergqvists och Mobergers system, "papillary carcinoma, low grade", vilket motsvarar en del tumörer som i dag klassificeras som grad 1 i WHO-systemet och tumörer klassificerade som grad 2a i Bergqvist – Mobergers system, och "papillary carcinoma, high grade", vilket motsvarar WHO grad 2 och 3 samt 2b och 3-4 i Bergqvist – Mobergers klassifikation. I de allra flesta fall är malignitetsgraden ensartad i blåstumörer men den kan växla, enligt en studie (49) i 6% av undersökta tumörer. All malignitetsgradering är subjektiv och vad beträffar blåstumörer har flera studier visat dålig reproducerbarhet i bedömningar, såväl intra- som interindividuellt. Med hjälp av datoriserad bildanalys pågår försök att objektivisera och standardisera graderingen.

Makroskopiskt kan blåstumörer grovt sett indelas i papillomatösa tumörer med mer eller mindre bred stjälk och i solida tumörer. Solitära tumörer är 2-3 ggr vanligare än multipla. Vid initial diagnos är cirka hälften av tumörerna

relativt små, upp till 2 cm, medan tumörer större än 5 cm ses i cirka 15%. Den vanligaste lokaliseringen för blåstumörer är i dorsolaterala omfånget, framför allt i trigonum med eller utan engagemang av ostierna. Där uppträder cirka 3/4 av primärtumörerna, medan tumörer i vertexregionen och ventrala delen av blåsan liksom i blåshals är mindre vanliga (37).

Andra metoder för stadieindelning av blåstumör

Ultraljudsundersökning av urinblåsan kan utföras med olika tekniker, dvs transabdominellt, transrektalt, transurethralt eller transvaginalt. Samtliga tekniker kan med stor säkerhet påvisa intravesikalt växande tumör men tillförlitligheten är låg vad beträffar bedömning av invasiv växt i blåsväggen. Värdet av ultraljud för stadieindelning för blåstumörer är därför begränsat.

Datortomografi (CT) förbättrar möjligheten till diagnostik av eventuell perivesikal tumörväxt, överväxt på andra organ och bäckenväggen medan lymfkörteldiagnostiken är osäker, åtminstone vid lymfkörtelförstorningar upp till 1,5 cm. Effekter av inflammation och/eller postoperativ ödembildning, t ex efter TUR-B, försvårar också bedömningen och CT bör följaktligen helst utföras före en eventuell resektion. Tekniska förbättringar av CT ger förhoppning om möjligheter till förbättrad stadieindelning. Viss erfarenhet finns av transmural biopsi med hjälp av CT (69).

Magnetisk resonanstomografi (MRT) ger tilläggsinformation i vissa fall på grund av möjligheten till sagittala snitt som visualiserar tumörer i blåstak och blåsbotten, likaså eventuell överväxt på närliggande organ. Däremot tycks ej bedömning av djupväxten i blåsväggen och lymfkörteldiagnostiken vara bättre än med datortomografi. Nackdelen är att MRT kräver längre undersökningstid och är dyrare än CT. Trots initial entusiasm har varken ultraljud, CT eller MRT bidragit till säkrare värdering (105, 125). Snabb teknikutveckling gör det dock sannolikt att MRT i framtiden kommer att ersätta CT vid utredning av tumör i lilla bäckenet (11). Ny MRT-teknik har rapporterats ha hög säkerhet för korrekt stadieindelning av tumör och körtelmetastaser (67). Urografi, cystoskopi, transurethral resektion och bimanuell palpation under muskelrelaxation utgör fortfarande hörnstenar för att få kunskap om T-stadium; det kliniska stadiet. CT är dock även att rekommendera idag i synnerhet vid misstanke om avancerat tumörstadium, eftersom kunskap kan erhållas om eventuellt förstörade lymfkörtlar i lilla bäckenet, vilket kan vara av värde för fortsatt utredning och behandling.

Positronemissionstomografi (PET) är en ny och intressant teknik, inte minst för att följa upp behandlingsresultat av avancerad urinblåsecancer, t ex efter given kemoterapi. (3, 61). PET är dock en dyr och teknisk krävande undersökning. Erfarenheterna av PET är fortfarande begränsade och undersökningen får tills vidare betraktas som experimentell.

Behandling

Beslut om behandlingsstrategi kan i många fall göras av den läkare, som klassificerar tumören. Ett interdisciplinärt samarbete är dock av största betydelse, i synnerhet vid aggressiva typer av blåstumör, då strategin bör läggas upp efter diskussion mellan onkolog, patolog och urolog med speciell erfarenhet av blåscancer.

Ytlig blåstumör (Tis-Ta-T1)

Även om majoriteten av patienter med ytlig blåscancer av typ Ta-T1 har en lokaliserad och potentiellt kurabel sjukdom utvecklar 40-80% av patienterna recidiverande tumörer (33), i de flesta fall inom 12 månader efter initial TUR-B. Tumörförändringar av typ carcinoma in situ har en sämre prognos än papillomatös blåscancer (56) med ett naturalförlopp som karakteriseras av progress till muskelinvasiv tumör i 50-60% inom 5 år (54).

TUR-B är av fundamental betydelse vid diagnostik såväl som behandling av ytliga blåstumörer; cirka 30% av patienterna botas definitivt redan vid första ingreppet. TUR-B sker vanligen i narkos eller spinalanestesi, men små recidivtumörer kan åtgärdas i enbart lokalanestesi som injiceras under tumörbasen. Perforationsrisken reduceras om blåsan hålles måttligt fylld under resektionen. Ett suprapubiskt applicerat tryck underlättar resektion av tumörer i blåstaket. Resektion av ureterostium eller intramurala uretärer ger sällan några komplikationer. Samtidig resektion av prostata synes ej öka risken för recidiv mera påtagligt (131) men bör i görligaste mån undvikas.

Yag-laserkoagulation, som kan utföras utan blödning, har inte fått någon större utbredning i landet. Ingreppet har visserligen rapporterats ge minskat antal recidiv på platsen för tidigare tumör men antalet recidiv på andra lokaliseringar är oförändrat jämfört med transurethral resektion (13). Tumörer < 2 cm i diameter kan behandlas enbart med laser, medan större tumörer kräver kombinerad behandling med resektion följt av laserkoagulation 1-2 veckor senare. Komplikationer, varav tarmperforation är den mest fruktade, är sällsynta. Tekniken har hittills fått ringa spridning.

Intravesikal kemo- och immunoterapi

Intravesikal terapi medför nära kontakt mellan tumör och cytostatikum och därmed hög koncentration av medlet i anslutning till tumören. Risken för systemtoxicitet är minimal med i dag använda medel. Behandlingen användes framför allt som profylax, men har också fått stor användning som terapi vid carcinoma in situ och kan även användas vid utbredd papillomatös liksom möjligen i enstaka fall av svårtillgängliga tumörer, belägna t ex i divertikel eller ventralt i blåsan. Endast patienter med hög risk för recidiv eller progress bör behandlas profylaktiskt.

Intravesikal kemoterapi

De mest använda preparaten är Mitomycin C, Doxorubicin och dess analog Epidoxorubicin. Jämförande studier har ej kunnat visa några signifikanta skillnader i effekt mellan de olika preparaten (56). Biverkningar är vanligen lokala, t ex i form av kemisk cystit. Dessa besvär är oftast kortvariga och kan behandlas med antikolinergika och analgetika. Svårare komplikationer som skrupblåsa har även rapporterats liksom allergiska reaktioner, framför allt i form av kontaktdermatit i handflator och i genitalregionen. Komplet remission efter intravesikal kemoterapi kan förväntas i upp till cirka 50% hos patienter med papillär tumör och carcinoma in situ. I kontrollerade studier angående profylaktisk effekt av kemoterapi har en lägre recidivfrekvens kunnat påvisas på kort sikt jämfört med enbart kirurgi men vid 5 års uppföljning föreligger dock ingen skillnad. Någon minskad risk för progress har ej heller kunnat påvisas med denna typ av behandling.

Sedan bland annat en EORTC-studie (92), påvisat signifikant sänkt recidivfrekvens efter postoperativ engångsinstillation av Epidoxorubicin, (Farmorubicin[®]), dvs inom 6 timmar från TUR-B, har denna behandlingsform fått ökad användning i Sverige och är också under utvärdering i inhemska studier.

Intravesikal immunoterapi

Immunoterapi med BCG började användas inom onkologin på 50-talet. Vad beträffar blåscancer utvecklade Morales 1972 ett protokoll för intravesikal BCG-terapi och kunde 1976 presentera lovande resultat från den första kliniska studien (83). Verkningsmekanismen är fortfarande ofullständigt känd, men data tyder mer på en immunologisk reaktion än på direkt irriterande, deskvamativ effekt. I djurförsök har påvisats att det krävs en immunkompetent värd för effekt. Vidare uppnås ett lokalt immunförsvar, som kan påvisas i form av cytokinutsöndring i urin samt ett generellt svar som kan detekteras genom omslag i PPD-test. Flera olika stammar har använts såsom Pasteur, Connaught och Tice, varav den senare är registrerad i Sverige (OncoTICE[®]). Alla härstammar dock från samma bakteriekultur, framtagen vid Pasteurinstitutet av Calmette och Guerin. Tillförlitliga dos-respons studier samt jämförelser mellan de olika stammarna har ej utförts. Vanligen används en dos av 1×10^9 "colony forming units" men vissa studier tyder på att en lägre dos också är effektiv. Behandlingen ges en gång i veckan, 6 veckor i följd. Ökning av antalet instillationer från ett antal av 6 till 9 har rekommenderats av Lamm m fl, som också förordar underhållsterapi i upp till 3 år. Värdet av underhållsterapi är dock fortfarande under utvärdering och dessa studier kan knappast bedömas som helt konklusiva än. Biverkningarna i anslutning till BCG-behandling är noga studerade (55) och kommer oftast efter 4-5 instillationer. Vanliga sideeffekter är lokala besvär i form av immunocystit, men i vissa fall inträffar också feber och andra allmänsymtom. Dödsfall i sepsis och anaphylaktoida reaktioner finns också rapporterade, ej sällan efter oförsiktig kateterisering eller instillation trots pågående infektion eller hämaturi. BCG-instillation skall inte ges förrän tidigast 2 veckor efter transurethral

operation, ej heller vid makroskopisk hämaturi eller vid misstänkt eller påvisad urinvägsinfektion. Vid mera uttalade lokala sidoeffekter kan intervallet mellan behandlingarna förlängas, alternativt kan dosen reduceras. I vissa fall kan Isoniazid 300 mg per os dagligen ges i samband med behandlingarna för att minska de lokala biverkningar. Resultat från en svensk multicenterstudie talar för att sådan profylax ej minskar den tumörhämmande effekten av BCG (4).

BCG-terapi ger tumörfrihet i mer än 50% av patienter med papillär tumör och komplett remission i cirka 80% vid carcinoma in situ. Sannolikt kan behandlingsresultaten förbättras ytterligare om en underhållsbehandling ansluts till den inledande induktionskuren, men å andra sidan medför den längre expositionen i tid en ökad risk för sidoeffekter. Jämfört med kemoterapi är behandlingsresultaten bättre i flertalet studier efter BCG-instillation, framför allt vid carcinoma in situ (54).

Utöver BCG har intravesikal immunoterapi även prövats med Interferon (29), som visserligen ger en sämre effekt än BCG-behandling, men risken för sidoeffekter är betydligt lägre jämfört med både BCG och kemoterapi. För närvarande pågår i Norden en randomiserad studie av värdet av intravesikal behandling med BCG versus Farmorubicin®/Interferon vid blåscancer av typ T1G2-G3.

Cancer in situ

Cancer in situ, ofta beskriven som en sammetsliknande rodnad i blåsväggen, men som också kan finnas i till synes normal slemhinna, utvecklas i 50-60% till invasiv blåscancer inom 5 år om ingen behandling insättes. Cancer in situ med samtidig T1-tumör, i synnerhet multipel sådan, är prognostiskt ogynnsam. Cirka 30% av sådana fall visar sig vid cystektomi ha muskelinvasion (6, 28). Carcinoma in situ patienter med svåra cystitliknande symtom, så som malign cystit, i kombination med multipla aneuploida cellinjer påvisade genom DNA-analys har sämst prognos (30). BCG-instillation rekommenderas som förstahandsalternativ. I Skandinavien pågår för närvarande en studie där BCG jämföres med en kombination av Mitomycin C och BCG, som ges som alternerande behandling (132).

Fotodynamisk behandling i form av laserbestrålning på patienter, som först erhållit hematoporphyrinderivat intravenöst är under utvärdering i landet (133). Behandlingen kan ha mycket god effekt i annars terapiresistenta fall. Allvarliga biverkningar finns dock registrerade, bl a skrupblåsa. Vidare är fototoxicitet en sidoeffekt, som försvårar behandlingen, vilket har föranlett sökande efter nya substanser med lägre grad av denna sidoeffekt.

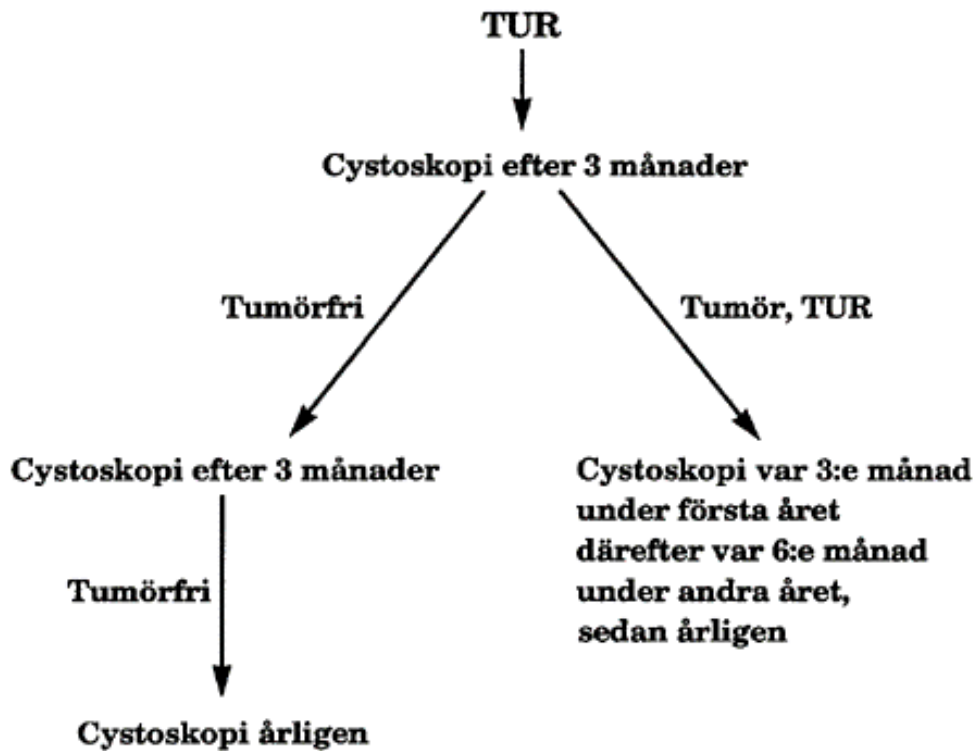
I fall av terapiresistent carcinoma in situ i urinblåsa eller vid lokal progress, i form av infiltrativ växt eller vid infiltration i körtelgångar eller stroma inom prostata bör cystektomi starkt övervägas.

Uppföljning av ytlig blåscancer

Eftersom majoriteten av ytliga blåstumörer recidiverar och många progredierar krävs noggrann uppföljning av patienterna efter initial behandling. Alla patienter bör genomgå cystoskopikontroll inom 3-4 månader efter resektionen, dels för att kontrollera att den initiala resektionen är komplett, dels för att diagnostisera och behandla eventuella recidiv (39). Analyser av stora patientgrupper behandlade för ytlig blåscancer visar att de med recidiv vid första endoskopikontrollen och/eller multipel tumör initialt utgör en högriskgrupp för nya recidiv. Utifrån dessa fakta kan patienterna delas upp i olika riskgrupper, (tabell 2), vilket påverkar både initial behandling och uppföljningsrutiner, vilket påverkar både initial behandling och uppföljningsrutiner.

Tabell 2: Riskgrupper avseende recidiv och progression

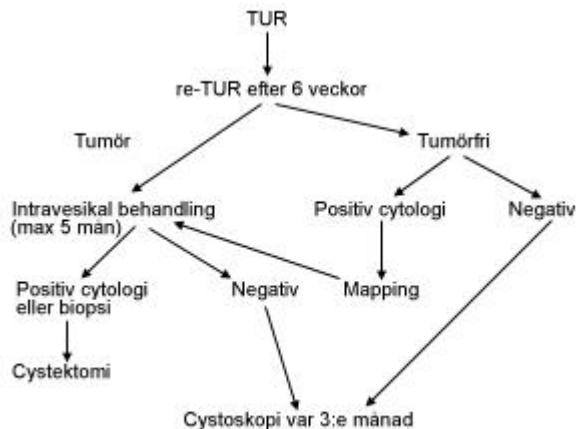
Låg risk	Solitär, Ta, G1
Hög risk	T1, G3, Tis; multifokal, tätt recidiverande ca.
Intermediär risk	Övriga



Uppföljning av Ta-G1,G2 blåscancer

Figur 5 Analyser av stora patientgrupper behandlade för ytlig blåscancer visar att patienter med recidiv vid första endoskopikontrollen och/eller multipel tumör initialt utgör en högriskgrupp för nya recidiv. Utifrån dessa fakta kan patienterna delas upp i olika riskgrupper med olika tidsintervall mellan kontrollendoskopierna

Uppföljning av Ta,T1,G3 blåscancer



Figur 6 Uppföljning av Ta,T1,G3 blåscancer

Förslag till tidsintervall mellan kontrollcystoskopierna ses i flödesschema (figur 5 och 6). Patienter kontrollerade i mer än 5 år utan recidiv har minimal recidivrisk fortsättningsvis; kontrollerna kan glesas ut avsevärt eller till och med avslutas, i varje fall vad beträffar äldre individer. Patienter med tumör av typ T1G3 utgör cirka 20% av det totala antalet patienter med ytliga blåstumörer. Denna tumörgrupp kännetecknas av en hög risk för progress till muskelinvasion, 30-60% inom få år (9). TUR-preparatet måste innehålla muskulatur för en korrekt bedömning. I dessa fall, samt även i fall av Ta G3, krävs en noggrann uppföljning, som bör inledas med en förnyad resektion redan efter 6 veckor i avsikt att diagnostisera kvarvarande tumör eller recidiv. Om detta ej är fallet och urincytologi är negativ, kan patienten följas upp som vid övriga ytliga blåstumörer. Om tumör påvisas vid förnyad resektion bör intravesikal behandling starkt övervägas. Om tumörfrihet ej uppnåtts inom 5-6 månader bör radikal behandling övervägas.

Lokalt avancerad blåscancer

I det följande avses med lokalt avancerad blåscancer sådan som är muskelinvasiv (T2-4, UICC, 1997) med eller utan positiva körtlar (N+).

Standardbehandling vid muskelinvasiv blåscancer utgörs sedan flera decennier av cystektomi. På grund av detta ingrepps omfattning med en icke föraktlig morbiditet, krav på urinavledning - och hos mannen oftast medförande impotens - har även andra former av kirurgisk behandling såsom transurethral resektion och öppen blåsresektion samt strålbehandling prövats hos därtill lämpade patienter. Kombinationer av de tre behandlingsprinciperna kirurgi, radioterapi och cancerkemoterapi har även utnyttjats.

För samtliga metoder och kombinationer gäller att prospektiva, randomiserade studier är sällsynta. Svårigheter att korrekt preoperativt stadiestämna tumören bidrar till att publicerade siffror är behäftade med betydande osäkerhet. Detta gäller såväl lokal växt i blåsväggen som spridning till lokala lymfkörtelstationer och fjärrmetastasering. Jämförelse med tidigare publicerade serier försvåras av det faktum att metoder för stadiindelning förändrats med tiden, vilket kan medföra att tumörer som enligt tidigare förfarande bedömts vara i t ex stadium T2, kanske nu bedöms vara i stadium T3 (stage migration). I fyra större serier under- och övervärderades tumörstadiet kliniskt jämfört med histopatologiskt stadium hos fall som ej erhållit neoadjuvant behandling i 35 resp 25% (14).

Detaljerad kunskap om eventuell tumörförekomst i blåsvägg och prostatiska urethra/prostata även då slemhinnan för ögat synes normal är viktig i de fall där konservativ kirurgi (transurethral resektion eller blåsresektion) planeras. Således skall i sådana fall biopsier tagas även från slemhinna med normalt utseende från båda sidoväggarna, bakvägg, framvägg, trigonum och från prostatiska urethra för att bekräfta att resterande del av blåsan är tumörfri. Överväges kvarlämnande av urethra för blåsubstitution i samband med cystektomi skall med resektoskop djupa resektionsbiopsier tagas från prostatiska urethra. Det har visat sig att representativ bild erhålles om biopsierna tages i höjd med kollikeln kl 3 och kl 9 (100). Histopatologisk undersökning skall avse eventuell förekomst av cancer i prostatiska urethra, gångar och stroma. Hos kvinna gäller i sådana fall biopsi från blåshalsområdet. Många centra har nu frångått denna rutin och förlitar sig enbart på peroperativt fryssnitt från prostatiska urethra. Låg incidens av urethrarecidiv har rapporterats, men uppföljningstiderna är korta.

Den gällande TNM-klassifikationen är bristfällig vad gäller engagemang av prostata, eftersom den för stadium T4a förutsätter direkt överväxt på prostata från blåsa/blåshalsområde, vilket är ett tämligen ovanligt växtsätt. Urothelial cancer i prostatiska urethra, gångar eller invaderande stroma i prostata uppträder i regel separat från blåstumören. I 1997 års klassifikation är dessa tumörer placerade under urethracancer. Detta är otillfredsställande eftersom behandling av urothelialcancer som engagerar detta område alltid

måste integreras med behandling av urothelialcancer i blåsan. Prognosen för dessa tumörer avviker dessutom från den vid "klassisk" T4a tumör och modifiering av TNM-klassifikationen har därför föreslagits (23, 35, 93).

Inväxt i blåsmuskulatur är ett ominöst tecken och medför väsentligt försämrad prognos. Då diagnosen blåscancer ställes uppvisar 20-30% av patienterna sådan invasivitet. Sekundärt muskelinvasiva benämnes de tumörer som debuterar med ytligare stadier för att i ett senare skede progrediera. I en studie rörande diagnostik av muskelinvasiv blåscancer var 84% av tumörerna primärt invasiva medan endast 16% tillhörde den sekundära kategorin (52). Risken för att initialt ytlig blåscancer (Ta) skall progrediera till muskelinvasivitet inom 5 år har visat sig vara låg, högst c:a 5% (39, 99). Notabelt är också att hälften av patienter med muskelinvasivitet utvecklar metastaserande sjukdom inom 2 år efter diagnostillfället (96), trots lokalt aggressiv terapi. Detta talar för att mikrometastasering föreligger tidigt men har undgått upptäckt i dessa fall. Det är av detta skäl som neoadjuvant och adjuvant kemoterapi diskuteras under senare år.

Kirurgiska behandlingsalternativ vid muskelinvasiv sjukdom

Blåsbevarande behandlingsalternativ

Val av behandling vid muskelinvasiv tumör bestämmes av tumörstatus samt patientens önskemål, fysiska och psykiska tillstånd. Även om radikal cystektomi på de flesta håll i världen är rekommenderad behandlig med vilken andra alternativ bör jämföras vad gäller överlevnad, kan andra behandlingsformer i vissa fall vara indicerade. Det faktum att överlevnadssiffrorna vid radikal kirurgi ej nämnvärt ändrats under de senaste decennierna, samt att större vikt fästs vid metoder som bättre tillgodoser livskvalitetsaspekter, har bidragit till att större intresse under senare år ägnats blåsbevarande alternativ. Exempel härpå är transurethral resektion och blåsresektion, båda ofta kombinerade med kemoterapi och/eller radioterapi. Uppföljningstider i de serier som har publicerats är i regel korta och dessa behandlingsalternativ måste tills vidare betraktas som experimentella (88). För den stora majoriteten av patienter med invasiv blåscancer är livskvalitet sekundär till överlevnad (40).

Transurethral resektion (TUR-B)

Det finns ett flertal material rörande effekten av TUR-B som enda behandling. Jämfört med radikal cystektomi erhålles sämre 5-årsöverlevnad. Det finns dock en grupp patienter där extensiv TUR-B tycks vara kurerande och där goda överlevnadssiffror erhållits (42). Högst två, små, ej överstigande 2 cm i diameter, T2 tumörer med papillärt växtsätt och belägna i sido- eller framvägg har ansetts kunna vara lämpade för sådan behandling (42). Svårigheter att säkert identifiera lämpliga tumörfall och osäkerheten i resektionen med krav på ytterst noggrann uppföljning och kontroll gör dock att detta behandlingsalternativ ej kan rekommenderas annat än hos enstaka patienter som utgör betydande operativa risker. Detta gäller även alternativet TUR-B plus kemoterapi (32, 34).

Stort intresse finns i dag för alternativet extensiv TUR-B efterföljt av radiokemoterapi (106). Förnyad bedömning av tumörstatus göres vanligtvis efter 40-45 Gy och om tumörfrihet då föreligger gives ytterligare strålbehandling upp till 60-70 Gy samt cytostatika; ”konsolidering”. Använda cytostatika är framför allt Cisplatin och 5-FU. Avsaknad av randomiserade studier gör dock att ej heller denna behandlingsform kan rekommenderas i dag annat än i enstaka fall eller i kontrollerade studier. Se även under ”**Kurativt syftande strålbehandling!**”

Blåsresektion

Även här utgör bevarad blåsfunktion och potens viktiga fördelar för patienten, men i likhet med TUR-B finns också betydande svårigheter att definiera de patienter hos vilket ingreppet kan vara kurerande. Tumör i blåstaket eller engagerande ett uretäröstium har ansetts vara lämpliga fall, liksom vissa fall av tumörer i divertikel och urachuscancer. Minst 2 cm marginal bör eftersträvas. Solitärtumör och avsaknad av cancer in situ är nödvändiga krav. Risken för recidiv är hög och 5-årsöverlevnaden som regel lägre än efter cystektomi (51). Enstaka patienter med nedsatt allmäntillstånd kan komma ifråga för denna typ av behandling.

Speciella omständigheter bör också föreligga för att blåsresektion i kombination med cytostatika skall kunna rekommenderas (43).

Radikal cystektomi

Detta är det rekommenderade ingreppet för majoriteten av patienter med muskelinvasiv blåscancer (112, 126). Ingreppet omfattar hos mannen avlägsnande av blåsa, distala delarna av uretärerna, vesikler och prostata samt i vissa fall urethra och dessutom pelvin lymfadenektomi. Då blåssubstitution överväges och bevarad potens postoperativt är ett önskemål bör teknik som beskrivits av Walsh användas så att de neurovaskulära stråken bevaras när så är möjligt ur radikalitetssynvinkel (127). Hos kvinna omfattar ingreppet avlägsnande av urinblåsa, distala delen av uretärerna, uterus, adnexa (hos kvinnor som ej nått menopaus kvarlämnas kontralaterala ovariet), övre delen av främre vaginalväggen samt som regel urethra och därjämte pelvin lymfadenektomi. Före operationen skall de övre urinvägarna ha kartlagts med urografi för att utesluta tumör.

Överlevnad efter cystektomi är relaterad till kliniskt stadium (T) och resultatet av den histopatologiska undersökningen av cystektomipreparatet, dvs p-stadiet (pT). I relativt moderna serier ligger 5-årsöverlevnaden på 62-82% för pT2, 57-74% för pT3a och 29-57% för pT3 b (75, 82, 111). Samtliga siffror avser 1978 års klassifikation och patienter som ej erhållit preoperativ strålbehandling. Mortaliteten vid ingreppet torde i dag ligga på omkring 1% eller därunder (86).

Förekomst av lymfkörtelmetastaser är relaterad till tumörstadiet. Prevalensen vid pT2, pT3a och pT3b var således 20, 24 och 42% , respektive 30, 31 och 64% i två studier (59, 112,). Cystektomin bör kombineras med pelvin lymfadenektomi. Lymfdränaget från blåsan går till körtlar i fossa obturatoria samt längs iliaca interna och externa kärlen. Då körtlarna längs iliaca communis är engagerade finns alltid metastaser i mera blåsnära körtlar ipsilateralt (114).

Hos patienter med muskelinvasiv tumör lokaliserad till ena blåssidan och förekomst av mikroskopiskt N+ förelåg sådant engagemang endast ipsilateralt och i 80% av fallen nedanför iliocabifurkationen (134). Av dessa

skäl har utrymning av iliaca körtlar upp till iliabifurkationen, alternativt enbart av körtlar i fossa obturatoria, rekommenderats. Utrymningen bör dock göras bilateralt eftersom blåstumören oftast ej är strikt sidolokaliserad.

Även om prognosen avsevärt försämras vid N+ finns i många fall skäl att utföra den planerade cystektomin även om man intraoperativt finner körtelmetastaser. Ett viktigt sådant är palliation, ett annat möjligheten att undvika sena symtom av avancerad lokal sjukdom såsom blödning, smärta, tenesmer. Detta gör således att även vid vissa fall av avancerat körtelengagemang cystektomi med enkel form av urinavledning bör övervägas.

Det finns tre skäl för pelvin lymfadenektomi. Cystektomin underlättas efter att kärl och nerver i lilla bäckenet identifierats och friats med åtföljande mindre risk för blödning. Ett annat viktigt skäl är att på detta sätt en noggrann staging av körtelstatus erhålles. Detta ger information om prognos samt underlag för beslut huruvida adjuvant kemoterapi kan övervägas eller ej. Ett tredje skäl är att i vissa fall cystektomi med exstirpation av enstaka körtlar som är positiva kan vara kurativ (58, 59, 60, 95, 98, 109). Det finns för närvarande en trend internationellt mot mer extensiv körtelutrymning.

Simultan urethrektomi

Risken för utveckling av tumör i urethra efter cystektomi har angivits till 4-15% (101). Traditionellt har urethrektomi utförts vid fall av diffus cancer in situ i urinblåsan samt då tumör förelagat i blåshals eller prostatiska urethra. Urethra fridissekeras via perineal incision och hela urethra inkl fossa navicularis ingår i cystoprostatourethrektomipreparatet som således avlägsnas en bloc.

Ett par studier har visat att risken för urethrarecidiv är hög vid engagemang av prostata, i synnerhet om gångar eller stroma är invaderade, och denna risk är betydligt högre än om klassiska riskfaktorer såsom icke blåshalsnära cancer in situ eller tumörmultiplicitet i blåsan föreligger (36, 63, 10). Resektionsbiopsier i kollikelhöjd ger kunskap om sådant engagemang (100) och skall rutinmässigt utföras om kvarlämnande av urethra för t ex blåssubstitution överväges. För närvarande bör urethrektomi rekommenderas vid tumör i blåshals, prostatiska urethra och prostata och, tills ytterligare kunskap erhållits, även vid utbredd cancer in situ engagerande trigonumområdet (21).

Hos kvinnliga patienter har urethrektomi varit en integrerad del av cystektomin. Nyligen utförda studier visar att risken för urethrarecidiv kan bedömas på basen av blåshalsbiopsier (116, 120). Är dessa negativa är risken sannolikt liten varför rekonstruktion med blåssubstitut kan övervägas.

Strålbehandling

Preoperativ strålbehandling

Preoperativ strålbehandling har under ett flertal år givits med fraktionen 2 Gy/dag till sammanlagt 40 Gy under 4 veckor eller med fraktionen 4 Gy/dag till sammanlagt 20 Gy under 5 dagar. De få randomiserade studier som genomförts jämförande cystektomi enbart med cystektomi föregången av strålbehandling har emellertid lidit av påtagliga brister. Bland annat har hög frekvens av skivepitelcancer förekommit i materialen, högt patientbortfall och små material. Det sistnämnda var fallet i en svensk studie i vilken en något bättre överlevnad förelåg efter preoperativ strålbehandling, dock utan att signifikant nivå uppnåddes (7). Andra studier har inte kunnat visa bättre 5-årsöverlevnad om preoperativ strålbehandling givits (27, 2, 113). Down-staging förefaller vanligare efter preoperativ strålbehandling med 40 Gy jämfört med 20 Gy och framför allt i fall med små tumörer (T2) (2, 135). Hos patienter som erhöll down-staging sågs emellertid ökad överlevnad jämfört med övriga patienter, vilket kan tyda på att strålbehandling hade effekt endast på de små och biologiskt gynnsamma tumörerna, vilka med sannolikt samma resultat skulle ha kunnat behandlas med kirurgi enbart. I litteraturen finns endast en meta-analys tillgänglig, vilken omfattar data från 5 randomiserade studier på temat preoperativ strålbehandling följt av cystektomi versus cystektomi enbart (44). Konklusionen från denna meta-analys är att någon säkerställd överlevnadsvinst inte kunnat visas med preoperativ strålbehandling.

Kurativt syftande strålbehandling

Strålbehandling har sedan länge givits i kurativt syfte vid muskelinvasiv blåscancer (130). Behandlingen har vanligen givits under 5-7 veckor till en sammanlagd dos av 60-70 Gy. Någon randomiserad studie har inte genomförts mellan kurativ strålbehandling och cystektomi. De data som finns rapporterade i litteraturen visar generellt en något sämre överlevnad jämfört med cystektomi, men det bör poängteras att de patienter som givits strålbehandlingsalternativet ofta haft ett mer avancerat tumörstadium, varit äldre, eller haft annan komplicerande sjukdom. Cystektomi pga kvarvarande tumör eller tumörrecidiv (s.k. salvageoperation) har rapporterats ge 5-årsöverlevnad på 50% för T2 och T3-tumörer (48). Ingreppet kommer till utförande i selekterade fall med låg operationsrisk, varför det är svårt att bedöma kombinationen kurativt syftande strålbehandling och salvage cystektomi med andra behandlingsformer. Sådan cystektomi är ett tekniskt svårare ingrepp, förenat med högre risk för postoperativ morbiditet och mortalitet jämfört med enbart cystektomi. Under senare år har ett växande intresse fokuserats på multimodal terapi innefattande TUR-B med efterföljande s.k. kemoradioterapi. Behandlingskonceptet syftar till kurativ behandling med bevarande av urinblåsan hos patienter med muskelinvasiv tumör (\leq T2). Vid denna behandling utnyttjas cytostatika samtidigt med s.k. hyperfraktionerad strålbehandling. Cytostatikabehandlingen synes öka den tumördödande effekten av strålbehandlingen (84). Studier på selekterade patienter antyder att denna kombinationsbehandling ger överlevnad som är jämförbar med cystektomi (8, 102, 136). Inom Norden har nyligen en multicenterstudie av kemoradioterapi startat. I väntan på resultat från jämförande studier mellan cystektomi och denna typ av blåsbevarande behandling fortsätter emellertid cystektomi att utgöra förstahandsval vid kurativt syftande behandling av muskelinvasiv blåscancer.

Cytostatikabehandling

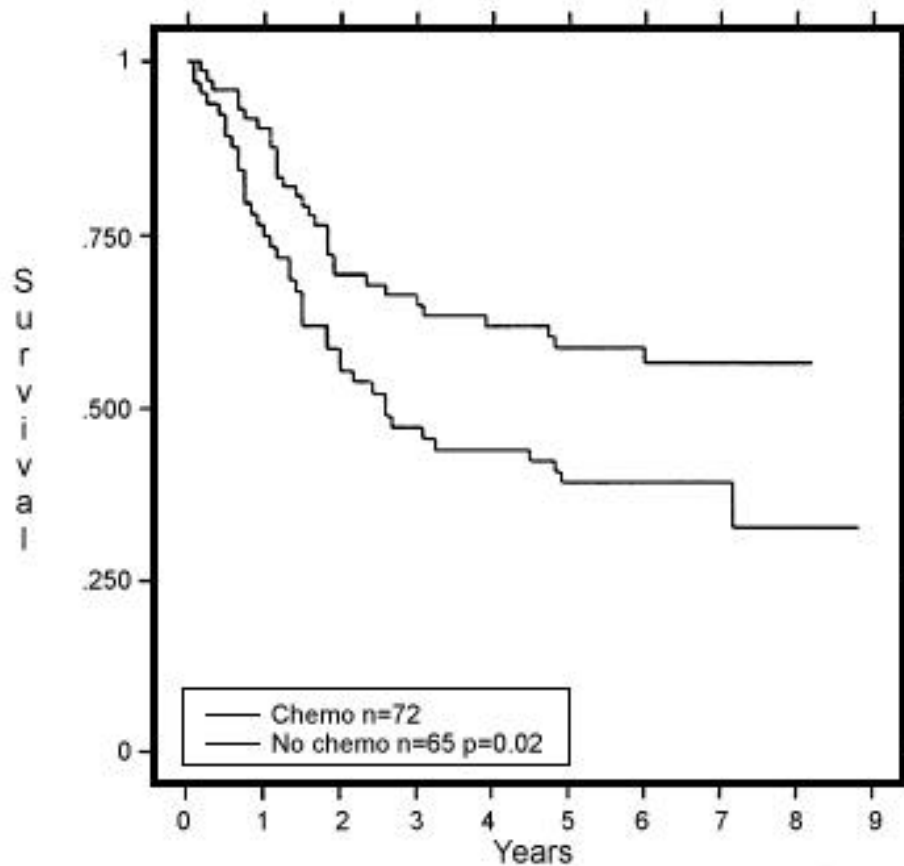
Cytostatikabehandling vid blåscancer har fått framträdande plats under de senaste åren. Ett flertal aktiva substanser finns att tillgå. Det finns vetenskapliga belägg för att kombinationsbehandling med två eller fler cytostatika är effektivare än behandling med enbart ett preparat (66). Med de mest effektiva cytostatikaregimerna, (se nedan) uppnås objektiv respons i 55-70% av fallen. Kompletta remissioner ses hos drygt 20% av patienterna. Dessa kan i vissa fall vara långvariga och möjligheten finns att enskilda patienter kureras. Flertalet remissioner är dock övergående. Hos patienter med metastaserad sjukdom kan symtomlindring och förlängning av överlevnaden ses, v.g. se nedan.

Ett flertal cytostatikakombinationer har utnyttjats genom åren i vårt land, framför allt metotrexat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (M-VAC) (121), cisplatin/adriamycin (PA) (97) och cisplatin/metotrexat/leukoverin rescue (PML) (62). Några randomiserade studier har inte genomförts mellan dessa regimer, men med M-VAC och PML uppnås kompletta responser i ungefär samma utsträckning, medan toxiciteten sannolikt är mindre uttalad för PML (62). Under de senaste åren har ett nytt läkemedel, gemcitabin, visat sig vara effektivt vid blåscancer och kombinationen gemcitabin/cisplatin (GC) har i randomiserad studie på patienter med avancerad/metastaserad sjukdom visat samma responsnivå och överlevnad som M-VAC (128). Toxiciteten var signifikant lägre för GC, vilket gjort att denna kombination alltmer utnyttjas som standard vid blåscancer. Studier pågår för närvarande med läkemedlen docetaxel och paclitaxel (s.k. taxaner), vilka också visat sig vara effektiva vid behandling av blåscancer.

Cytostatika i samband med cystektomi

Trots radikalt syftande kirurgi är 5-årsöverlevnaden endast cirka 50% vid muskelinfiltrerande blåscancer. Eftersom patienterna huvudsakligen avlider i metastaserad sjukdom måste spridd (s.k. mikrometastaserad) sjukdom ofta föreligga redan vid operationstillfället. Därför har stora insatser fokuserats på cytostatikabehandling, vanligen given i neoadjuvant form, dvs före operation (se tabell 3). I Norden har två randomiserade studier genomförts. I den första (Nordisk cystektomistudie I) utnyttjades kombinationen PA (2 cykler) före operation (70, 97). I den andra studien (Nordisk cystektomistudie II) gavs 3 cykler PML före operation (71). I den första studien sågs en överlevnadsvinst med 15% efter 5 år hos patienter med T3-T4a som erhöll neoadjuvant cytostatika jämfört med de patienter som genomgick operation enbart. Det bör dock nämnas att preoperativ strålbehandling (4 Gy x 5) ingick i båda behandlingsarmarna i den första studien. Överlevnadsvinsten i denna studie kan eventuellt förklaras av en synergistisk effekt mellan cytostatika och strålbehandling. Efterföljande studier med andra cytostatikakombinationer har dock inte kunnat visa någon överlevnadsvinst (31).

Eftersom flertalet studier inte kunnat visa att neoadjuvant cytotatikabehandling ger förlängd överlevnad har nu istället intresset fokuserats på adjuvant cytotatikabehandling efter cystektomi. Det föreligger ännu inga konklusiva data men mindre studier pekar på förlängd recidivfri överlevnad (110, 123, 124). Det finns emellertid ännu inte tillräckligt vetenskapligt underlag att rekommendera rutinmässig adjuvant cytotatikabehandling efter till synes radikal operation. Följaktligen finns ett stort behov av den prospektiva randomiserade studie som planeras för närvarande inom Nordisk Urologisk Förening och EORTC. Hos enskilda patienter med kvarvarande sjukdom efter cystektomi kan cytotatikabehandling övervägas, vilket emellertid måste föregås av noggrann information om behandlingens eventuella fördelar och risker.



Figur 7 Nordisk Cystektomistudie I inkluderade 311 patienter under åren 1985-89 och är den största studien av denna typ som hitintills rapporterats (70). Patienter med T1-T4a tumörer randomiserades antingen till enbart preoperativ strålbehandling eller strålbehandling plus cytotatikabehandling i form av två kurer cisplatin -adriamycin. Målsättningen var att kunna påvisa en 15% förbättrad överlevnad. Andelen patienter utan cancer i cystektomipreparatet (pT0) var 13 respektive 25%. Vid femårs uppföljningstid förelåg en 8% högre överlevnad i cytotatika-armen ($p=0,1$). I patientgruppen med mest avancerad tumör (T3-T4a) förelåg en 20% högre överlevnad i cytotatika-armen ($p<0,02$)

Tabell 3: Studier med neoadjuvant cytostatika

Studie	Kemoterapi	Antal pat	Resultat	Referens
Malmström et al 1996 (NCS I)	Ca+RT x 2	325	(Pos)	70
Abol-Enein et al 1997	CarbMV x 2	196	Pos	1
Malmström et al 1997 (NCS II)	CM x 3	317	Neg	71
Bassi et al 1998	MVAC x 4	206	Neg	12
Hall et al 1999	CMV x 3	975	Neg	31

Cytostatikabehandling vid metastaserad sjukdom

Inga data från studier där man randomiserat patienter mellan cytostatikabehandling och enbart s k best supportive care föreligger hitintills. Däremot finns data som visar en överlevnadsvinst på drygt 3 månader hos patienter som erhållit mer effektiv jämfört med mindre effektiv cytostatikaregim (76). Vid tumörrelaterade symtom kan god palliativ effekt ofta uppnås, men behandlingsindikationen får här ställas i relation till annan terapi, exempelvis palliativ strålbehandling.

Palliativ behandling

Om patienten har hematuri och ytterligare kirurgisk eller intravesikal behandling av tumören ej är möjlig kan man pröva antifibrinolytika (Cyklokapron[®]) eller strålbehandling upp till 20 Gy. Vid blödningar efter strålbehandling prövas i första hand 1% alun-sköljningar och om ej detta hjälper kan sköljning med 4 % formalin vara av värde. Vid den senare behandlingsformen finns dock risk för ureterstenos och reflux (25). Embolisering av arteria iliaca interna har också prövats men komplikationsriskerna är ej försumbara, bland annat förekommer glutealnekroser.

Rekonstruktion av urinkanalen i samband med cystektomi

Metoder som används i dag är kutan ureteroileostomi och kontinent rekonstruktion i form av ortotopt blåssubstitut eller kontinent kutan urinavledning.

De variabler som inverkar på val av metod är patientens ålder, fysiskt och psykiskt allmäntillstånd, habitus, njurfunktion, tumörstadium och prognos samt kroppsuppfattning. (21). En beskrivning av de metoder som är tillämpbara på individuell patient skall ges och beslut om lämpligt alternativ fattas tillsammans med patienten och gärna dennes partner.

Överväges kontinent rekonstruktion (reservoar med abdominellt stoma, blåssubstitut med urethraanastomos) bör patienten ha normal eller endast lätt nedsatt njurfunktion. Man bör därför vara liberal med clearancebestämning. Om GFR är under 40 ml/min/1.73 m² bör ej kontinent rekonstruktion utföras pga risk för postoperativ acidosis och elektrolyttrubbning. I vissa fall, t ex när nefroureterektomi i samband med cystektomi överväges, är gammakameraundersökning nödvändig för att få kunskap om unilateral funktion. Varje form av urinvägsrekonstruktion utan preoperativ urografi är konstfel.

Vid de flesta centra är i dag kontinent rekonstruktion förstahandsalternativ. Tarmsegmentet detubulariseras. Vanligtvis användes ileum eller kolon. Det föreligger inga bevis på att ettdera tarmsegment är överlägset det andra. Kan urethra kvarlämnas anlägges således blåssubstitut med anastomos till urethra. God kontinens dagtid uppnås som regel, men den är sämre nattetid; cirka 90% av patienterna rapporteras vara kontinenta dagtid mot 50-80% nattetid. Jämförelser mellan olika metoder är svår eftersom consensus beträffande definition av kontinens i detta sammanhang saknas.

Blåssubstitution på kvinna har under de senaste åren utförts allt oftare vid större kliniker. Urethra delas några mm nedanför blåshalsen. Kontinensfunktionen har rapporterats mycket god (5, 117, 118). Preoperativa biopsier av blåshals är obligat, vilket även gäller prostata vid motsvarande operation på män. (21).

Måste urethrektomi utföras anses kontinent reservoar med abdominellt stoma som bästa alternativ vid de flesta kliniker. En mångfald olika metoder, t ex för konstruktion av utlopp, har beskrivits. Någon teknik som är säkert överlägsen andra finns ej. Nyligen gjorda sammanställningar visar dock betydligt lägre komplikationsfrekvens om utloppen är ett genom "plissering" eller "tapering" försnävat ileumsegment (Indiana-typ) eller utgöres av appendix ("Mitrofanoff") än om utloppet består av invaginerad ileumnippel (57, 87). Njurfunktion efter kontinent rekonstruktion tycks ej underlägsen den efter icke kontinent urinavledning.

Urinavledning via konduktor (kutan ureteroenterostomi, s k Bricker-blåsa) är lämpligt alternativ hos patienter som har nedsatt njurfunktion, är äldre och/eller har kort förväntad

överlevnad. Kutan ureterostomi kan i enstaka fall komma ifråga om dilaterad uretär föreligger. Risken för stenosis i ureter-hudanastomos är dock även i sådana fall hög. Ureterosigmoideostomi är sällan utförd och får anses behäftad med risk för fler komplikationer än andra metoder. Vidare finns klart ökad risk för adenocarcinom i ureter- tarmanastomoserna. Dessutom är kontinensen tveksam efter sådant ingrepp. Goda resultat har dock under senare år rapporterats hos yngre patienter efter anläggande av s k rectal pouch, men ingreppet tycks ovanligt i västvärlden.

Det har genomförts en enkätundersökning rörande rekonstruktion av urinkanalen hos patienter med blåscancer i Sverige under åren 1988-1990 (85). Hos patienter där cystektomi gjordes med kurativ avsikt (n=482) hade kontinent rekonstruktion i form av blåssubstitut eller kontinent reservoar med abdominellt stoma utförts hos 128 (22%) av patienterna och kutan ureteroenterostomi hos 340 (75%). Medelåldern var lägre i den förra gruppen; 59 resp 65 år. Det förelåg ingen skillnad mellan grupperna beträffande tidiga komplikationer eller antalet tidiga reoperationer. Medelvårdtiden från operation till utskrivning var 29 resp 24 dagar. Färre patienter med kutan ureteroenterostomi genomgick sen reoperation än de med kontinent rekonstruktion. I den senare gruppen var det framför allt patienter som genomgick revision av utlopp till kontinent reservoar som svarade för denna skillnad. Medelvårdtiden inom ett år efter utskrivning skiljde sig dock ej mellan grupperna; 10 resp 9 dagar. Av komplikationer relaterade till behandling avled i gruppen med kontinent konstruktion 2 (1,5%) och i gruppen med kutan ureteroenterostomi 12 patienter (3,5%).

Uppföljning av patienter behandlade med radikal kirurgi

Allmänundersökning, B-Hb, B-ESR, S-Kr, S-ALP, S-Na, S-K och B-BE utföres var 3:e månad året efter operation, sedan var 6:e månad upp till 5 år och därefter årligen. Hos patienter med kvarlämnad urethra göres endoskopi och tages sköljvätska (0,9% NaCl) till cytologisk undersökning årligen.

Urografi utföres efter 3 månader och ett år och därefter med 2 års intervall. I vissa fall är clearanceundersökning och gammakamerareografi att rekommendera vid uppföljning, speciellt om misstanke om obstruktion föreligger. CT av pelvis och buk göres ej på asymptomatisk patient. Hos patienter där urinvägarna rekonstruerats med tarmsegment bör vitamin B12 kontrolleras efter 5 år och fortsättningsvis vartannat år.

Riktlinjer för uppföljning har nyligen presenterats av EAU (tabell 4). Notabelt är att till skillnad från tidigare rekommendationer har nu ultraljud delvis ersatt urografi. Detta är dock fortfarande en kontroversiell fråga.

Tabell 4: Uppföljningsschema enl. EAU för patienter behandlade med radikal cystektomi

Tid månader	Obligatorisk	Optional
3	UL / Urografi Blodprover Kroppsundersökning.	
6	Blodprover Kroppsundersökning.	CT Lungrtg Urethra
12	UL / Urografi Blodprover Kroppsundersökning	CT Lungrtg Urethra
18	Blodprover Kroppsundersökning	
24	UL UVÖ Blodprover Kroppsundersökning	CT Lungrtg Urethra
36	Blodprover Kroppsundersökning	CT Lungrtg Urethra

48	UL UVÖ Blodprover Kroppsundersökning	
60	Blodprover Kroppsundersökning	Endoskopi Urethra
72	UL UVÖ Blodprover Kroppsundersökning	Endoskopi Urethra
96	UL UVÖ Blodprover Kroppsundersökning	Endoskopi Urethra
120	UL UVÖ Blodprover Kroppsundersökning	Endoskopi Urethra

UL=ultraljud njurar

UVÖ= urinvägsöversikt

Blodprover= B-Hb, B-ESR, S-Kr, S-ALP, S-Na, S-K och B-BE (också vitamin B12 efter 4 år)

Kroppsundersökning inkluderar PR

Endoskopi av blåsubstitut eller reservoir

Urethra= skopi och cytologi

Slutord

Urinblåsecancer kan fortfarande betraktas som ett av flera problemområden inom urologin och stora insatser krävs för att åstadkomma påtagliga landvinningar beträffande prognos och långtidsresultat. En sådan utveckling förutsätter tidigare upptäckt av tumörerna, förbättrade prognostiska markörer och effektivare metoder för bekämpande av disseminerad sjukdom. Icke minst gäller detta subklinisk mikrometastasering, som är vanligt förekommande och som är den huvudsakliga anledningen till den fortfarande förhållandevis låga överlevnaden vid muskelinvasiv blåscancer. I Sverige bedrivs kliniska och experimentella studier över blåscancer vid ett flertal institutioner. Arbetsgruppen för urothelial cancer inom ramen för

Nordisk Urologisk Förening har genomfört studier över ytlig och invasiv blåscancer, en del i internordisk regi. Inom varje sjukhusregion finns vårdprogram för urothelial cancer, vilka något skiljer sig åt beroende på lokala traditioner och forskningsintresse. På uppdrag av Socialstyrelsen har svenska urologer, onkologer och patologer påbörjat arbetet med ett nationellt kvalitetsregister för blåscancer och en sammanställning av data från år 1997 har publicerats (38).

Referenser

1. Abol-Enein H, El-Mekrech M, El-Baz M & Ghoneim MA. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. *Br J Urol* 1997;80:abstract 191.
2. Ahlgren G, Colleen S & Flodgren P. Resultat av enkel cystektomi enbart resp. kombinerad med preoperativ strålbehandling vid blåscancer. *Svenska Läkaresällskapets Handlingar, Hygiea* 1986; 95: 278.
3. Ahlström H, Malmström P-U, Lethocha H, Långström B & Nilsson S. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of urinary bladder cancer. *Acta Radiol* 1996;37:180-185.
4. Al Khalifa M, Elfving P, Månsson W, Colleen S, Hellsten S, Duchek M, Nyberg G, Callaghan P, Rademark C, Eriksson R, Olsson R, Hagberg G & Nelson C-E. The effect of Isoniazid on BCG - induced toxicity in patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2000;37, suppl 1:26-30.
5. Ali-El Dein B, El-Sobky E, Hohenfellner M & Ghoneim MA. Orthotopic bladder substitution in women, functional evaluation. *J Urol* 1999;161:1875-1880.
6. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE & Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994;151:31-36.
7. Anderström C, Johansson S, Nilsson S, Unsgaard B & Wahlquist L. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder cancer. *Eur Urol* 1983; 9: 142-147.
8. Arias F, Duenas M, Martinez E, Domínguez MA, Illarramendi JJ, Villafranca E, Tejedor M, Molina F, Meiriño R & Valerdi JJ. Radical chemoradiotherapy for elderly patients with bladder carcinoma invading muscle. *Cancer* 1997;80:115-120.
9. Badalament RA, Ortolano V & Burgers JK. Recurrent or aggressive bladder cancer. *Urol Clin N Amer* 1992;19:485-498.
10. Bardot S F & Montie J E. Urethral recurrence after cystoprostatectomy. *J Urol* 1991; 145: 338A.
11. Barentsz JO, Witjes JA & Ruijs JHJ. What is new in bladder cancer imaging. *Urol Clin North Amer* 1997;24:583-602.
12. Bassi P, Pagano F, Pappagallo G, Cosciani S, Lembo A, Anselmo G, Sperandio P, Signorelli G, Di Tonno F, Hurle R, Lavelli D, Seren M, Piazza N, Faggiano L & Fiorentino M. Neo-adjuvant M-VAC of

- invasive bladder cancer: The G.U.O.N.E. multicenter phase III trial. *Eur Urol* 1998;33:Suppl 1:142 (Abstract 567).
13. Beisland HO & Seland P. A prospective randomized study on Neodymium-YAG laser irradiation of urinary bladder tumours. *Scand J Urol* 1986;20:209-212.
 14. Bosl G J. Controversies in the management of transitional cell carcinoma of the bladder. American Society of Clinical Oncology. Educational Booklet 1991; pp 73-88.
 15. Burns PB & Swanson GM. Risk of urinary bladder cancer among blacks and whites: the role of cigarette use and occupation. *Cancer Causes Control* 1991;2:371-379.
 16. Campell SC. Advances in angiogenesis research: relevance to urological oncology. *J Urol* 1997;158:1663-1674.
 17. Chetsanga C, Malmström P-U, Gyllensten U, Moreno-Lopez J, Dinter Z & Petterson U. Low incidence in human papilloma virus type 16 DNA in bladder tumor detected by polymerase chain reaction. *Cancer* 1992;69:1208-1211.
 18. Clemmesen J. Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. *Arch Patol Microbiol Scand* 1974; Suppl 247.
 19. Coombs LM, Pigott DA, Eydmann ME, Proctor AJ & Knowles MA. Reduced expression of TGF β is associated with advanced disease in transitional cell carcinoma. *Br J Cancer* 1993;67:578-584.
 20. Crew JP. Vascular endothelial growth factor: an important angiogenic mediator in bladder cancer. *Eur Urol* 1999;35:2-8.
 21. Davidsson T, Wullt B, Könyves J, Månsson Å, & Månsson W. Urinary diversion and bladder substitution in patients with bladder cancer. *Urologic Oncology*. 2000;5:224-231.
 22. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK & The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Path* 1998;22:1435-1448.
 23. Esrig D, Freeman J A, Elmajian D A, Stein, J P, Chen S-C, Groshen S, Simoneua A, Skinner E C, Lieskovsky G, Boyd S D, Cote R J & Skinner D G. Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol* 1996;156:1071-1076.
 24. Fadl-Elmula I, Bonaldi L, Gorunova L, Mandahl N, Elfving P & Heim S. Cytogenetic heterogeneity in a second primary radiation-induced

- bladder carcinoma: ten karyotypically unrelated clones. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;105:134-137.
25. Fall M & Pettersson S. Ureteral complications after intravesical formalin instillation. *J Urol* 1979; 122: 160-162.
 26. Ferguson A. Associated bilharziosis and primary malignant diseases of the urinary bladder with observations on a series of 40 cases. *J Pathol Bacteriol* 1911;16:76-93.
 27. Fosså S D, Ous S, Tveter K, Otnes B, Igesund A, Dingsør E, Aunan O, Taksdahl S, Scott-Knutsen O & Lund E. Treatment of T2-T3 bladder carcinoma: Total cystectomy with and without preoperative irradiation. *Eur Urol* 1986; 12: 158-163.
 28. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen S-C, Groshen S, Lieskovsky G, Boyd SD & Skinner DG. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995;76:833-839.
 29. Glashan RW. A randomized controlled study of intravesical a-2b-Interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1990;144:658-661.
 30. Gustafson H, Tribukait B & Eposti PL. The prognostic value of DNA analysis in primary carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1982;16:141-146.
 31. Hall RR, Mead GM, Roberts JT & International collaboration of trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;14;354(9178):533-540.
 32. Hall RR, Newling DWW, Ramsden PD, Richards B, Robinson MRG & Smith PH. Treatment of invasive bladder cancer by local resection and high dose methotrexate. *Br J Urol* 1984; 56: 668-672.
 33. Hall RR, Parmar MKB, Richards, AB & Smith PH. Proposal for changes in cystoscopic follow up of patients with bladder cancer and adjuvant intravesical chemotherapy. *Br Med J* 1994;308:257-260.
 34. Hall R R, Robert J T & Marsh M M. Radical TUR and chemotherapy aiming at bladder preservation. *Prog Clin Biol Res* 1990; 553: 163-168.
 35. Hall RR, Robinson MC & Prout GR. Staging of bladder cancer: Is the tumour, node, metastasis system adequate? *Sem Oncol* 1990;17:517-523.
 36. Hardeman S W & Soloway M S. Urethral recurrence following radical cystectomy. *J Urol* 1990; 144: 666-669.

37. Hellsten S, Glifberg I, Lindholm C-E & Telhammar E. Therapy of bladder carcinoma. Long-term results of a retrospective study of 214 cases. *Scand J Urol Nephrol* 1981;15:115-120.
38. Hellsten S, Månsson W, Malmström P-U, Möller T & Other members of the Comprehensive Register's Working Group. National comprehensive register of bladder cancer. Experience from the first year:1997. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34,suppl 204:32.
39. Heney N M, Ahmed S, Flanagan M J, Frable W, Corder M P, Hafermann M D & Hawkins I R. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083-1086.
40. Henningsohn L, Wijkström H, Bergmark K, Dickman PW & Steineck G. Symptom distress and wellbeing after curative treatment for muscle invasive bladder cancer with either cystectomy or radical radiotherapy: a population based study. *J Urol* 2000;163,suppl:217.
41. Hermanek P & Sobin LH, editors. TNM-Classification of tumours. 4th Edition, 2nd revision. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, 1992.
42. Herr H W. Transurethral resection in regionally advanced bladder cancer. *Urol Clin North Amer.* 1992; 19: 695-700.
43. Herr H W & Scher H I. Neoadjuvant chemotherapy and partial cystectomy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 975-980.
44. Huncharek M, Muscat J & Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998;18:1931-1934.
45. Jacobsen AB, Lunde S, Ous S, Melvik JE, Pettersen EO, Kaalhus O & Fosså SD. T2/T3 bladder carcinomas treated with definitive radiotherapy with emphasis on flow cytometric DNA ploidy values. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;17:923-929.
46. Jahnsen S & Karlsson MG. Predictive value of p53 and pRb immunostaining in locally advanced bladder cancer treated with cystectomy. *J Urol* 1998;160:1291-1296.
47. Jensen OM, Wahrendorf A, Blettner M, Knudsen JB & Sörensen BL. The Copenhagen case-control study of bladder cancer: role of smoking in invasive and non-invasive bladder tumors. *J Epidemiol Common Health* 1987;41:30-36.
48. Johnson D E. Salvage cystectomy. *Semin Urol* 1983; 1: 53-59.
49. Jordan AM, Weingarten J & Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biological potential be predicted from histological grading? *Cancer* 1987;60:2766-2774.

50. Kallioniemi A, Kallioniemi O-P, Citron G, de Vries S, Kerschmann R, Carroll P & Waldman F. Identification of novel DNA amplifications and deletions in primary bladder cancer by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;12:3:213-219.
51. Kaneti J. Partial cystectomy in the management of bladder carcinoma. *Eur Urol* 1986; 12: 249-252.
52. Kaye KW & Lange PH. Mode of presentation of invasive bladder cancer: reassessment of the problem. *J Urol* 1982;128:31-33.
53. Kristensen JK, Lose G, Lund F & Nexö E. Epidermal growth factor in urine from patients with urinary bladder tumors. *Eur Urol* 1988;14:313-314.
54. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992;19:3:499-508.
55. Lamm DL. Complications of Bacillus Calmette Guerin immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992;19:565-72.
56. Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19:573-580.
57. Lampel A & Thüroff JW. Urologic intestinal reservoirs: the continent outlet. *Curr Opinion Urol* 1998;8:221-226.
58. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: significance for staging and prognosis. *BJU International* 2000;85:817-823.
59. Lerner S P, Skinner D G, Lieskovsky G, Boyd S D, Groshen S L & Hopwood B. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol* 1993; 149:758-765.
60. Lerner S P, Skinner E & Skinner D G. Radical cystectomy in regionally advanced bladder cancer. *Urol Clin North Amer.* 1992; 19: 713-723.
61. Letocha H, Ahlström H, Malmström P-U, Westlin J-E & Nilsson S. Positron emission tomography with L-methyl-11C-methionine in the monitoring of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1994;74:767-774.
62. Lethocha H, Malmström P-U, Busch C & Nilsson S. The efficacy of systemic chemotherapy in the local control of muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Acta Oncologica* 1994;33:519-522.
63. Levinson A K, Johnson D E & Wishnow K I. Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion. *J Urol* 1990; 144: 73-75.

64. Lipponen PK, Eskelinen MJ, Kiviranta J & Personen E. Prognosis of transitional cell bladder cancer: A multivariate prognostic score for improved prediction. *J Urol* 1991;146:1535-1540.
65. Lodde M, Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A & Marberger M. ImmunocytTM: A new tool for the detection of transitional cell cancer of the urinary tract. *Eur Urol* 1999;35(S2) abstract 520.
66. Loehrer PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA, Einhorn LH & Elson PJ. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1066-1073.
67. Macvicar AD. Bladder cancer staging. *BJU International* 2000;86, suppl 1:111-122.
68. Malmström P-U, Busch C & Norlén BJ. Recurrence, progression and survival in bladder cancer. A retrospective study of 232 patients with > 5 years follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21:185-195.
69. Malmström P-U, Lönnermark M, Busch C & Magnusson A. Initial experience with CT-guided transmural core biopsy for evaluating patients with urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:193-198.
70. Malmström P-U, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E, & Members of the Nordic Cooperative bladder Cancer Study Group. Five-Year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. *J Urol* 1996;155:1903-1906.
71. Malmström P-U, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Nilsson S, Hellsten S & Members of the Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant Cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer. Nordic Cystectomy Trial II. *Eur Urol* 1999;35 (suppl 2):60.
72. Malmström P-U, Thörn M, Lindblad P, Bergström R, Krusemo U-B & Adami H-O. Increasing survival in patients with urinary bladder cancer. A nation-wide study in Sweden 1960-1986. *Eur J Cancer* 1993;29:1868-1872.
73. Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999;161:1124-1127.
74. Matanoski GM & Elliot EA. Bladder cancer epidemiology. *Epidemiol Rev* 1981;3:203-229.

75. Mathur V K, Krahn H P & Ramsey E W. Total cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1981; 125: 784-786.
76. Mead GM, Russel M, Clark P, Harland SJ, Haprer PG, Cowan R, Roberts JT, Uscinska BM, Friffiths GO & Parmar MK. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in Medical Research Council study. *Br J Cancer* 1998;78:1067-1075.
77. Messing EM. Growth factors and bladder cancer: Clinical implications of the interactions between growth factors and their urothelial receptors. *Sem Surg Oncol* 1992;8:285-292.
78. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Gilchrist KW, Newton MA, Bram LL, Hisgen WJ, Greenberg EB, Kuglitsch ME & Wegenke JD. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 1995;45:387-396; discussion 396-397.
79. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Curhan GC, Willet WC & Giovannucci EL. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999;340:1390-1397.
80. Mitelman F & Heim S. Chromosome abnormalities in cancer. *Cancer Detection and Prevention* 1990;14:4:527-537.
81. Momsen S, Aagaard J & Sell A. Presenting symptoms, treatment delay and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1992;17:163-167.
82. Montie J E, Straffon R A & Stewart B H. Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 1984; 131: 477-482.
83. Morales A, Eidinger D & Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol* 1976;116:180-183.
84. Mothersill C, Seymour CB, Cusak A et al. The effect of radiation and cytotoxic platinum compounds on the growth of normal tumor bladder explant cultures. *Acta Oncol* 1990;29:179-184.
85. Månsson W. Urinavledning/rekonstruktion av de nedre urinvägarna hos patienter med urinblåsecancer i Sverige under åren 1988-1990. *Svenska Läkaresällskapet's Handlingar, Hygiea* 1993; 102: 370.
86. Månsson W, Colleen S, Davidsson T, Kristjansson A & Wullt B. Cystectomy with ileal conduit vs. continent reconstruction: Cost and morbidity in 100 patients. *J Urol* 1994; 151: 241A.
87. Månsson W, Davidsson T, Kristjansson A & Wullt B. Continent urinary diversion. *European Urology Update Series* 1994; 3: 1-7.

88. Månsson W, Flodgren P, Hellsten S & Malmström P-U. Organ preservation using approaches with chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *Saladie-Roig JM, Basco Casares FJ (eds). Progresos en Urologia, Gesmax, Barcelona 1996, pp.115-122.*
89. Månsson Å, Anderson H & Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer - influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol 1993;27:363-369.*
90. Neal D, Smith K, Fennely JA, Bennet MK, Hall RR & Harris AL. Epidermal growth factor receptor in human bladder cancer: a comparison of immunohistochemistry and ligand binding. *J Urol 1989;141:517-521.*
91. Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P & Hellsten S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: Frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J Urol 1989; 141:1311-1313.*
92. Oosterlink W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R & Members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of Epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol 1993;149:749-752.*
93. Pagano F, Bassi P, Garbeglio A, Ferrante G D & Oliva G. Is a new stage classification of bladder cancer needed for transitional cell involvement of the prostate? *J Urol 1996; 155:244-247.*
94. Persad R, Miller J, Colliths C, Smith P & Sibley G. Cytogenetic analysis of bladder tumors as a predictor of clinical outcome. *EAU Xth Congress 1992. Abstract bok, s. 198.*
95. Poulsen AL, Horn T & Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol 1998;160:2015-2020.*
96. Prout GR Jr, Griffin PP & Shipley WV. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer 1979; 43: 2532-2539.*
97. Rintala E, Hannisdahl E, Fosså S, Hellsten S & Sander S. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. *Nordic Cystectomy trial I. Scand J Urol Nephrol 1993;27:355-362.*
98. Roehrborn C G, Sagalowsky A I & Peters P C. Long-term patient survival after cystectomy for regional metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol 1991; 146: 36-39.*

99. Rübber H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, Lagrance W & Giani G. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumours. *J Urol* 1988; 139: 283-285.
100. Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S & Kumazawa J. An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. *J Urol* 1993; 149: 318-321.
101. Sarosdy M F. Management of the male urethra after cystectomy for bladder cancer. *Urol Clin North Amer* 1992; 19: 391-396.
102. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, Wittekind C, Schrott KM & Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:121-127.
103. Sauter G, Haley J, Chew K, Kerschmann R, Moore D, Carroll P, Moch H, Gudat F, Mihatsch MJ & Waldman F. Epidermal-growth factor-receptor expression is associated with rapid tumor proliferation in bladder cancer. *Int J Cancer* 1994;57:508-514.
104. Schröder FH, Cooper EH, Debruyne FMJ, Denis L, Newling DWW, Pavone-Macaluso M, Smith PH, Sylvester R & Members of the EORTC Genitourinary Group. TNM Classification of Genitourinary Tumours 1987. Position of the EORTC Genitourinary Group. *Br J Urol* 1988; 62:502-510.
105. See W A & Fuller J R. Staging of advanced bladder cancer. Current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Amer.* 1992; 19: 663-683.
106. Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF & Zietman AL. An update of combined modality therapy for patients with muscle invading bladder cancer using selective bladder preservation or radical cystectomy. *J Urol* 1999;162:445-451.
107. Sidransky D, Frost P, von Eschenbach A, Oyasu R, Preisinger A & Vogelstein B. Clonal origin of bladder cancer. *N Engl J Med* 1992;326:737-740.
108. Simoneau AR & Jones PA. Bladder cancer: The molecular progression to invasive disease. *World J Urol* 1994;12:89-95.
109. Skinner D G. Management of invasive bladder cancer: A meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol* 1982; 128: 34-36.
110. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd ST, Nicols P, Kern W, Sakamoto J, Krailo M & Groshen S. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145:459-467.
111. Skinner D G & Lieskovsky G. Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus

- cystectomy in management of invasive bladder cancer. *J Urol* 1984; 131: 1069-1072.
112. Skinner D G & Lieskovsky G. Management of invasive and high-grade bladder cancer. In: Skinner D G, Lieskovsky G (eds.): *Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer*. Philadelphia, W B Saunders 1988; pp 295-312.
 113. Smith Jr JA, Crawford ED, Paradelo JC, Blumenstein B, Herschman BR, Grossman HB & Christie DW. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy vs. radical cystectomy alone; A phase III inter-group study. *J Urol* 1997;157:805-808.
 114. Smith J A Jr & Whitmore WF Jr. Regional lymph node metastases from bladder cancer. *J Urol* 1981; 126: 591-593.
 115. Sobin LH & Wittekind Ch. *TNM classification of malignant tumours*. 5th Ed. UICC. Wiley-Liss, New York, 1997.
 116. Stein J P, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Skinner EC, Boyd SD, Lieskovsky G & Skinner DG. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: A pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol* 1995; 154:1329-1333.
 117. Stein JP, Grossfeld GD, Freeman JA, Esrig D, Ginsberg DA, Cote RJ, Skinner EC, Boyd SD, Lieskovsky G & Skinner DG. Orthotopic lower urinary tract reconstruction in women using the Kock ileal neobladder: Updated experience in 34 patients. *J Urol* 1997;158:400-405.
 118. Stein JP, Stenzl A, Esrig D, Freeman J A, Boyd S D, Lieskovsky G, Cote R J, Bennett C, Colleselli K, Draxl H, Janetschek G, Poisel S, Bartsch G & Skinner D G. Lower urinary tract reconstruction following cystectomy in women using Kock ileal reservoir with bilateral urethroileal urethrostomy: initial clinical experience. *J Urol*. 1994;152:1404-1408.
 119. Steineck G, Plato N, Gerhardsson M, Norell SE & Hogstedt C. Increased risk of urothelial cancer in Stockholm 1985-1987 after exposure to benzene and exhausts. *Int J Cancer* 1990; 45:1012-1017.
 120. Stenzl A, Draxl H, Psch B, Collesell, Falk M & Bartsch G. The risk of urethral tumours in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract. *J Urol* 1995; 153:950-955.
 121. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED & Bander N. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell

- carcinoma of the urothelium. Efficacy and response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448-2458.
122. Stöckle M, Alken P, Engelman U, Jacobi GH, Riedmiller H & Hohenfellner R. Radical cystectomy - often too late? *Eur Urol* 1987;13:361-367.
123. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenback U, Thüroff JW, Huber C & Hohenfellner R. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992;148:302-307.
124. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann M, Gertenbach U, Thüroff JW, Huber C & Hohenfellner R. Adjuvant polychemotherapy of non-organ-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.
125. Tachibana M, Baba S, Deguchi N, Jitsukawa S, Hata M, Tazaki H, Tanimoto A, Yuasa Y & Hiramatsu K. Efficacy of gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiation between superficial and muscle-invasive tumour of the bladder. A comparative study with computerised tomography and transurethral ultrasonography. *J Urol* 1991; 145: 1169-1173.
126. Trasher JB & Crawford ED. Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993;149:957-972.
127. Walsh P C & Donker P J. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492-497.
128. Van der Maase H. Gemcitabine in locally advanced and/or metastatic bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;34:175-183.
129. Vasko J, Malmström P-U, Taube A, Wester K & Busch C. Prognostic value of a systematized method for determination of mitotic frequency in bladder cancer assisted by computerized image analysis. *J Urogenital Pathol* 1991;1:53-59.
130. Wesson M F. Radiation therapy in regionally advanced bladder cancer. *Urol Clin North Amer* 1992; 19: 725-734.
131. Vicente J, Chechile S, Pons R & Méndez G. Tumor recurrence in prostatic urethrae following simultaneous resection of bladder tumor and prostate. *Eur Urol* 1988;15:40-42.

132. Wijkström H, Kaasinen E, Malmström P-U, Hellsten S, Duchek M, Wahlqvist R, Rintala E & Members of the Urothelial Cancer Group of the Nordic Association of Urology. Intravesical instillations with alternating Mitomycin C and BCG or BCG alone in carcinoma in situ of the urinary bladder. A Nordic Study. *Eur Urol* 1999;35(suppl2):154.
133. Windahl T & Löfgren LA. Two years' experience with photodynamic therapy of bladder carcinoma. *Br J Urol* 1993; 71:187-191.
134. Wishnow K I, Johnson D E, Ro J Y, Swanson D A, Babaian R J & von Eschenbach A C. Incidence, extent and location of unsuspected pelvic lymph node metastases in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1987; 137: 408-410.
135. Whitmore W F Jr. Integrated irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Br J Urol* 1980; 52: 1-9.
136. Zietman A, Shipley WU & Kaufman DS. The combination of cisplatin based chemotherapy and radiation in the treatment of muscle-involving transitional cell cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:161-170.