publiziert bei: AWMF online
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Leitlinienprogramm Onkologie

S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

Version 3.0 - März 2025
AWMF-Registernummer: 032-038OL

Leitlinie (Langversion)

DKG Krebsgesellschaft · Deutsche Krebshilfe Helfen. Forschen. Informieren. · AWMF

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Wesentliche Neuerungen

Die Kapitel zur Diagnostik und Stadieneinteilung (Kapitel 5), zur perioperativen Therapie (Kapitel 9) sowie zur Rehabilitation, Lebensqualität, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin (Kapitel 11) und zur Nachsorge (Kapitel 12) wurden überarbeitet.

Neben einer Überarbeitung der Hintergrundtexte dieser Kapitel sowie einer Aktualisierung der Literatur erfolgten zusammengefasst folgende wesentliche Änderungen:

Kapitel 5

- Einführung der Paris-Klassifikation zur Interpretation zytologischer Befunde
- Definition von Qualitätskriterien für die Zytologie inklusive eines Algorithmus zur Qualitätsentscheidung
- Aufnahme des multiparametrischen MRTs als diagnostische Option bei Verdachts- und Erstdiagnose

Kapitel 9

- Perioperative und palliative Therapie werden jetzt in 2 unterschiedlichen Kapiteln behandelt, um bei Änderungen der Therapielandschaft in einzelnen Bereichen schnellere Anpassungen durchführen zu können
- Forderung einer multidisziplinären Tumorkonferenz vor Therapieentscheidungen
- Neue Empfehlungen für die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie bei geeigneten Patienten
- Neue Empfehlungen zur adjuvanten Immuntherapie bei geeigneten Patienten

Kapitel 11

- Aktualisierung der Empfehlungen zur qualitätsgesicherten Rehabilitation nach operativer und/oder systemischer Therapie des Harnblasenkarzinoms.
- Geschlechts-spezifische Aktualisierungen der Empfehlungen zur Behandlung funktioneller Störungen nach radikaler Zystektomie
- Neue, auf Patienten mit einem Harnblasenkarzinom abgestimmte, Empfehlungen zur palliativen und supportiven Behandlung

Kapitel 12

- Aktualisierung und Überarbeitung der Nachsorgeempfehlungen basierend auf den aktuellen Behandlungsstandards

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich in Kapitel 13.1

Inhalt

Wesentliche Neuerungen 2

1 Informationen zu dieser Leitlinie 9

1.1 Herausgeber 9

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en) 9

1.3 Finanzierung der Leitlinie 9

1.4 Kontakt 9

1.5 Zitierweise 9

1.6 Besonderer Hinweis 10

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie 10

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie 11

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe 12

1.9.1 Koordination 12

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 12

1.9.3 Arbeitsgruppen 15

1.9.4 Patientenbeteiligung 16

1.9.5 Methodische Begleitung 16

1.10 Abkürzungsverzeichnis 17

2 Einführung 22

2.1 Geltungsbereich und Zweck 22

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung 22

2.1.2 Adressaten 23

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 24

2.2 Grundlagen der Methodik 24

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung 24

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung 25

2.2.3 Statements 26

2.2.4 Expertenkonsens (EK) 26

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte 27

3 Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung 28

3.1 Epidemiologie 28
3.1.1 Häufigkeit des Harnblasenkarzinoms in Deutschland 28
3.1.2 Tumorstadienverteilung des urothelialen Harnblasenkarzinoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 31
3.2 Risikofaktoren 32
3.2.1 Validierte Risikofaktoren für die Entstehung eines Urothelkarzinoms 32
3.2.2 Anerkennung von Risikofaktoren durch die Unfallversicherungsträger 46
3.3 Prävention 53
3.3.1 Validierte Maßnahmen zur Primärprävention und Tertiärprävention des Harnblasenkarzinoms 53
3.4 Früherkennung und Screening 56
3.4.1 Früherkennung und Screening des Harnblasenkarzinoms anhand diagnostischer Marker 56

4 Tumorklassifikation 61

4.1 Einteilung und neue WHO-Klassifikation 2016 61
4.2 Molekulare und immunhistochemische Prognoseparameter bei der Diagnostik des nicht-muskelinvasiven und invasiven Urothelkarzinoms der Harnblase 64
4.2.1 Einsatz der Immunhistochemie zum Beleg einer urothelialen Differenzierung in unklaren Fällen (Metastasen bzw. untypische Morphologie eines fraglichen Urothelkarzinoms) ... 64
4.2.2 Abgrenzung reaktiver Atypie vom Carcinoma in situ urothelialer Schleimhaut 66
4.2.3 Nachweis invasiver Einzelzellen 67
4.2.4 Nachweis einer Angioinvasion 67
4.2.5 Differenzierung von Muskulatur im Biopsat 68
4.2.6 Molekulare Prognosemarker des Urothelkarzinoms 69
4.3 Aufarbeitung des Zystektomiepräparats und des Lymphadektomiepräparats nach histomorphologischen Kriterien 70
4.3.1 Histomorphologie des Zystektomiepräparates 70
4.3.2 Histomorphologie des Lymphadenektomiepräparates 75
4.4 Histopathologische Minimalanforderungen für das Biobanking 76
4.5 Vergleich von Paraffinhistologie des Zystektomiepräparates zur Schnellschnittdiagnostik der Absetzungsränder von Urethra und Ureter in Bezug auf die Diagnosesicherheit 76

5 Diagnostik und Stadieneinteilung 79

5.1 Einführung 79
5.2 Qualitätskriterien der Urinzytologie 80

5.3 Urinzytologie und diagnostische Marker 81
5.3.1 Urindiagnostik 81
5.4 Primärdiagnostik des Harnblasenkarzinoms 100
5.5 Tumor-Staging 103
5.6 Bildgebende Diagnostik beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom 104
5.6.1 Erstbefund eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms 104
5.6.2 Rezidiv eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms 107
5.7 Bildgebende Diagnostik beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom 107
5.8 Bildgebende Diagnostik beim metastasierten Harnblasenkarzinom 110
5.9 Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms 110
5.10 Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms 110
5.11 Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des metastasierten Harnblasenkarzinoms 110

6 Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms 111

6.1 Technik der transurethralen Blasentumorresektion 111
6.2 Neue Detektionstechniken des Blasenkarzinoms 117
6.2.1 Einfluss der fluoreszenzassistierten Diagnostik und des narrow-band imaging bei der transurethralen Resektion des Blasentumors 117
6.3 Die TUR-Nachresektion beim nicht-muskelinvasiven Blasentumor 123
6.4 Postoperative Chemotherapie-Frühinstillation nach TUR-Blasenresektion 126
6.5 Einsatz der adjuvanten intravesikalen Instillationsbehandlung 129
6.5.1 Einfluss der adjuvanten intravesikalen Instillationsbehandlung beim low-risk Tumor nach EORTC 129
6.5.2 Einsatz der adjuvanten Instillationstherapie bei intermediate-risk Tumoren nach EORTC 130
6.5.3 Einsatz der adjuvanten BCG-Instillation bei high-risk Tumoren nach EORTC 133
6.6 Einfluss der verschiedenen adjuvanten BCG-Instillations-Schemata auf die Rezidiv- und Progressionsrate 135
6.7 Maßnahmen zur Reduktion der Nebenwirkungen und Steigerung des Therapieeffekts einer BCG-Instillationstherapie 137
6.8 Diagnostik und Therapie beim isolierten Carcinoma in situ der Harnblase 140
6.9 Gemcitabin als adjuvante intravesikale Instillationsmaßnahme sowie alternative Verfahren . 143

6.10 Alternativtherapie bei Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom 151

7 Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms 154

7.1 Prognosefaktoren des muskelinvasiven Blasenkarzinoms 154
7.1.1 Einflussfaktoren der perioperativen Morbidität und Mortalität 154
7.1.2 Prognosefaktoren nach radikaler Zystektomie 159

7.2 Radikale Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten 163

7.3 Partielle Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten 172

7.4 Perioperatives Management im Sinne der Fast-track Chirurgie bei Zystektomiepatienten 176

7.5 Einfluss der Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben 181

7.6 Indikation zur Urethrektomie 188
7.6.1 Urethrektomie bei Frauen 188
7.6.2 Urethrektomie bei Männern 194
7.6.3 Urethrales Rezidiv 199

7.7 Einfluss einer Verzögerung der radikalen Zystektomie nach Erstdiagnose auf die Prognose von Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom 201

7.8 Transurethrale Resektion gefolgt von Radiochemotherapie als Alternative zur radikalen Zystekomie bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase 203

7.9 Durchführung der TUR-B vor geplanter Radiotherapie/Radiochemotherapie 211

7.10 Etablierte Bestrahlungskonzepte und simultane Chemotherapeutika für die Radiotherapie/Radiochemotherapie beim muskelinvasiven Urothelkarzinom 214

7.11 Durchführung des Re-Stagings nach Radiotherapie/Radiochemotherapie 216

7.12 Indikation zur Salvage-Zystektomie beim high-risk T1 Urothelkarzinom oder muskelinvasivem Urothelkarzinom nach erfolgter Radiotherapie/Radiochemotherapie 218

7.13 Palliative Zystektomie 222

8 Harnableitung.....224

8.1 Verschiedene Formen von Harnableitung unter Berücksichtigung von Morbidität, Mortalität und Lebensqualität 224

8.2 Intrakorporale Harnableitung nach radikaler roboterassistierter Zystektomie 232

9 Perioperative Systemtherapie.....235

9.1 Perioperative Systemtherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom 235
9.2 Prädiktive Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer perioperativen Systemtherapie 237
9.3 Neoadjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom 240
9.4 Adjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom 245
9.5 Neoadjuvante Immuntherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom..... 249
9.6 Adjuvante Immuntherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom 252
9.7 Perioperative Radiotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom..... 255

10 Palliative Systemtherapie (aktuell in Überarbeitung) 258

10.1 Prognostische und prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Erstlinien- und Zweitlinientherapie bei Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase 258
10.1.1 Prognostische Faktoren in der Erst- und Zweitlinientherapie..... 258
10.1.2 Prädiktive Faktoren in der Erst- und Zweitlinientherapie 258
10.2 Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom 265
10.2.1 Erstlinientherapie für Cisplatin-geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase..... 265
10.2.2 Erstlinientherapie für nicht-Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase..... 270
10.3 Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom 287
10.4 Indikation zur Metastasenresektion nach Chemotherapie 317
10.5 Therapie von Knochenmetastasen..... 320

11 Rehabilitation, Lebensqualität, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin 325

11.1 Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung..... 325
11.2 Rehabilitationsmaßnahmen für Blasenkarzinompatienten nach systemischer alt: Chemotherapie neu: Therapie..... 334
11.3 Erfassung der Lebensqualität bei Blasenkarzinompatienten..... 337
11.4 Psychosoziale Aspekte: Beratung, Begleitung und Behandlung 339
11.5 Supportive Therapie 343
11.6 Palliativversorgung..... 347
11.6.1 Grundsätze der Palliativversorgung 347

11.6.2 Anforderungen an die Palliativversorgung für die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten oder nicht-operablen Harnblasenkarzinom 348
11.6.3 Typische Szenarien und Problemfelder in der Palliativversorgung beim metastasierten oder nicht-operablen Harnblasenkarzinom 350

12 Nachsorge des Harnblasenkarzinoms 353

12.1 Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms 353
12.1.1 Einleitung 353
12.1.2 Risikoklassifikation 353
12.1.3 Risikoadaptierte Nachsorge des NMIBC 358

12.2 Nachsorge des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms 368
12.2.1 Einleitung 368
12.2.2 Nachsorge von Blasenkarzinom-Patienten nach kurativ intendierter Zystektomie 368
12.2.3 Nachsorge bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase nach erfolgreicher Radiotherapie/Radiochemotherapie-basierter multimodaler Therapie 380

12.3 Nachsorge des metastasierten Harnblasenkarzinoms 381
12.3.1 Nachsorge im metastasierten Stadium 381
12.3.2 Bildgebende Diagnostik beim metastasierten Harnblasenkarzinom 382

13 Anlagen 383

13.1 Übersicht der Änderungen in Version 3 383

14 Qualitätsindikatoren 400

15 Tabellenverzeichnis 404

16 Abbildungsverzeichnis 407

17 Literaturverzeichnis 408

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-038OL https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte

Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um eine Langversion der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/)
- AWMF (www.awmf.org)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Frühere Versionen der Leitlinie sowie deren Zusatzdokumente (Leitlinienreport, Evidenztabellen, ggf. Evidenzberichte) können im Leitlinienarchiv eingesehen werden.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Jürgen Gschwend, Klinikum rechts der Isar München
Prof. Dr. Margitta Retz, Klinikum rechts der Isar München
Prof. Dr. Günter Niegisch, Universitätsklinikum Düsseldorf
PD Dr. Philipp Maisch, Universitätsklinikum Ulm

Leitliniensekretariat (Koordination, Organisation, Management)

Heidrun Rexer

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In der folgenden Tabelle sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstige Organisationen, sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	Prof. Dr. Jörg Kotzerke
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Maike de Wit
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Dr. Wilfried Hoffmann
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Prof. Dr. Utz Krug
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Prof. Dr. Franz-Josef Prott
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Claus Rödel
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen der DGU (AKR)	Dr. Guido Müller
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Dr. Wilfried Hoffmann

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AUO)	Prof. Dr. Margitta Retz
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dr. Dominik Fugmann
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Arndt Hartmann
Arbeitskreis onkologische Rehabilitation der DGHO (AKOR)	Prof. Dr. Oliver Rick
Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke
Berufsverband der Deutschen Urologen (BvDU)	Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell - ab Sommer 2024 Dr. Bernhard Mohr - bis Sommer 2024
Berufsverband der Niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Deutschland (BNHO)	Dr. Manfred Welslau
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Prof. Dr. Klaus Golka
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Carsten Bokemeyer
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Andreas Buck
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Miriam Hegemann
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Glen Kristiansen
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Christian Weiss
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	PD Dr. Holger Hass
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Christian Bolenz Prof. Dr. Maximilian Burger Prof. Dr. Georgios Gakis

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm Prof. Dr. Jürgen Gschwend Prof. Dr. Susanne Krege
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	PD Dr. Dirk Beyersdorff
Deutscher Forschungsverbund Blasenkarzinom (DFBK)	PD Dr. Roman Nawroth
Deutscher Verband Ergotherapie (DVE)	Birthe Hucke
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Ulla Henscher
Fachgesellschaft Stoma, Kontinent und Wunde (FgSKW)	Gabriele Gruber
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der DKG	Prof. Dr. Günter Niegisch Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann Prof. Dr. Maria de Santis Prof. Dr. Gunhild von Amsberg
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies
Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs (ShB)	Dr. Edmond Schiek-Kunz Joachim Weier
Beteiligte Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Dr. Rolf Eichenauer PD Dr. Philipp Maisch Prof. Dr. Martin Maurer Dr. Ekkehard Ost

Die folgenden Fachgesellschaften wurden ebenfalls zur Mitarbeit eingeladen, benannten jedoch keine Mandatsträger:

- Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG e.V.
- Deutsche Psychotherapeuten-Vereinigung e.V.
- Deutscher Pflegeverband (DPV)
- Koordinator der Leitlinie "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten"
- Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Arbeitsgemeinschaft erbliche Tumorerkrankungen in der DKG (AET)

1.9.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention und Früherkennung	**Prof. Dr. Klaus Golka** PD Dr. Philipp Maisch, PD Dr. Roman Nawroth, Prof. Dr. Franz-Josef Prott, Dr. Edmond Schiek-Kunz
AG 2 Tumorklassifikation	**Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke** Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Prof. Dr. Arndt Hartmann, Prof. Dr. Glen Kristiansen
AG 3 Diagnostik und Stadieneinteilung	**Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann** PD Dr. Dirk Beyersdorff, Prof. Dr. Andreas Buck, Prof. Dr. Maximilian Burger, Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke, Prof. Dr. Jörg Kotzerke, Prof. Dr. Martin Maurer
AG 4 Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms	**Prof. Dr. Georgios Gakis** Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Prof. Dr. Arndt Hartmann, Joachim Weier, Prof. Dr. Christian Weiss
AG 5 Therapie des muskel-invasiven Blasenkarzinoms	**Prof. Dr. Günter Niegisch** Prof. Dr. Christian Bolenz, Prof. Dr. Maximilian Burger, Gabriele Gruber, Prof. Dr. Jürgen Gschwend, Prof. Dr. Franz-Josef Prott, Prof. Dr. Claus Rödel
AG 6 Harnableitung	**Prof. Dr. Jürgen Gschwend** Prof. Dr. Christian Bolenz, Gabriele Gruber, Ulla Henscher, Kerstin Paradies, Dr. Edmond Schiek-Kunz
AG 7 Neoadjuvante/adjuvante Therapie und palliative Chemotherapie	**Prof. Dr. Margitta Retz** Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Dr. Miriam Hegemann, Prof. Dr. Susanne Krege, Prof. Dr. Günter Niegisch, Joachim Weier, Dr. Manfred Welslau, Prof. Dr. Maria de Santis, Prof. Dr. Maike de Wit, Prof. Dr. Gunhild von Amsberg
AG 8 Rehabilitation, Lebensqualität, Nachsorge, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin	**Prof. Dr. Oliver Rick** Dr. Dominik Fugmann, Gabriele Gruber, PD Dr. Holger Hass, Dr. Miriam Hegemann, Ulla Henscher, Dr. Wilfried Hoffmann, Birthe Hucke, Prof. Dr. Utz Krug, Dr. Guido Müller, Joachim Weier, Prof. Dr. Maike de Wit
AG Patientenleitlinie (PLL)	**Prof. Dr. Günter Niegisch** Prof. Dr. Andreas Buck, Dr. Rolf Eichenauer, Dr. Dominik Fugmann, Gabriele Gruber, Ulla Henscher, Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke, PD Dr. Philipp Maisch, Prof. Dr. Franz-Josef Prott, Dr. Edmond Schiek-Kunz, Joachim Weier, Prof. Dr. Maike de Wit

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Qualitätsindikatoren	**PD Dr. Philipp Maisch** Dr. Rolf Eichenauer, Prof. Dr. Georgios Gakis, Prof. Dr. Klaus Golka, Prof. Dr. Jürgen Gschwend, Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke, Prof. Dr. Günter Niegisch, Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann, Prof. Dr. Margitta Retz, Prof. Dr. Oliver Rick
Organisation, Management, Sekretariat	**Heidrun Rexer**
Wissenschaftlicher Mitarbeiter, systematische Literaturrecherchen, Leitlinienreport, Organisation	**Dr. Julia Lackner**
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patientenvertretern erstellt.

Herr Dr. Edmond Schiek-Kunz und Herr Joachim Weier waren von Beginn an in die Aktualisierung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit jeweils eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

1.9.5 Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer (DKG)
- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (DKG)
- Dipl. Biologe Gregor Wenzel (DKG)

Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF)

- Dr. med. Monika Nothacker MPH (AWMF)

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. Simone Wesselmann MBA (Bereich Zertifizierung der DKG)

Durch UroEvidence - Deutsche Gesellschaft für Urologie

- Dr. Julia Lackner
- Dr. Stefanie Schmidt, MPH

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AP	Alkalische Phosphatase
ARH/AR	Anschlussrehabilitation
ASA	American Society of Anesthesiologists
BAT	Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte
BCI	Bladder Cancer Index
BIS	Body Image Scale
BK	Berufskrankheit
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BRCA1/2	Breast Cancer Associated Gene 1/2
BSC	Best Supportive Care
BSO	Bilaterale Salpingoophorektomie
BTA	Blasentumor Assoziiertes Antigen
BTURB, bTURB	Bipolare transurethrale Resektion der Blase
C-HT	Mikrowelleninduzierte Hyperthermie
CAS	Chemical Abstracts Service
CCI	Charlson Comorbidity Index
CCT	Craniale Computertomographie
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CFU	Colony Forming Units
CIS	Carcinoma in situ

Abkürzung	Erläuterung
CK 5/6	Cytokeratin 5 und 6
CK20	Cytokeratin 20
CK7	Cytokeratin 7
cm	Zentimeter
CMV	Cisplatin, Methotrexat, Vinblastin
CR	Komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Colony Stimulating Factor
CSS	krebsspezifisches Überleben (cause specific survival)
CUETO	Club Urologico Espaniol de Tratamento Oncologico
D	Docetaxel
DC	Docetaxel und Cisplatin
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DFS	Krankheitsfreies Überleben (engl. disease-free survival)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A=starke Empfehlung, B=Empfehlung, C= offene Empfehlung
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor (engl. Epidermal Growth Factor Receptor)
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay

Abkürzung	Erläuterung
EK	Expertenkonsens
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
etc	et cetera
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration (Behörde in den USA)
FFC	Flexible Floureszenz-Zytoskopie
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
FGFR-3	Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor 3
FgSKW	Fachgesellschaft Stoma, Kontinenz und Wunde e.V.
FISH	Floureszenz-in-situ Hybridisierung
G	Grading, Differenzierungsgrad des Tumors
g	Gramm
GATA	GATA binding protein
GC	Gemcitabin und Cisplatin
GEM	Gemcitabin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
Hb	Hämoglobin
HD	High dose, Hochdosis
HD-MVAC	High-Dose-MVAC
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor Typ 2

Abkürzung	Erläuterung
HNPCC (eng)	Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma Syndrome (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis)
HolRBT	Holmium-Laser-Resektion eines Blasentumors
HR	Hazard Ratio
HT	Hormontherapie
i.d.R.	In der Regel
IABC	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Blasencarzinom e.V.
IARC	International Agency for Research on Cancer, internationales Institut für Krebsforschung
IC	Ileumconduit
ICD	International Classification of Diseases
ICD-O	Internationale Klassifikation der Erkrankungen für die Onkologie (International Classification of Diseases for Oncology)
ICUD	International Consultation on Urological Diseases
IPD	Individual patient data, individuelle Patientendaten
iPOS	integrierter POS
KD	kognitive Dysfunktion
KI	Konfidenzintervall
KK	Konsensuskonferenz
LA	Lymphadenektomie
LCR	Laparscopic radical cystectomy, Laparoskopische radikale Zystektomie
LL	Leitlinie
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms, Symptome des unteren Harntrakts
LVI	Lymphovaskuläre Invasion
M	M-Status, Metastasierungsstatus

Abkürzung	Erläuterung
mA	Milli-Ampere
mAb	Monoklonaler Antikörper
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MCAVI	Methotrexat, Carboplatin, Vinblastin, GC = Gemcitabin, Cisplatin
MCM Proteine	Minichromosome maintenance protein
MD	Median
MET	Mesenchamyl-epithelial transition factor
miRNA	Mikro-RNA (Ribonukleinsäure / ribonucleic acid)
ml	Milliliter
MMC	Mitomycin-C
TMB	Tumormutationslast (Engl.: Tumor mutational burden)

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

In Deutschland erkranken nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes ca. 28.000 Menschen jährlich neu an einem Harnblasentumor [1]

Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 73 bzw. 77 Jahren ist es vor dem Hintergrund der sich in Deutschland abzeichnenden Bevölkerungsdemographie offensichtlich, dass in absehbarer Zeit mit einer deutlichen Zunahme der Neuerkrankungen zu rechnen ist [1]. Das Harnblasenkarzinom ist damit der zweithäufigste Tumor im Fachgebiet der Urologie.

Trotz neu entwickelter diagnostischer und operativer Verfahren imponiert das Urothelkarzinom nach wie vor durch seine Aggressivität in Bezug auf die Rezidiv- und Progressionshäufigkeit. Oberflächliche Harnblasentumoren rezidivieren in Abhängigkeit vom Tumorstadium und Differenzierungsgrad in ca. 70 % nach ausschließlicher transurethraler Resektion und bis zu 25% der Patienten erleiden einen Progress im Sinne eines höheren Tumorstadiums [2].

Ein weiteres klinisches Dilemma findet sich in der Patientengruppe mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom. Nach den vorliegenden Langzeitergebnissen entwickeln bis zu 30 % aller Patienten mit einem lokal begrenzten Blasentumor innerhalb von 5 Jahren nach radikaler Zystektomie eine systemische Tumorprogression [3]. Die mediane Gesamtüberlebenszeit des unbehandelten metastasierten Urothelkarzinoms beträgt weniger als 6 Monate. Eine zusätzliche systemische cisplatinhaltige Polychemotherapie kann die mediane Gesamtüberlebenszeit zwar auf 13 Monate verlängern, allerdings bleibt der palliative Charakter der Chemotherapie bestehen [4].

2009 gehörte das Harnblasenkarzinom zu den teuersten Tumorentitäten in den USA und verursacht jährliche direkte Kosten von über 3,7 Mrd. US$ (2009 AUA News 14(4):1-3). Im Verhältnis dazu ist das Blasenkarzinom in der wissenschaftlichen Grundlagenforschung und der klinischen Studienlandschaft stark unterrepräsentiert [5]. Dem Dilemma des Blasenkarzinoms kann nur durch Impulse aus den Aktivitäten verschiedener Fachdisziplinen entgegengewirkt werden.

Im Februar 2011 wurde erstmalig unter dem Dach der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. die „Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom“ (IABC) ins Leben gerufen. Die IABC setzt sich aus Vertretern der Arbeitsgemeinschaften Urologische Onkologie (AUO), Internistische Onkologie (AIO), Radiologische Onkologie (ARO), Onkologische Pathologie (AOP) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und dem Deutschen Forschungsverbund Blasenkarzinom (DFBK) zusammen. Primäres Ziel der IABC ist die interdisziplinäre Förderung und Weiterentwicklung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Insbesondere sollen bei klinischen Studien frühzeitig auch zielorientierte wissenschaftliche Projekte integriert werden.

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Als konsens- und evidenzbasiertes Instrument ist es Ziel dieser interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, die Versorgungsstruktur zu verbessern und damit die Morbiditäts- und Mortalitätsrate von Patienten zu senken.

Die Versorgungsstrukturen sollen dabei flächendeckend und multi- bzw. interdisziplinär, mit entsprechender Qualitätssicherung und unter Berücksichtigung der psychosozialen Bedürfnisse der Betroffenen verbessert werden.

Auf Grund von wissenschaftlichen Daten und dem Konsens von Experten sollen Ärzten wie auch Patienten Informationen zu Verfügung gestellt werden, die sie in der Wahl der Früherkennungsmaßnahmen unterstützen. Patienten, Ärzte und medizinisches Fachpersonal sollen durch die Leitlinie über wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik und Therapie informiert werden. Für die Rehabilitation gibt die Leitlinie Empfehlungen zu aktuellen Verfahren ab. Die S3-Leitlinie bildet damit eine wissenschaftliche Grundlage, um Patienten - möglichst evidenzbasiert - eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Diagnostik und Therapie anbieten zu können. Dies gilt für das nicht-muskelinvasive-, das lokal begrenzte muskelinvasive Harnblasenkarzinom sowie für die metastasierten Stadien. Insbesondere müssen in Abhängigkeit von der Histologie und dem Tumorstadium einheitliche Standards in der Versorgung und Behandlung entwickelt werden.

Ein spezifischer Schwerpunkt liegt auf einer standardisierten Diagnostik und Therapie beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom sowie bei Tumorerkrankungen mit einer Fernmetastasierung. Ein besonderer Fokus liegt insbesondere in der Tumornachsorge und Rehabilitation, da bisher nur sehr fragmentierte Empfehlungen im deutschsprachigen Raum vorliegen.

Durch diese Leitlinie soll der Gruppe der Betroffenen eine adäquate Gesundheitsversorgung, aber auch individuelle Therapiekonzepte nach dem neusten Stand der Wissenschaft zur Verfügung gestellt werde.

Mit dem Ziel, die Morbiditäts- wie auch die Mortalitätsrate zu senken, geht die Erhöhung der Lebensqualität der Patienten mit Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom wie auch der Diagnose eines Harnblasenkarzinoms einher.

Ein weiteres Ziel dieser Leitlinie ist die Erfassung der derzeitigen medizinischen Versorgung in Deutschland. Es sollen Lücken in der Versorgung sowie fehlende Daten zu Fragestellungen identifiziert werden und Anreize zur Verbesserung in der Versorgung, der Grundlagenforschung sowie der Durchführung von Studien geschaffen werden.

2.1.2 Adressaten

Die Empfehlungen dieser S3-Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patienten mit Blasenkarzinomen befasst sind (Onkologie, Urologie, Radiologie, Nuklearmedizin, Pathologie, Radioonkologie, Hämatoonkologie, Psychoonkologie, Arbeits- und Umweltmedizin, Palliativmedizin, Zytologie, Pflegeberufe und an alle an Nierenzellkarzinom erkrankte Patienten und deren Angehörige sowie entsprechende Selbsthilfegruppen (z. B. Selbsthilfebund Blasenkarzinom).

Weiterhin kann die Leitlinie von der (Fach)Öffentlichkeit und den folgenden Institutionen/Personen zur Information über die gute medizinische Praxis genutzt werden:

- Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung
- Nichtärztliches medizinisches Personal (Medizinisch-technische Assistenten, Radiologisch-technische Assistenten, Physiotherapeuten, Psychotherapeuten

und Stomatherapeuten, Medizinische Dokumentare) in der ambulanten und stationären Versorgung sowie Rehabilitations- und Palliativeinrichtungen; Altenpflegekräfte in geriatrischen Einrichtungen, da diese Erkrankung mit den entsprechenden Harnableitungen häufig in hohem Alter auftritt.
- Organisationen der Patientenberatung
- Physiotherapeuten und Ergotherapeuten
- andere medizinische und gesundheitsbezogene Berufsgruppen (z. B. Medizinische Informatik, Medizinische Dokumentare, Epidemiologie etc.)
- Interessenvertretungen der Patienten (Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte sowie gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG), das Robert-Koch-Institut (RKI), Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG), Arbeitsgemeinschaft Deutsche Tumorzentren (ADT), Deutsche Krebsregister (DKR) etc.
- Kostenträger

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Diese S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung, jedoch spätestens bis 3/2030 gültig. Da derzeit die Aktualisierung weiterer Kapitel der Leitlinie in Arbeit ist, kann dringender Änderungsbedarf jederzeit integriert werden.
Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden:
harnblasenkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/) und den Seiten der AWMF (http://www.awmf.org/) frei verfügbar.

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das unten aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe https://www.sign.ac.uk/sign-50.html).

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Evidenzgrad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist.
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [6]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe beteiligte Organisationen und Personen) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der Tabelle weiter unten den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe Kapitel 2.2.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe folgende Tabelle), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Konsensusstärke

Konsensstärke	Beschreibung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

2.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung des Expertenkonsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in der Empfehlungsstärke (siehe 2.2.2).

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer).

Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie aufgeführt.

Vor jeder Konsensuskonferenz werden alle Mandatsträger angehalten, ihren Status der Interessenskonflikte zu überprüfen und ggf. zu aktualisieren.

Eine Übersicht der erfassten Interessenskonflikte ist im Leitlinienreport enthalten.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3 Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

3.1 Epidemiologie

3.1.1 Häufigkeit des Harnblasenkarzinoms in Deutschland

3.1	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Epidemiologische Berichterstattungen zum Harnblasenkarzinom sollen alle Tumorstadien der jeweils gültigen TNM-Klassifikation umfassen, insbesondere auch die nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinome mit pTa und das Carcinoma in situ der Harnblase.	
	Starker Konsens	

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	11.480 (22.430)[5]	4.330 (7.380)[5]	11.270 (21.810)[5]	4.140 (7.100)[5]	11.900	4.500
rohe Erkrankungsrate[1]	29,3 (57,3)[5]	10,5 (17,9)[5]	28,7 (55,5)[5]	10,1 (17,3)[5]	29,8	10,7
standardisierte Erkrankungsrate[1,2]	19,2 (37,8)[5]	5,2 (9,6)[5]	18,4 (36,0)[5]	4,9 (9,1)[5]	17,7	5,1
mittleres Erkrankungsalter[3]	73 (73)[5]	76 (74)[5]	74 (73)[5]	76 (75)[5]		
Sterbefälle	4.046	1.891	3.791	1.826		
rohe Sterberate[1]	10,3	4,6	9,6	4,4		
standardisierte Sterberate[1,2]	6,6	1,9	6,0	1,9		
5-Jahres-Prävalenz	35.500 (79.900)[5]	11.100 (24.400)[5]	35.100 (80.500)[5]	10.800 (24.400)[5]		
	nach 5 Jahren		*nach 10 Jahren*			
absolute Überlebensrate (2011–2012)[4]	46 (44–53)	39 (33–52)	32 (27–36)	28 (22–37)		
relative Überlebensrate (2011–2012)[4]	58 (54–66)	48 (41–64)	52 (48–58)	44 (36–57)		

[1] je 100.000 Personen [2] altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung [3] Median [4] in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)
[5] Werte in Klammern: inkl. in-situ Tumoren und Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens (D09.0, D41.4)

Abbildung 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C67, Quelle: Krebs in Deutschland 2015

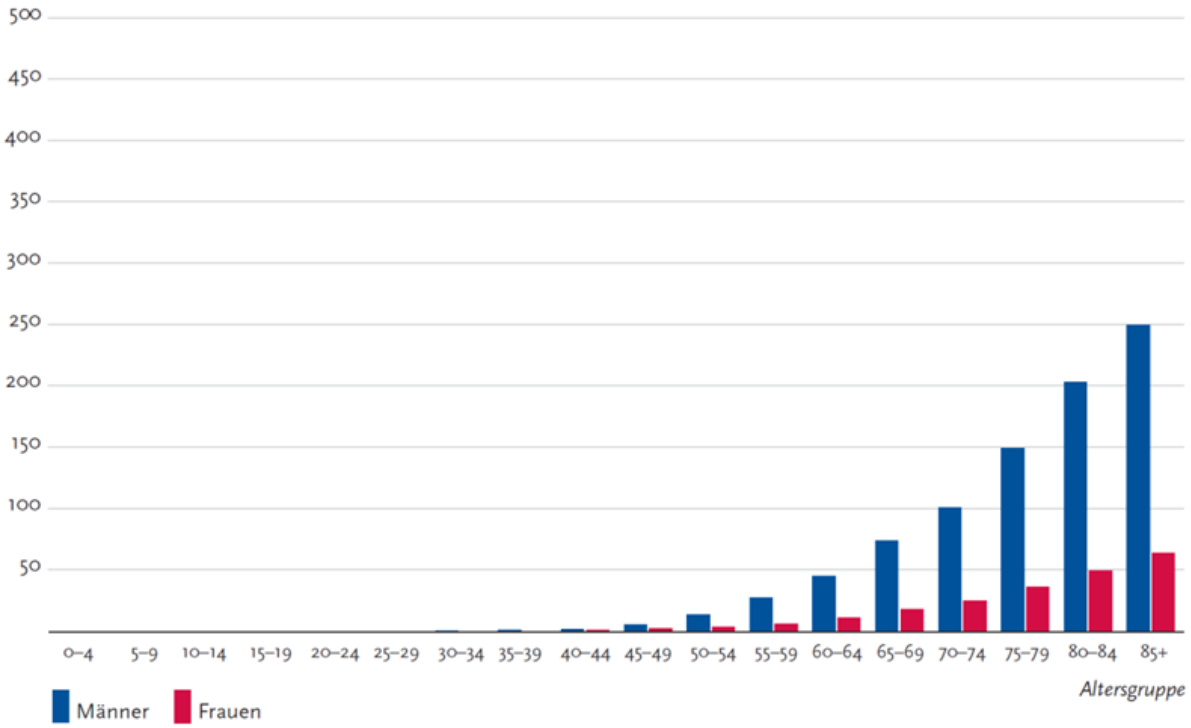

Abbildung 2: Alterspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 2011-2012, Quelle: Krebs in Deutschland 2015

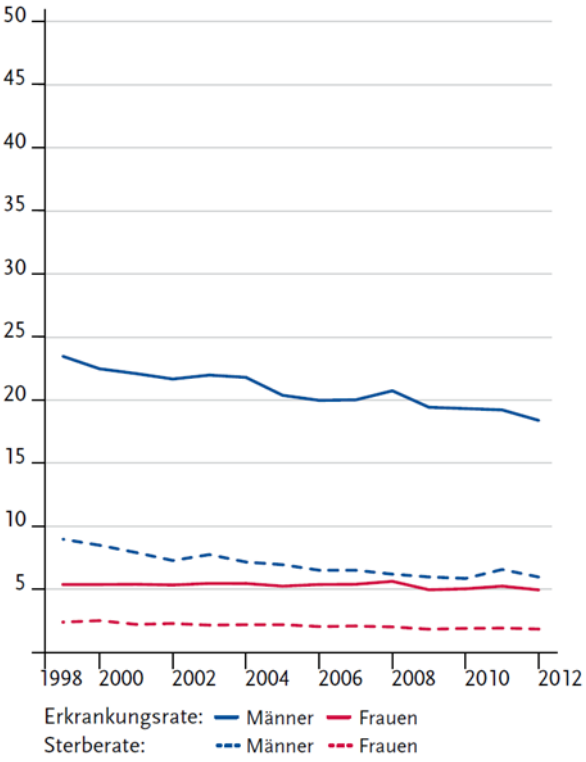

Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 1999-2012, Quelle: Krebs in Deutschland 2015

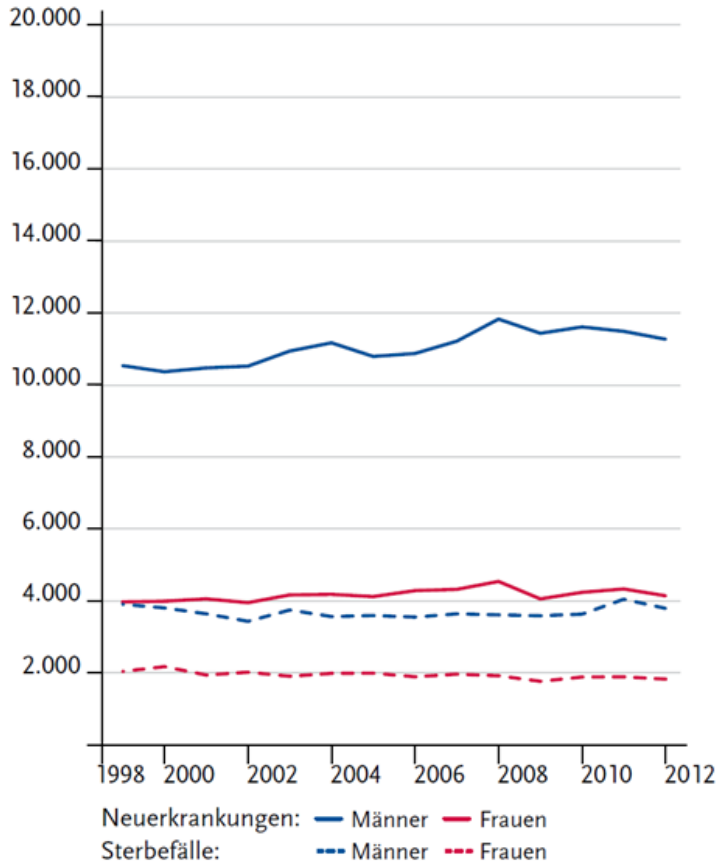

Abbildung 4: Absolute Anzahl der Neuerkrankungs. und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 1999-2012, Quelle: Krebs in Deutschland 2015

Daten des Robert Koch Instituts zeigen die alters- und geschlechtsabhängigen Inzidenzraten des Harnblasenkarzinoms (ca./100.000/Jahr) (Abb. 1) sowie die zeitlichen Verläufe über die letzten 10 Jahre (Abb. 2 und 3) und die Tumorstadienverteilung (Abb. 4). Zu beachten ist, dass für die Statistik der Neuerkrankungen nur die C67-Diagnosen berücksichtigt werden, pTa-Tumoren und das Carcinoma in situ mit dem ICD-Code D09 jedoch keine Berücksichtigung finden. Neuerkrankungsrate und Prävalenz verdoppeln sich nahezu unter Hinzuziehung des ICD-Codes D09 und D41.1 (Neubildungen unsicheren Verhaltens) (Tab. 1). Da das pTa high-grade Karzinom und insbesondere das Carcinoma in situ beim nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinom die Varianten mit sehr hohem Progressions- und Rezidivrisiko darstellen, ist es wünschenswert, dass diese bei Krebsstatistiken in Zukunft inkludiert werden, um die epidemiologische Bedeutung der Erkrankung adäquat abzubilden. Insgesamt machen die nicht invasiven Tumoren (pTa und CiS) etwa 70% der primär diagnostizierten Urothelkarzinome aus; sie sollten also auch in die Berichterstattung zur Tumorstadienverteilung bei Erstdiagnose aufgenommen werden. Nach Kenntnis der Autoren ist dies erfreulicherweise so auch für die nächste Berichterstattung „Krebs in Deutschland“ in Vorbereitung. Somit ist das Harnblasenkarzinom in Deutschland weiterhin nur der 4. häufigste Tumor bei Männern und der 14. häufigste bei Frauen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass Urothelkarzinome der Harnblase vor dem 20. Lebensjahr generell extrem selten sind. Bei den wenigen Malignomen der Harnblase im Kindes- und Jugendalter handelt es sich in der Regel um mesenchymale Tumoren, meist Rhabdomyosarkome.

3.1.2 Tumorstadienverteilung des urothelialen Harnblasenkarzinoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

In der Abbildung wird die Verteilung der T-Kategorien des Harnblasenkarzinoms nach dem Geschlecht dargestellt. Weitere Informationen sind unter Kapitel 3.1.1 beschrieben.

Quelle: Krebs in Deutschland [7]

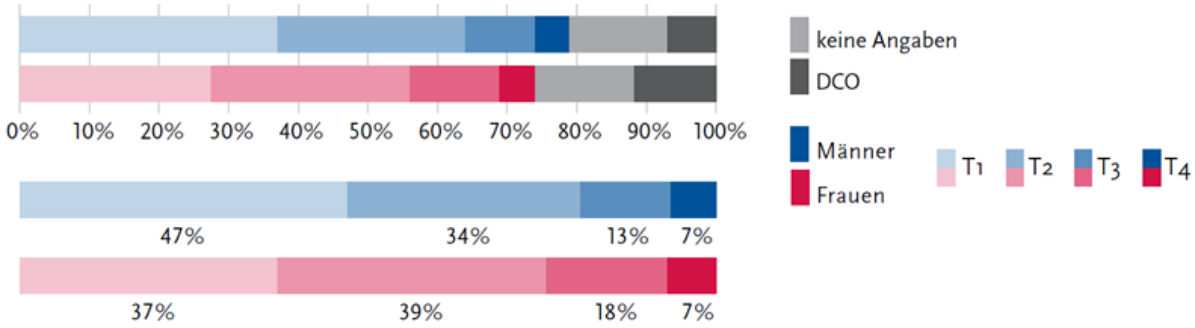

Abbildung 5: Verteilung der T-Kategorien bei Erstdiagnose nach Geschlecht (oben inkl. fehlender Angaben und DCO-Fällen, unten nur gültige Werte) ICD-10 C67, Deutschland 2011-2012, Quelle: Krebs in Deutschland 2015

3.2 Risikofaktoren

3.2.1 Validierte Risikofaktoren für die Entstehung eines Urothelkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom gehört zu den Tumoren, die eine regional unterschiedliche Inzidenz aufweisen.

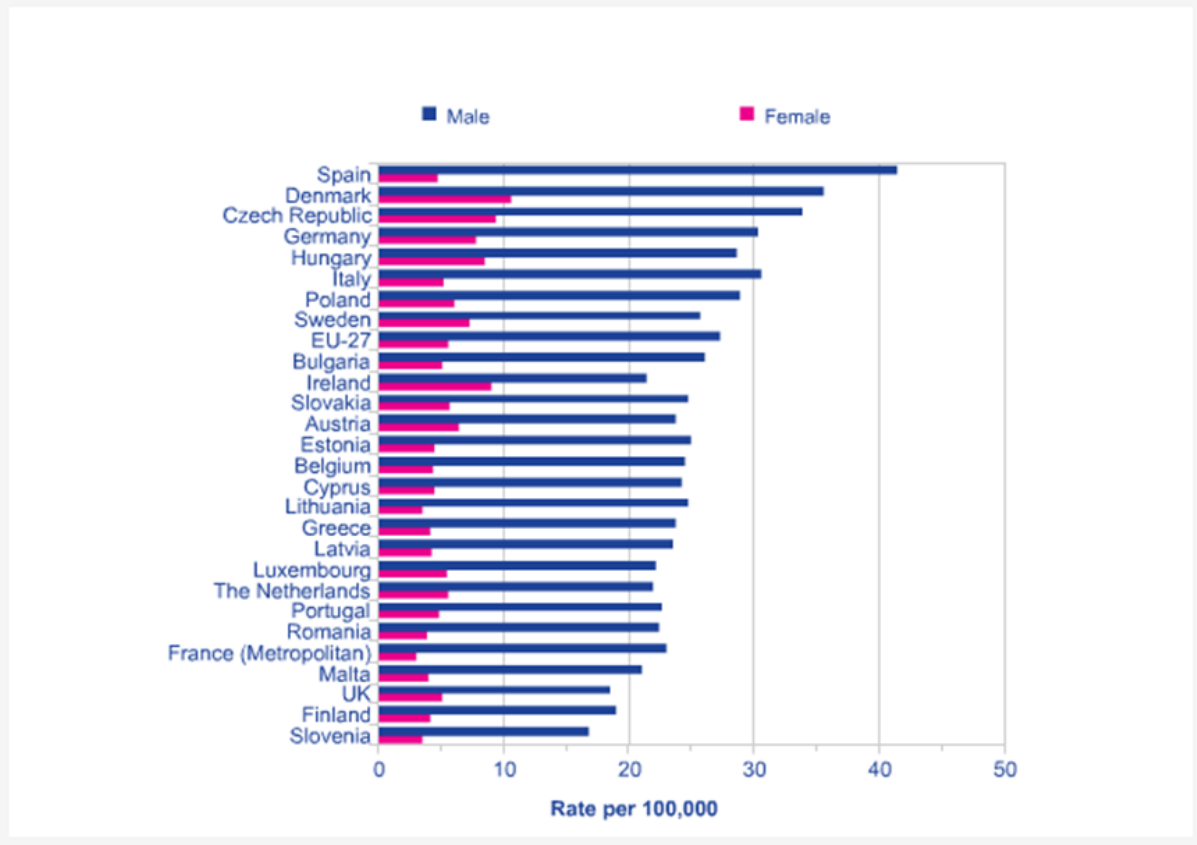

Abbildung 6: Inzidenz für das Harnblasenkarzinom (c67), altersstandardisiert nach der europäischen Bevölkerung, in 27 EU-Ländern, Schätzungen für 2008

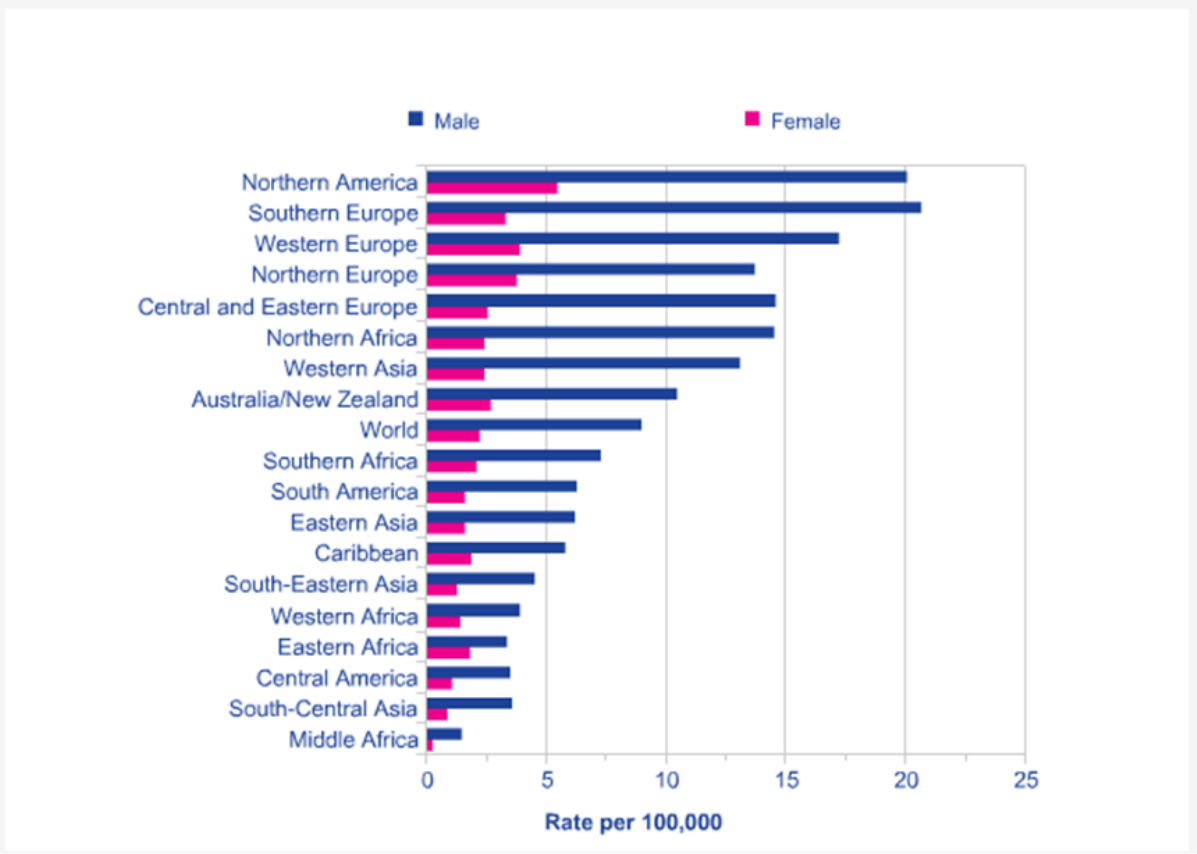

Abbildung 7: Inzidenz für das Harnblasenkarzinom (C67), altersstandardisiert nach der Weltbevölkerung, in der Weltbevölkerung, in der Welt sowie in 18 Regionen, Schätzungen für 2008

Quelle: www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/bladder

3.2.1.1 Stratifizierung nach Alter und Geschlecht

3.2	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Die Harnblasenkarzinominzidenz ist ab dem 25. Lebensjahr bei Männern höher als bei Frauen. Sie nimmt mit zunehmendem Lebensalter bei Männern und Frauen kontinuierlich zu. Der altersabhängige Anstieg ist bei Männern stärker als bei Frauen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das Harnblasenkarzinom nimmt in Deutschland mit zunehmendem Lebensalter zu, ohne dass ein Abflachen des Anstiegs (leveling off) erreicht wird. Bei Männern und Frauen, die jünger als 25 Jahre sind, ist die altersspezifische Erkrankungsrate noch gleich. So beträgt sie im Zeitraum 2007-2008 bei den 15-24 jährigen Männern und Frauen jeweils 0,1 Erkrankungen pro 100.000 Personen. Es gibt Hinweise, dass sich Harnblasentumoren bei jungen Patienten von denen bei älteren Patienten

molekularbiologisch und prognostisch unterscheiden. Junge Patienten haben eine bessere Prognose [8], [9]. Danach steigt die Erkrankungsrate bei Männern und Frauen kontinuierlich an, wobei der Anstieg bei den Männern stärker ist.

3.2.1.2 Stratifizierung nach genetischer Prädisposition

3.3	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Zur genetischen Prädisposition für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms lässt die Datenlage außerhalb spezieller genetischer Syndrome (z. B. Lynch-Syndrom) keine generelle Aussage zu.	
	Starker Konsens	

3.4	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Es soll kein Screening auf das Vorliegen spezieller genetischer Syndrome erfolgen.	
	Konsens	

Hintergrund

In genomweiten Assoziationsstudien erwiesen sich bislang nur 14 Polymorphismen eines einzelnen Nukleotids (Single nucleotide Polymorphisms, SNPs) und 1 Deletion eines Gens als signifikant hinsichtlich der Auslösung eines Harnblasenkarzinoms (siehe folgende Tabelle). Von den bislang untersuchten genetischen Risikofaktoren waren dies ein Tagging SNP für die N-Acetyltransferase 2 (NAT2) und die Deletion des Gens der Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1). Ein NAT2 Tagging SNP ist ein Repräsentant für den NAT2-Status. Die Bestimmung dieses SNPs erlaubt eine solide Aussage hinsichtlich des NAT2-Acetyliererstatus zumindest bei Mitteleuropäern, ohne Bestimmung der 7 SNPS im NAT2 Gen. Von den bislang in den genomweiten Assoziationsstudien identifizierten Loci konnten bislang nur zwei Loci (PSCA und UGT1A) funktionell charakterisiert werden [10]. Diese Ergebnisse der Grundlagenforschung sind auf der Ebene von Patientenkollektiven nachweisbar, haben jedoch im ärztlichen Alltag keine klinische Relevanz. Bislang ergeben sich aus den molekularbiologischen Erkenntnissen auch keine Konsequenzen für die Prävention.

Seit längerem ist bekannt, dass das erbliche nicht polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC; hereditary nonpolyposis colorectal cancer) mit einem erhöhten Karzinomrisiko im oberen Harntrakt assoziiert ist [11]. In einer von Skeldon et al. publizierten Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch das Risiko für Tumoren der Harnblase erhöht ist [12]. Betroffene Patienten weisen die Mutation „MSH2“ im Mismatch Repair Gen (MMR-Gen) auf. Andere untersuchte Mutationen im Mismatch Repair Gen zeigten keinen Zusammenhang mit einem erhöhten Harnblasenkarzinomrisiko.

Tabelle 7: Genomweite Assoziationsstudien zum Harnblasenkarzinom

SNP	Chromosom	Berichtete OR und 95% KI	Benachbartes Gen	Literatur
rs9642880	8q24.21	1,22 (1,15-1,29)	c-myc	Kiemeney 2008 [13]
rs710521	3q28	1,19 (1,12-1,27)	TP63	Kiemeney 2008 [13]
rs401681	5p15.33	1,12 (1,06-1,18)	TERT-CLPTM1L	Rafnar 2009 [14]
rs2736098	5p15.33	1,16 (1,08-1,23)	Benachbarter SNP von rs401681	Rafnar 2009 [14]
rs2294008	8q24.3	1,15 (1,10-1,20)	PSCA	Wu 2009 [15]
rs2978974	8q24.3	1,11(1,06-1,17)	PSCA	Fu 2012 [16]
rs798766	4p16.3	1,24 (1,17-1,32)	FGFR3, TACC3	Kiemeney 2010 [17]
rs11892031	2q37.1	1,19 (1,12-1,27)	UGT1A	Rothman 2010 [18]
rs17863783	2q37.1	1,82 (1,45-2,27)	UGT1A	Tang 2012 [19]
rs1495741	8p22	1,15 (1,10-1,20)	Tagging SNP für NAT2 Status	Rothman 2010 [18]
rs8102137	19q12	1,13 (1,09-1,17)	CCNE1	Rothman 2010 [18]
rs1014971	22q13.1	1,14 (1,10-1,8)	CBX6, APOBECA	Rothman 2010 [18]
rs1058396	18q12.3	1,14 (1,09-1,19)	SLC14A1	Rafnar 2011 [20]
rs17674580	18q12.3	1,17 (1,11-1,22)	SLC14A1	Rafnar 2011 [20]
GSTM deletion	1p13.3	1,47 (1,38-1,57)*	GSTM1	Z. B.: Golka 2009; Rothman 2010 [18], [21]

Legende: OR: Allelische Odds Ratios von Entdeckungsgruppe und Bestätigungsgruppen kombiniert, 95% Konfidenzintervall.

*Berichtet in: Rothman et al. 2010 [18], Studiengruppen von: Golka, K., et al. 2009 [21],

Quellen: nach Golka et al. 2011, aktualisiert: Golka, K., et al., 2011 [22].

3.2.1.3 Stratifizierung nach unterschiedlichen Karzinogenen

3.5	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Bestimmte aromatische Amine können Harnblasenkarzinome auslösen.	
	Starker Konsens	

3.6	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Cyclophosphamid, Chlornaphazin, Phenazetin und Aristolochiasäure erhöhen das Risiko für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 3.5

Aromatische Amine, die bei der Entstehung eines Harnblasenkarzinoms von Interesse sind, weisen im Allgemeinen einen aromatischen 6er-Ring (Benzolring) auf, an dem sich eine Aminogruppe befindet. Daneben gibt es weitere aromatische 6er-Ringe („Hückelsche Regel“).

Dies spielt zum Beispiel eine Rolle bei der Frage, ob das Pestizid Simazin (6-Chlor-N,N'-diethyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin) zu den aromatischen Aminen gehört. Simazin enthält einen aromatischen Ring mit 3 Stickstoffatomen und 3 Kohlenstoffatomen. An zwei der drei Kohlenstoffatome befindet sich jeweils eine sekundäre Aminogruppe.

Klassifikation der aromatischen Amine:

Aromatische Amine können Harnblasentumoren beim Menschen auslösen. Die einzelnen Vertreter dieser Stoffgruppe unterscheiden sich in ihrem krebsauslösenden Potential ganz erheblich. Die ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat die aromatischen Amine hinsichtlich der krebsauslösenden Wirkung in verschiedene Kategorien eingestuft [23]. Die sogenannte Maximale Arbeitsplatzkonzentration- (MAK-) und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte- (BAT-)Werte-Liste, ist seit 2013 über die Homepage der Deutschen Forschungsgemeinschaft kostenfrei herunterladbar [24]. Sie enthält sowohl die Einstufungen als auch die Begründungen für die Einstufungen. Die entsprechenden Links für die einzelnen Stoffe sind im Literaturverzeichnis enthalten. Die aktuelle Einstufung der aromatischen Amine hinsichtlich ihrer krebsauslösenden Wirkung durch die DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) in die von ihr definierten Kategorien ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (CAS (Chemical Abstracts Service) Nummer in Klammern):

Tabelle 8: Klassifikation der aromatischen Amine

Kategorie	Beschreibung	Verbindungen
1	Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Epidemiologische Untersuchungen geben hinreichende Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition beim Menschen und dem Auftreten von Krebs. Andernfalls können epidemiologische Daten durch Informationen zum Wirkungsmechanismus beim Menschen gestützt werden.	4-Aminodiphenyl [92-67-1] Benzidin [92-87-5] und seine Salze 4-Chlor-o-toluidin [95-69-2] 2-Naphthylamin [91-59-8] o-Toluidin [95-53-4]
2	Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Andernfalls können Daten aus Tierversuchen durch Informationen zum Wirkungsmechanismus und aus In-vitro- und Kurzzeit-Tierversuchen gestützt werden.	o-Aminoazotoluol [97-56-3] 6-Amino-2-ethoxynaphthalin [293733-21-8] 2-Amino-4-nitrotoluol [99-55-8] Auramin [492-80-8] und Auraminhydrochlorid [2465-27-2] p-Chloranilin [106-47-8] 2,4-Diaminoanisol [615-05-4] 4,4'-Diaminodiphenylmethan [101-77-9] 1,5-Diaminonaphthalin [2243-62-1] 3,3'-Dichlorbenzidin [91-94-1] 3,3'-Dimethoxybenzidin (o-Dianisidin) [119-90-4] 3,3'-Dimethylbenzidin (o-Tolidin) [119-93-7] 3,3'-Dimethyl-4,4'-diaminodiphenylmethan [838-88-0] p-Kresidin [120-71-8] 2-Methoxyanilin (o-Anisidin) [90-04-0] 4,4'-Methylen-bis(2-chloranilin) [101-14-4] 4,4'-Methylen-bis(N,N-dimethylanilin) [101-61-1] Michlers Keton [90-94-8] 4,4'-Oxydianilin [101-80-4] 4,4'-Thiodianilin [139-65-1] 2,4-Toluylendiamin [95-80-7]

Kategorie	Beschreibung	Verbindungen
		2,4,5-Trimethylanilin [137-17-7] 2,4-Xylidin [95-68-1] und 2,6-Xylidin [87-62-7]
3	Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig.	
3a	Stoffe, die bei Tier oder Mensch Krebs erzeugen oder als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, bei denen die Voraussetzungen erfüllt wären, sie der Kategorie 4 oder 5 zuzuordnen. Für die Stoffe liegen jedoch keine hinreichenden Informationen vor, um einen MAK- oder BAT-Wert abzuleiten.	4-Nitroanilin [100-01-6]
3b	Aus in-vitro- oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sofern der Stoff oder seine Metaboliten keine geno-toxischen Wirkungen aufweisen, kann ein MAK- oder BAT-Wert festgelegt werden.	4-Aminodiphenylamin [101-54-2] 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin [6358-64-1] N,N-Dimethylanilin [121-69-7] 4-Methoxyanilin [104-94-9] 2-Nitro-p-phenylendiamin [5307-14-2] o-Phenylendiamin [95-54-5] m-Phenylendiamin [108-45-2] p-Phenylendiamin [106-50-3] N-Phenyl-2-naphthylamin [135-88-6] p-Toluidin [106-49-0]
4	Stoffe, die bei Tier oder Mensch Krebs erzeugen oder als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind und für die ein MAK-Wert abgeleitet werden kann. Im Vordergrund steht ein nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus, und genotoxische Effekte spielen bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Unter diesen Bedingungen ist kein Beitrag zum Krebsrisiko für den	Anilin [62-53-3]

Kategorie	Beschreibung	Verbindungen
	Menschen zu erwarten. Die Einstufung wird insbesondere durch Befunde zum Wirkungsmechanismus gestützt, die beispielsweise darauf hinweisen, dass eine Steigerung der Zellproliferation, Hemmung der Apoptose oder Störung der Differenzierung im Vordergrund stehen. Einstufung und MAK- und BAT-Wert berücksichtigen die vielfältigen Mechanismen, die zur Kanzerogenese beitragen können, sowie ihre charakteristischen Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen.	
5	Stoffe, die bei Tier oder Mensch Krebs erzeugen oder als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind und für die ein MAK-Wert abgeleitet werden kann. Im Vordergrund steht ein genotoxischer Wirkungsmechanismus, für den aber bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes nur ein sehr geringer Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Die Einstufung und der MAK- und BAT-Wertwerden gestützt durch Informationen zum Wirkungs-mechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten.	Keine aromatischen Amine in diese Kategorie eingestuft

Aromatische Amine, die nicht in den beiden Kategorien 1 oder 2 aufgeführt sind, spielen nach derzeitigem Kenntnisstand keine Rolle bei der Auslösung eines beruflich bedingten Harnblasentumors. Sie werden aber der Vollständigkeit halber aufgeführt.

Aromatische Amine und Azofarbstoffe

Hinsichtlich der Auslösung eines Harnblasenkarzinoms beim Menschen im Sinne einer Berufskrankheit BK 1301 sind vor allem aromatische Amine der Kategorie 1 und, mit Einschränkungen, der Kategorie 2 von Interesse.

An Arbeitsplätzen ist aber im Allgemeinen nicht die Exposition gegen aromatische Amine, sondern die Exposition gegen Azofarbstoffe von Bedeutung. Aus den Azofarbstoffen können im menschlichen Körper durch Stoffwechselvorgänge aromatische Amine freigesetzt werden.

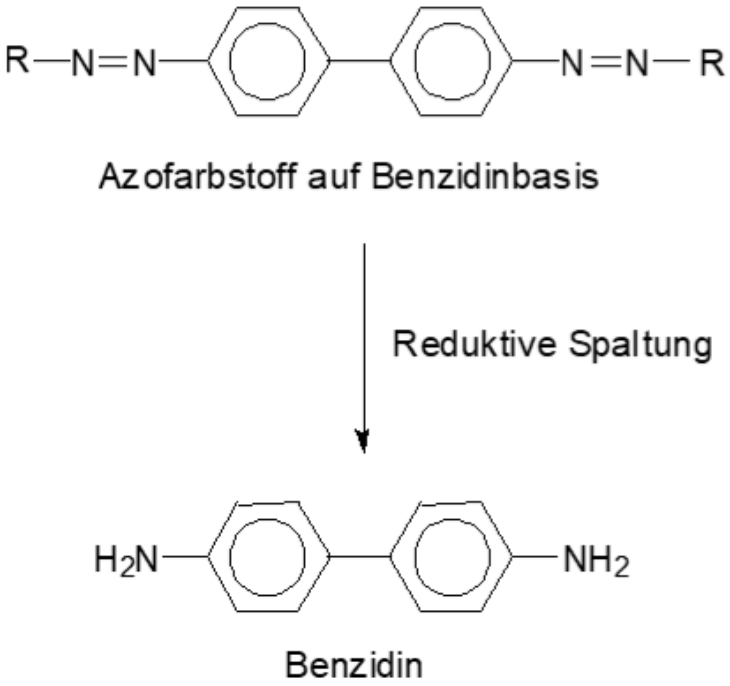

Abbildung 8: Schematische Darstellung der Spaltung eines Azofarbstoffes am Beispiel des Benzidin-basierten Azofarbstoffs

Dabei sind nur Farbstoffe von Interesse, die wasserlöslich ("bioverfügbar") sind. Aus nicht wasserlöslichen Azofarbstoffen, die auch Pigment genannt werden, konnte eine Freisetzung des seinerzeit zur Synthese des Farbstoffmoleküls als Kupplungskomponente verwendeten aromatischen Amins nicht gezeigt werden [25].

Es sei angemerkt, dass o-Toluidin erst 2006 der Kategorie 1 zugeordnet wurde, da zuvor die Datenlage hinsichtlich der krebsauslösenden Wirkung von o-Toluidin nicht eindeutig war. Hintergrund war, dass an den untersuchten Arbeitsplätzen auch eine Exposition gegen andere Harnblasenkarzinogene bestanden hatte. [26].

Hinsichtlich beruflich bedingter Harnblasenkarzinome kann konstatiert werden, dass aktuell Berufe mit der Exposition gegen Azofarbstoffe auf der Basis krebserzeugender aromatische Amine und Berufe mit der Exposition gegen Arbeitsstoffe, die krebserzeugende aromatische Amine in zumeist geringen Konzentrationen enthalten, z. B. als Antioxidantien oder als Bestandteil von Kokereirohgasen, von Bedeutung sind. Die Exposition gegen krebserzeugende aromatische Amine als reine Stoffe ist hingegen aktuell kaum noch von Bedeutung. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Expositionen sich von Land zu Land für den gleichen Beruf erheblich unterscheiden können - und damit sich auch die Studien in ihrem Ergebnis erheblich unterscheiden können. Hinzu kommt, dass die Expositionen gegen krebserzeugende Arbeitsstoffe im Laufe der Jahrzehnte deutlich abgenommen haben [27], [28]. Dies kann aber nicht unbedingt auf alle Länder übertragen werden. So wurde die 1972 in Japan verbotene Benzidinproduktion in Südkorea aus wirtschaftlichen Gründen zu Beginn der 1990er Jahre hochgefahren und erst im Jahre 2000 beendet [29]. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass die Latenzzeiten für beruflich bedingte Harnblasentumoren sehr lang sind. So betrug der Mittelwert für die Latenzzeit bei den im Zeitraum 1978-

2010 durch die gewerblichen Berufsgenossenschaften anerkannten Fällen 37,9 Jahre (Standardabweichung 14,1 Jahre, siehe auch Tabelle 12).

Hintergrund zu 3.6

Harnblasenkarzinome können durch den Arzneistoff Cyclophosphamid (Endoxan®) ausgelöst werden. Fairchild et al. beobachteten eine 9fach erhöhte Harnblasenkarzinominzidenz bei 1.982 Tumorpatienten mit und ohne Cyclophosphamidtherapie [30].

Ähnliche Erkentnisse ergab eine Studie von Travis et al. an 6.171 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen. In dieser Studie zeigte sich eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung: Eine Cyclophosphamid-Gesamtdosis von weniger als 20 g war mit einem 2,4fachen Risiko, mehr als 50 g waren mit einem relativen Risiko von 14,5 verbunden [31].

Neuere größere Studien zu dieser Nebenwirkung von Cyclophosphamid liegen nicht vor.

Phenazetin wurde in der Bundesrepublik Deutschland 1986 die Zulassung durch das Bundesgesundheitsamt entzogen. In der früheren DDR wurde Phenacetin im Rahmen der Wiedervereinigung im Jahre 1990 vom Markt genommen (Apothekerkammer Sachsen-Anhalt, persönliche Mitteilung; Wikipedia). In mehreren Studien wurde ein vermehrtes Auftreten von Urothelkarzinomen im oberen Harnstrakt und, wenn auch deutlich weniger häufig, in der Harnblase beobachtet [32], [33].

Aristolochiasäure wurde in Deutschland im Jahre 1987 verboten. Dieser Stoff war in verschiedenen Stärkungsmitteln, wie z. B. Frauengold, enthalten. Diese Substanz kann nach der Einnahme von Aristolochiahaltiger (chinesischer) Kräutermedizin zu einer progressiven interstitiellen Fibrose in der Niere führen. In der Literatur wird aber auch ein vermehrtes Auftreten von Urotheltumoren vor allem im oberen Harntrakt, vereinzelt jedoch auch in der Harnblase beschrieben [34], [35]. Die belgische Arbeitsgruppe um Nortier, welche die nephrotoxische Wirkung dieses Stoffes als erste beschrieb, berichtet, dass von 38 Frauen, die wegen einer Aristolochiasäure-bedingten terminalen Niereninsuffizienz ein Nierentransplantat erhalten hatten, 15 Frauen zwischen dem 68. und 169. Monat nach Beendigung der Aristolochiaeinnahme ein Urothelkarzinom der Harnblase entwickelten [36].

3.2.1.4 Stratifizierung nach Rauchen von Zigaretten

3.7	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Das Rauchen von Zigaretten ist ein Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das Rauchen von Zigaretten ist ein validierter Risikofaktor für das Harnblasenkarzinom. Dies zeigen übereinstimmend sowohl große retrospektive und prospektive Studien als auch zahlreiche Meta-Analysen und Übersichtsarbeiten. Von wegweisender Bedeutung ist die Einstufung durch die Gruppe International Agency for Research on Cancer (IARC) [37]. IARC bewertet den Einfluss des Rauchens wie folgt: Das Rauchen von Tabak ist eine wesentliche Ursache für das Urothelkarzinom der Harnblase, des Harnleiters und des Nierenbeckens. Das Risiko steigt mit der Dauer des Rauchens und der Anzahl der gerauchten Zigaretten. Wie beim Lungenkrebs vermeidet das Beenden des Rauchens den weiteren Anstieg des Risikos. Ein aktueller Bericht von IARC ergab, dass alle neuen Studien die Existenz einer Dosis-Wirkungsbeziehung mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten und der Dauer sowie eine Abnahme des relativen Risikos mit der Zeit seit dem Beenden des Rauchens, im Vergleich zu Nichtrauchern, zeigten [38].

Die Angaben zu dem Einfluss der Zeitdauer und der Menge der gerauchten Zigaretten schwankt von Studie zu Studie. Beispielhaft seien an dieser Stelle die Zahlen aufgeführt, die Brennan et al. in je einer gepoolten Studie für Männer und Frauen publiziert haben [39], [40].

Tabelle 9: Dauer des Rauchens und Menge der gerauchten Zigaretten bei Männern und Harnblasenkarzinom

Dauer (Jahre)	1-9 Zigaretten am Tag RR (95% KI)	10-19 Zigaretten am Tag RR (95% KI)	20-29 Zigaretten am Tag RR (95% KI)	≥ 30 Zigaretten am Tag RR (95% KI)
1–9	1,3 (0,8–1,9)	1,4 (0,7–2,5)	0,9 (0,3–3,2)	0,4 (0,1–3,5)
10–19	2,0 (1,4–2,8)	2,1 (1,5–2,9)	1,5 (0,8–3,0)	2,2 (1,2–3,9)
20–29	2,0 (1,4–2,7)	2,8 (2,1–3,6)	3,6 (2,5–5,3)	4,2 (2,8–6,4)
30–39	2,2 (1,7–2,9)	4,3 (3,5–5,2)	5,8 (4,3–7,8)	4,3 (3,1–6,0)
≥ 40	3,2 (2,6–4,1)	5,1 (4,3–6,1)	5,7 (4,4–7,4)	5,2 (3,9–6,9)

RR: Relatives Risiko, 95% Konfidenzintervall.

Quelle: IARC 2004, nach: Brennan, P., et al., [39]

Tabelle 10: Dauer des Rauchens bei Frauen und Harnblasenkarzinom

Dauer (Jahre)	RR (95% KI)*
1-9	1,0
10-19	1,2 (0,6–2,3)
20-29	1,3 (0,7–2,5)
30-39	1,9 (1,1–3,5)
≥ 40	2,0 (1,1–3,5)

*Adjustiert nach Alter, Zentrum, und Anzahl der Zigaretten/Tag.
RR: Relatives Risiko, 95% Konfidenzintervall.
Quelle: IARC 2004, nach: Brennan, P., et al., [40]

3.2.1.5 Stratifizierung nach entzündlichen Erkrankungen der Harnblase

3.8	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Chronische Entzündungen der Harnblase können die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms begünstigen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer Studie an 2.982 Harnblasenkarzinompatienten und 5782 Bevölkerungskontrollen konnten Kantor et al. zeigen, dass Männer mit 1-2 Harnwegsinfekten in der Anamnese ein relatives Risiko von 1,5 (95 % KI 1,3-1,8) und Männer mit 3 und mehr bekannten Harnwegsinfektionen ein relatives Risiko von 2,0 (95 % KI 1,6-2,6) aufweisen, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken [41]. Die Ergebnisse für Frauen weisen in die gleiche Richtung. Blasensteine waren ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden (RR 1,8; 95 % KI 1,1-2,8), nicht jedoch Nierensteine. Dabei war das Risiko für Plattenepithelkarzinome gegenüber Urothelkarzinomen stärker erhöht. Während Kunze et al. bei 131 erkrankten Harnblasenkarzinompatienten ebenfalls ein erhöhtes Risiko nach chronischen Harnwegsinfekten beobachteten (OR 1,5; 95 % KI 1,1-7,2), fanden Kjaer et al. kein erhöhtes Risiko [42], [43] . In einer Studie an über 60.000 Patienten in Schweden konnte ein erhöhtes Risiko sowohl für Tumoren des Nierenbeckens und der Harnleiter als auch für die Harnblase gezeigt werden, wobei das Risiko für Frauen (Nierenbecken/Harnleiter: Standardisierte Inzidenzratio SIR 29,3; 95 % KI 20,5-40,6; Harnblase: SIR 4,2; 95 % KI 3,2-5,4) mehr als doppelt so hoch wie das für Männer war [44]. Eine im Rahmen der WHO International Consultation Bladder Cancer from Pathogenesis to Prevention Stockholm, 2008 publizierten Übersichtsarbeit zeigte, dass 5 von 6 Studien eine Assoziation zwischen Harnblasenkarzinomrisiko und Harnwegsinfektionen beschrieben. Allerdings liegen hier keine prospektiven Studien vor [45].

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass nach mehrjähriger Harnableitung mittels Dauerkatheter für Querschnittsgelähmte ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko besteht [46]. Es wird in der Arbeit jedoch nicht zwischen suprapubischen und Harnröhrenkathetern unterschieden.

Eine Besonderheit bei den Entzündungen stellt die Bilharziose dar. Hier wird beim Befall der Harnblase ein erheblich erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko beobachtet. Plattenepithelkarzinome der Harnblase treten bei an Bilharziose erkrankten Patienten mit 59-81 % deutlich häufiger auf als bei nicht an Bilharziose erkrankten Patienten [47]. Allerdings wurde kürzlich eine Verschiebung des Spektrums mit einem Rückgang der Plattenepithelkarzinome und einer Zunahme der Urothelkarzinome beschrieben [47].

3.2.1.6 Stratifizierung nach Ernährung

Die Trinkmenge und der Kaffeekonsum sind die beiden am häufigsten im Zusammenhang mit der Harnblasenkarzinomentstehung diskutierten Ernährungsfaktoren. Brinkman und Zeegers (2008) untersuchten u. a. einen Zusammenhang zwischen der gesamten Flüssigkeitsaufnahme und der Entstehung des Harnblasenkarzinoms in einer im Rahmen der „WHO International Consultation Bladder Cancer from Pathogenesis to Prevention“ (Stockholm, 2008) publizierten Arbeit. 10 der 20 untersuchten Studien zeigten eine Assoziation [48]. 6 davon berichteten eine positive Assoziation und 4 eine negative Assoziation. Insgesamt wiesen mehr Studien darauf hin, dass eine höhere Flüssigkeitsaufnahme bei Männern mit einem erhöhten Harnblasenkarzinomrisiko und bei Frauen mit einem erniedrigten Risiko assoziiert war. Eine Einstufung der Gesamtflüssigkeitsaufnahme als Risikofaktor ist somit nicht möglich.

In einer von Zhou et al. publizierten Meta-Analyse zeigte sich bei den untersuchten 23 Fall-Kontroll-Studien (7.690 Fälle und 13.507 Kontrollen) nach Raucher-Adjustierung ein dosisabhängiges relatives Risiko (RR 1,07 (95 % KI 1,02–1,13) für 1 Tasse Kaffee/Tag, RR 1,15 (95% KI 1,05–1,26) für 2 Tassen Kaffee/Tag RR 1,22 (95% KI 1,08–1,38) für 3 Tassen Kaffee/Tag, und RR 1,29 (95% KI 1,12–1,48) für 4 Tassen Kaffee/Tag. Bei den 5 untersuchten Kohortenstudien (700 Fälle, 229.099 Teilnehmer) fand sich hingegen kein erhöhtes Raucher-adjustiertes Risiko RR 1,09 (95% KI, 0,89–1,34) 1 Tasse Kaffee/Tag, 1,13 (95% KI, 0,82–1,55) für 2 Tassen Kaffee/Tag, 1,09 (95% KI, 0,77–1,56) für 3 Tassen Kaffee/Tag, and 1,01 (95% KI, 0,69–1,48) für 4 Tassen Kaffee/Tag. Somit ist Kaffeekonsum kein gesicherter Risikofaktor [49].

Wie bei einer Reihe anderer Tumoren wird auch für das Harnblasenkarzinom in der Literatur ein Zusammenhang mit der Gesamtfettaufnahme beschrieben. Die von Brinkman und Zeegers (2008) zitierte Übersichtsarbeit von Steinmaus et al. (2000) bietet einen guten Überblick [50]. Basierend auf 38 in die Analyse einbezogene Arbeiten kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine fettreiche Ernährung (diets high in fat intake) (RR 1,37, 95% KI 1,16-1,62) und eine an Obst arme Ernährung (RR 1,40, 95% KI 1,08-1,83) ein erhöhtes Risiko darstellen, aber nicht eine an Retinol arme Ernährung (RR = 1,01, 95 % KI: 0,83-1,23) oder ein hoher Fleischkonsum (RR = 1,08, 95 % KI: 0,82-1,42). Die anderen von Brinkman und Zeegers (2008) hinsichtlich eines erhöhten Krebsrisikos evaluierten Ernährungsfaktoren (westlicher Ernährungsstil, Fleisch, rotes Fleisch, Rindfleisch, Leber, Schweinefleisch, verarbeitetes Fleisch (processed meat), gegrilltes Fleisch, Dosenfleisch, gesalzenes Fleisch, weißes Fleisch/Geflügel, Molkereiprodukte, gesättigte Fette, Cholesterin, Gesamtkohlenhydrate, Gesamteiweiß, Nitrite/Nitrate, eingelegtes Gemüse ("pickled"), Salz, Gewürze, Süßstoffe zeigen keine oder eine nur geringe Risikoerhöhung oder wurden in nur wenigen Studien untersucht. Insgesamt ergeben sich aus der Arbeit von Brinkman und Zeegers

Hinweise auf einen Zusammenhang für fettreiche und obstarme Ernährung, aber keine Hinweise auf andere untersuchte Ernährungsformen.

3.2.1.7 Stratifizierung nach Strahlentherapie anderer Organe

3.9	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Eine Strahlentherapie im kleinen Becken kann mit einer Latenzzeit von mehreren Jahren zur Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms führen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Vor allem in früheren Jahrzehnten konnten durch die Strahlentherapie von Gebärmuttertumoren iatrogen bedingte Harnblasenkarzinome ausgelöst werden. In einer Studie unter Leitung der International Agency for Research on Cancer (IARC) wurden 182.040 Frauen nachuntersucht, die wegen eines Zervixkarzinoms behandelt worden waren [51]. Dabei wiesen die mit Strahlentherapie behandelten Patientinnen mehr Harnblasenkarzinome auf als diejenigen Patientinnen ohne Strahlentherapie.

Im Jahre 2007 wurde von Chaturvedi et al. eine Arbeit publiziert, in der Zweittumoren bei Zervixkarzinompatientinnen untersucht wurden, die die Tumortherapie mehr als ein Jahr überlebt hatten [52]. In die auf 13 Bevölkerungskrebsregistern beruhende Studie gingen 104.764 Frauen ein. 536 Patientinnen erlitten ein Harnblasenkarzinom nach externer und/oder intracavitärer Strahlentherapie (SIR 3,51; 95 % KI 3,22-3,89), aber nur 109 Patientinnen ohne Strahlentherapie (OR 1,93; 95 % KI 1,53-2,34). Dabei ist von besonderem Interesse, dass sich das Risiko, an einem strahlentherapeutisch bedingten Harnblasenkarzinom zu erkranken, kontinuierlich erhöht. Nach einer Latenzzeit von 1-9 Jahren betrug die SIR 2,70 (127 Patientinnen), nach 20-29 Jahren Latenzzeit 4,13 (152 Patientinnen), und nach einer Latenzzeit von 40 Jahren und mehr 5,83 (26 Patientinnen). Alle diese Ergebnisse sind auf dem Signifikanzniveau $p<0,05$ signifikant.

Fazit: Man muss bei alten Patientinnen, die vor Jahrzehnten mit einer aus heutiger Sicht veralteten Technik kurativ bestrahlt wurden, an ein Harnblasenkarzinom als Spätfolge denken.

Auf die Auswirkungen einer Strahlentherapie im Zuge der Therapie des Prostatakarzinoms verweisen wir auf die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom.

3.2.2 Anerkennung von Risikofaktoren durch die Unfallversicherungsträger

3.2.2.1 Berufe mit besonderer Exposition

3.10	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Es gibt beruflich bedingte Expositionen, für die ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko gesichert ist.	
	Starker Konsens	

3.11	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Bei Patienten mit Harnblasenkarzinom soll eine Berufsanamnese erhoben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den letzten Jahren wurden jeweils über 100 Harnblasenkarzinome als Berufskrankheit anerkannt und die Patienten entsprechend entschädigt.

Im Rahmen der WHO International Consultation Bladder Cancer from Pathogenesis to Prevention wurde eine umfassende Meta-Analyse von Reulen et al. publiziert, die Berufe mit einem erhöhten "summary relative risk" (SRR) von 1,2 und höher auflistet [53].

Wegen der Besonderheiten der Exposition und der Bedeutung für die Praxis in Deutschland werden der Beruf des Malers und Lackierers (SRR 1,17) sowie Tätigkeiten bei sehr hohen Expositionen gegenüber Verbrennungsprodukten (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) zusätzlich aufgeführt. Reulen et al. hatten in ihrer Metaanalyse bei sehr hohen Expositionen gegenüber Verbrennungsprodukten nur Hochofenarbeiter und Schmelzer („furnace operators“) berücksichtigt. Die Expositionen gegen Verbrennungsprodukte werden in einer ebenfalls sehr umfassenden Übersichtsarbeit von Bosetti et al. umfassend abgehandelt [54].

Tabelle 11: Wirtschaftszweige der durch die gewerblichen Berufsgenossenschaften im Zeitraum 1978-2010 anerkannten Fälle einer Berufskrankheit BK 1301

Wirtschaftszweig	Anzahl der Fälle
Chemie	999
Bau	321
Gesundheitsdienst	183
Feinmechanik, Elektronik, ab 2008: auch Textil	102
Metall	96
Bergbau	71
Handel und Verwaltung	59
Textil und Leder (ab 2008: nur Leder)	31
Holz	29
Verkehr	20
Gas, Fernwärme und Wasser	18
Übrige	16
Gesamt	1935

Quelle: DGUV 2012 [55]

Maler und Lackierer ("painters")

Reulen et al. fanden bei ihrer Meta-Analyse bezüglich des Berufes "Maler und Lackierer", bei der 49 Studien einbezogen wurden, ein SRR 1,17 (1,10-1,23) [53]. IARC konstatierte, dass 11 Kohorten- und Fall-Kontrollstudien eine konsistente, obgleich moderate Übersterblichkeit ("Excess risk of mortality", 21 %) für Maler zeigten [56], [57]. Die meisten evaluierten Studien wiesen ein Odds Ratio größer 1 auf. In einer Meta-Analyse von Studien, die hinreichend für Störfaktoren adjustiert waren, zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für die Sterblichkeit von 28 %. Bei einer Auswertung der zuvor genannten Studien und der populationsbasierten Studien nur unter Einbeziehung von Raucher-adjustierten Schätzungen zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos von 26 bzw. 27 %.

Bei dem Beruf des Malers und Lackierers ist zu beachten, dass die beruflichen Tätigkeiten und auch das verwendete Material - und damit die Expositionen gegen

harnblasenkarzinogene Stoffe - von Land zu Land und auch von Maler zu Maler ganz erheblich schwanken können. Insgesamt sind die in Deutschland durchgeführten Studienergebnisse aussagekräftiger im Vergleich zu anderen Ländern. Die fünf bislang in Deutschland durchgeführten Studien zeigten alle ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko für Maler (OR 1,56; 95% KI 0,51–4,78); (OR 1,25; 95% KI 0,59–2,67); (OR 2,76; 95% KI 1,21–6,28); („mittellange“ Tätigkeit OR 1,3, 95% KI 0,6-2,6, „lange“ Tätigkeit OR 0,7, 95% KI 0,3-1,6, „sehr lange“ Tätigkeit OR 1,6, 95% KI 0,5-4,7), (OR 1,98, 95% KI 0,64–6,11)) [58], [59], [60], [61], [62].

Friseure ("hairdressers")

Reulen et al. fanden bei ihrer Meta-Analyse bezüglich des Berufes "Friseur", bei der 29 Studien einbezogen wurden, ein SRR 1,23 (1,11-1,37) [53]. Die meisten der von IARC herangezogenen 20 Fall-Kontroll-Studien inklusive drei größerer Studien, zeigten bei männlichen Friseuren ein zwischen 1,3 und 1,7 erhöhtes Risiko [63]. Eine gepoolte Analyse von 11 Studien aus 5 europäischen Ländern ergab keine signifikanten Risikoerhöhungen bei Friseuren oder Friseurinnen. Nach Angaben der IARC scheinen die Risiken für Frauen geringer als für Männer zu sein. In Hinblick auf das mäßig erhöhte Risiko in den Studien, speziell bei männlichen Friseuren, und dem Fehlen von soliden Daten bezüglich Dauer und Zeitraum der Exposition kommt IARC zu dem Schluss, dass es eine limitierte Evidenz ("limited evidence") für ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko bei Friseuren gibt. Studien aus Deutschland mit einer belastbaren Anzahl von Fällen und Kontrollen liegen bislang nicht vor.

Beschäftigte in der Gummiindustrie ("rubber workers")

Ein erhöhtes Risiko in der Gummiindustrie wurde erstmals in Großbritannien beschrieben [64]. Durch das Verbot des als Antioxidans eingesetzten 2-Naphthylamin (Synonym: β-Naphthylamin) konnte dort das Risiko deutlich reduziert werden. Reulen et al. fanden bei ihrer Metaanalyse bezüglich des Berufes "Gummiarbeiter", bei der 26 Studien einbezogen wurden, ein SRR 1,29 (95% KI 1,08-1,53) [53].

IARC kommt in einer Evaluierung des Risikos in der Gummiindustrie zu der Einschätzung, dass die berufliche Expositionen in der Gummi-produzierenden Industrie Harnblasenkarzinome verursacht. IARC stuft die berufliche Exposition in der Gummi-produzierenden Industrie in Gruppe 1 (krebsauslösend beim Menschen) ein. Das Risiko ist jedoch an verschiedenen Arbeitsplätzen unterschiedlich [65].

Für Deutschland sind die beiden großen in der deutschen Gummiindustrie durchgeführten Kohortenstudien von maßgebender Bedeutung, in denen über 11 000 Arbeiter nachverfolgt wurden [66], [67]. In beiden Arbeiten konnte eine erhöhte Mortalität für verschiedene Bereiche der Gummiindustrie gezeigt werden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine Mortalitätsstudie bei Harnblasentumoren naturgemäß ein deutlich geringeres Risiko zeigt als eine Studie, welche die Inzidenz untersucht hat. So fanden sich in einer Studie in der US-amerikanischen Gummiindustrie 50 Fälle von Harnblasenkarzinom, aber nur 4 Todesfälle [68]. Zudem muss erwähnt werden, dass Vlaanderen et al. ausführen, dass die Gummiindustrie zwar erhebliche Anstrengungen unternommen hat die Höhe der Exposition zu reduzieren und gesicherte Karzinogene aus dem Produktionsprozess zu entfernen, ein klarer Abwärtstrend bei den Standard mortality ratios (SMR) in den weniger lange zurückliegenden Jahren der Anstellung (more recent years of hire) bei den vordringlich interessierenden Krebserkrankungen jedoch nicht beobachtet wurde [69]. So wurden die höchsten Raten einiger Krebserkrankungen von vordringlichem Interesse in dem am kürzesten

zurückliegenden Anstellungszeitraum, d.h. 1970-1981, beobachtet. Möglicherweise, so Vlaanderen et al., wurden die großen Verbesserungen in der Arbeitshygiene erst nach 1980 eingeführt. Für die Harnblase lauten die entsprechend nach Zeiträumen der Anstellung gestaffelten SMRs wie folgt: vor 1950 SMR 1,54 ((95% KI 1,31-1,81), 1950-1959 SMR 1,05 (95% KI 0,9-1,23), 1960-1969 SMR 1,40 (95% KI 0,77-2,36), 1970-1981 SMR 1,17 (95% KI 0,03-6,5).

Bergleute ("miners")

Reulen et al. fanden bei ihrer Metaanalyse bezüglich des Berufes "Bergmann", bei der 24 Studien einbezogen wurden, ein SRR 1,31 (95% KI 1,09-1,57) [53]. In einer deutschen Studie fand sich ein erhöhtes Risiko für Steinkohlenbergleute (OR 2,5 95% KI 1,64–3,93) [54].

Busfahrer ("bus drivers")

Reulen et al. fanden bei ihrer Metaanalyse bezüglich des Berufes "Busfahrer", bei der 29 Studien einbezogen wurden, ein SRR 1,29 (95% KI 1,08-1,53) [53]. Verwandte Berufe wie Fahrzeugführer (32 Studien, SRR 1,11 (95% KI 1,06-1,17), Auto-, Taxi und Lieferwagenfahrer (9 Studien, SRR 1,20 (95% KI 1,03-1,39) und LKW-Fahrer (15 Studien, SRR 1,18 (95% KI 1,06-1,33) zeigen Ergebnisse, die in die gleiche Richtung weisen. In einer deutschen Studie fand sich ein erhöhtes Risiko für LKW-Fahrer (OR 1,78, 95% KI 1,12-2,83), in einer anderen ein erhöhtes Risiko für Fahrer von Kraftfahrzeugen, die ihre Tätigkeit „lange“ (OR 1,7, 95% KI 1,2-2,4) oder „sehr lange“ (OR 1,5, 95% KI 0,9-2,6) ausgeübt hatten [58], [60].

Kraftfahrzeugmechaniker ("motor mechanics")

Reulen et al. fanden bei ihrer Metaanalyse bezüglich des Berufes "Kraftfahrzeugmechaniker", bei der 21 Studien einbezogen wurden, ein SRR 1,27 (95% KI 1,10-1,46) [53]. Zu diesem Beruf finden sich keine aussagekräftigen Ergebnisse in deutschen Studien.

Lederarbeiter ("leather workers")

Reulen et al. fanden bei ihrer Metaanalyse bezüglich des Berufes "Lederarbeiter", bei der 21 Studien einbezogen wurden, ein SRR 1,27 (95% KI 1,07-1,49) [53].

Schmiede ("blacksmiths")

Reulen et al. fanden bei ihrer Metaanalyse bezüglich des Berufes "Schmied", bei der 10 Studien einbezogen wurden, ein SRR 1,27 (95% KI 1,02-1,58) [53].

Maschineneinrichter ("machine setters")

Reulen et al. fanden bei ihrer Metaanalyse bezüglich des Berufes "Maschineneinrichter", bei der 17 Studien einbezogen wurden, ein SRR 1,24 (95% KI 1,09-1,42) [53].

Mechaniker ("mechanics")

Reulen et al. fanden bei ihrer Metaanalyse bezüglich des Berufes "Mechaniker", bei der 30 Studien einbezogen wurden, ein SRR 1,21 (95% KI 1,12-1,31) [53].

Hohe berufliche Expositionen gegen Verbrennungsprodukte

Hohe berufliche Expositionen gegen Verbrennungsprodukte wurden von Reulen et al. in ihrer Metaanalyse nur hinsichtlich des Berufes "Hochofenarbeiter, Schmelzer" ("furnace operators") ausgewertet [53]. In der diesbezüglich durchgeführten Metaanalyse, bei der 12 Studien einbezogen wurden, ergab sich ein SRR 1,17 (95% KI 0,96-1,42) [53]. Jedoch wurde von Bosetti et al. eine quantitative Übersichtsarbeit zum Thema polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Krebs des Atem- und des Harntraktes publiziert [70], [71]. Die Autoren berichten auf der Grundlage der Auswertung von 15 Artikeln bezüglich 9 Kohorten von Arbeitern in der Aluminiumproduktion. Die Daten der 3 norwegischen Studien, d.h. über 11.000 Männer, die mindestens 3 Jahre in diesem Bereich tätig waren und deren Krebsinzidenz von 1953 - 1996 nachverfolgt wurde, ergaben 130 beobachtete Harnblasenkarzinomfälle bei 101,7 erwartenden (SIR 1,3 (95% KI 1,1-1,5). IARC stuft berufliche Expositionen bei der Aluminiumproduktion in Gruppe 1 (Krebsauslösend beim Menschen) ein und konstatiert, dass die berufliche Exposition bei der Aluminiumherstellung Harnblasentumoren auszulösen vermag [72].

Bei einer Gesamtauswertung hinsichtlich der Mortalität kommen die Autoren zu folgenden Ergebnissen: Aluminiumproduktion SMR 1,26, gepooltes RR 1,29 (95% KI 1,12-1,49), Kohlevergasung SMR 2,38, gepooltes RR 2,39 (1,36–4,21), (Harnblase und andere nicht näher spezifizierte Tumoren des Harntraktes SMR 2,99 gepooltes RR 3,27 (2,06–5,19)), Eisen und Stahlgießereien SMR 1,19 gepooltes RR 1,29 (1,06–1,57), Dachdecker SMR 1,54 gepooltes RR 1,57 (0,96–2,56), Asphaltarbeiter SMR 1,12 gepooltes RR 1,02 (0,85–1,23) Kohleelektrodenhersteller SMR 1,15 gepooltes RR 1,29 (0,85–1,95). Die letzten 3 Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant.

Bei der Kohlevergasung ("coal gasification") zeigte eine große deutsche Studie an über 5.000 Beschäftigten ein erhöhtes Risiko für Krebs im Harntrakt [73]. In einer späteren, als Forschungsbericht publizierten Auswertung von 4.500 Männern und 488 Frauen, die über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren bei den Hamburger Gaswerken beschäftigt waren, fanden sich in der Gruppe der 723 Ofenblockarbeiter 12 Fälle; aufgrund der Fallzahl bei nicht exponierten Betriebsangehörigen waren 2,76 Fälle zu erwarten (SMR 4,35). In der Gruppe der 600 Rohrnetzarbeiter fanden sich 6 Fälle bei 1,35 zu erwartenden Fällen (SMR 4,44). Die Ergebnisse sind statistisch signifikant [74].

Hinsichtlich der krebsauslösenden Wirkung von Teer und verwandten Stoffen ist eine Studie, die in Europas größtem Betrieb der Teerchemie in Castrop-Rauxel durchgeführt wurde von Interesse [75] In einer Kohorte von 568 männlichen Arbeitern mit Teer-bedingten Veränderungen der Haut fanden sich 13 Fälle von Harnblasenkrebs und 7 Fälle von Harnblasenpapillomen (gemäß der damaligen Klassifikation).

Sonstige Berufe

Bei der Identifikation von Fällen mit einem begründeten Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit ist das sorgfältige Erheben der Berufsanamnese beginnend mit dem Ende der Schulzeit von entscheidender Bedeutung. In der Dokumentation der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung werden unter "übrige gefährdende Tätigkeiten" insgesamt 125 Tätigkeiten notiert [55]. Der Anstieg der jährlich anerkannten Fälle einer Berufskrankheit von meist weniger als 20 Fällen in den Jahren vor 1985 auf über 150 Fälle pro Jahr in den letzten Jahren ist nicht durch ein dramatisches Ansteigen der Fälle von beruflich bedingtem Harnblasenkrebs zurückzuführen. Diese Entwicklung ist vielmehr darauf zurückzuführen, dass eine berufliche Ursache beim Harnblasenkarzinom heutzutage bei weitaus weniger Fällen als in den 1970er Jahren

unentdeckt bleibt, da der Erhebung der Berufsanamnese durch die behandelnden Ärzte wesentlich mehr Beachtung geschenkt wird. Dies führte z. B. dazu, dass im Jahr 2012 zeitgleich und unabhängig voneinander, erstmals ein vermehrtes Auftreten von Harnblasenkarzinomen bei Rissprüfern beschrieben wurde [74], [75].

3.2.2.2 Berufskrankheit BK 1301

Die Berufskrankheit BK 1301 umfasst Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine [76]. Bislang wurden von den Unfallversicherungsträgern nur Harnblasentumoren anerkannt, die durch aromatische Amine ausgelöst wurden. In den Jahren 1978 - 2010 wurden im Bereich der gewerblichen Berufsgenossenschaften 1974 Harnblasentumoren anerkannt, davon 1945 durch aromatische Amine und 29 durch Alkyl-, Aryl-, und Alkylaryloxide bedingt [55]. Der §9, Abs. 2 SGB VBII lautet „... die Unfallversicherungsträger haben eine Krankheit, die nicht in der Rechtsverordnung bezeichnet ist oder bei der die dort bestimmten Voraussetzungen nicht vorliegen, wie eine Berufskrankheit als Versicherungsfall anzuerkennen, sofern im Zeitpunkt der Entscheidung nach neuen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft die Voraussetzungen für eine Bezeichnung nach Absatz 1 Satz 2 erfüllt sind.“ Aufgrund des §9, Abs. 2 SGB VBII wurden in den Jahren 1997-2004 insgesamt 338 urologische Krebserkrankungen angezeigt. Davon wurde lediglich eine als Berufskrankheit anerkannt (HVBG, 2007) [77]. Einen Überblick über die gefährdenden Tätigkeiten und die pro Jahr anerkannte Anzahl der Fälle geben die nachfolgende Tabelle und Abbildung 9.

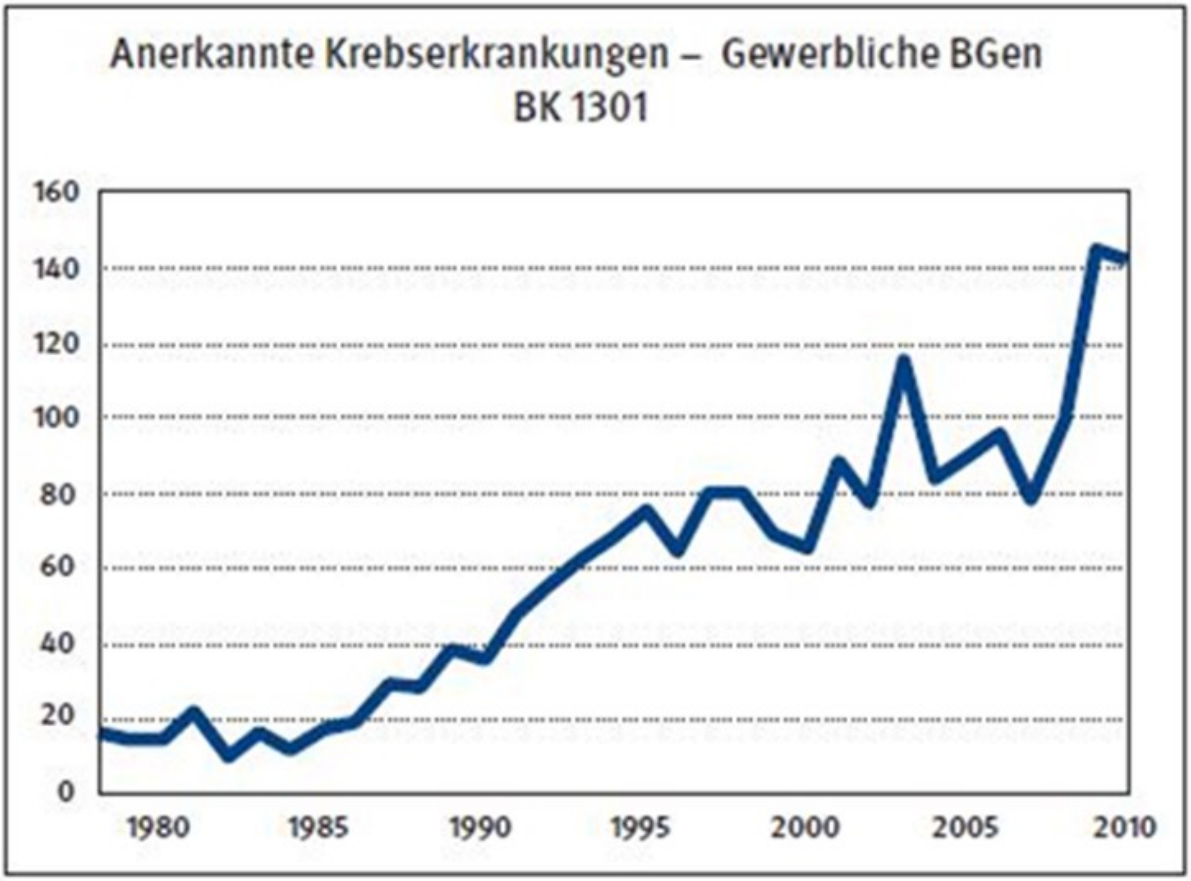

Abbildung 9: Anzahl der pro Jahr durch die gewerblichen Berufsgenossenschaften anerkannte Fälle einer BK 1301

Tabelle 12: Beschreibung des Kollektivs der durch die gewerblichen Berufsgenossenschaften im Zeitraum 1978-2010 anerkannten Fälle einer Berufskrankheit BK 1301

Kollektive	Anerkannte Fälle	
Anerkannte Krebserkrankungen	1945	
Sterbefälle bis Ende Berichtszeitraum	504	
Anteil der Sterbefälle an den Krebserkrankungen	25,9%	
Zeitliche Strukturen	Mittelwert (Jahre)	Standardabweichung
Einwirkungsdauer	20,1	13,2
Latenzzeit	37,9	14,1
Interimszeit	17,4	13,5
Alter bei Beginn der Erkrankung	67,4	9,5
Sterbefälle: Zeitspanne zwischen Beginn der Erkrankung und Tod	2,8	4,2
Art der Krebserkrankung (Diagnose)	Zahl der Fälle	
Harnorgane	1945	
Gesamt	1945	
Art der Einwirkung	Zahl der Fälle	
Aromatische Amine	1945	
Gesamt	1945	
Geschlecht	Zahl der Fälle	
Frauen	124	
Männer	1821	
Gesamt	1945	

Quelle: DGUV 2012 [55]

3.2.2.3 Berufskrankheit außerhalb der BK 1301

Die Auslösung von Tumoren, die durch die Umwandlung von Nitroaromaten wie z. B. dem Sprengstoff Dinitrotoluol durch Reduktion im menschlichen Körper zu Aminoaromaten, also aromatischen Aminen, ausgelöst werden, wird gegenwärtig diskutiert. Die metabolische Umwandlung und auch die punktuelle Belegung eines erhöhten Risikos in einer entsprechenden sprengstoffverarbeitenden Fabrik sprechen sehr für ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko [78]. Gemische von Dinitrotoluolen sind in Deutschland als Kanzerogen der Kategorie 2 eingestuft [24].

Das Harnblasenkrebs-auslösende Potential von Arsen ist in Ländern mit entsprechend hohen Arsenbelastungen durch Trinkwasser eindeutig belegt [79]. Arsen ist in Deutschland als ein Kanzerogen der Kategorie 1 eingestuft [24]. In Deutschland wird eine berufliche Ursache durch Arsenbelastung bislang nur bei (älteren) Winzern diskutiert [80]. Dabei ist das Vorliegen arsenbedingter Hautveränderungen wie z. B. einer arsenbedingten Hyperkeratose oder eines arsenbedingter Hauttumors ein wichtiges gutachterliches Argument.

Zudem werden aufgrund einer Konvention Harnblasenkarzinome bei durch Industrieunfälle extrem mit Dibenzodioxinen und Dibenzofuranen belasteten Arbeitern unter der BK-Ziffer 1310 (Erkrankungen durch halogenierte Alkyl-, Aryl-, und Alkylaryloxide) entschädigt, da in diesen Kollektiven das Tumorrisiko als solches, unabhängig von der Organlokalisation, erhöht ist.

3.3 Prävention

3.3.1 Validierte Maßnahmen zur Primärprävention und Tertiärprävention des Harnblasenkarzinoms

3.12	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Abgesehen von der Vermeidung einer Exposition gegenüber nachgewiesenen Harnblasen-Karzinogenen gibt es keine validierten Maßnahmen zur Primär- oder Tertiärprävention des Harnblasenkarzinoms. Die Empfehlungen zur Prävention sollten sich daher an den allgemeinen Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation orientieren.	
	Konsens	

Hintergrund

Primärprävention setzt vor Eintreten der Krankheit ein und zielt darauf ab, eine Erkrankung von vornherein zu verhindern. Die Primärprävention richtet sich an Risikogruppen, Gesunde und Personen ohne Krankheitssymptome.

Tertiärprävention findet nach einer Akutbehandlung oder der Manifestation einer Erkrankung statt. Mit ihr sollen Folgeschäden und Rückfälle verhindert werden.

Obwohl zahlreiche karzinogene Substanzen für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen bekannt sind, beschränkt sich die Datengrundlage für diesen Zusammenhang auf epidemiologische Daten, Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien, bzw. auf einige wenige Metaanalysen dieser Arbeiten. Aus diesen Daten kann auf schwachem Evidenzniveau indirekt die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine Expositionsvermeidung eine geeignete Präventionsstrategie darstellen könnte. Direkt vergleichende, prospektive Studien (exponierte vs. nicht exponierte Kohorte) existieren aus verständlichen Gründen nicht. Die Vergleichskollektive sind immer historischer Natur.

Auch für die „aktive“ Prävention z.B. durch Ernährungs- und Trinkverhalten liegen in der Literatur bis heute keine prospektiven Interventionsstudien vor. Die beste Evidenz

geht auch hier fast ausschließlich aus Kohortenstudien oder Fall-Kontrollstudien bzw. deren Metaanalysen hervor.

Insgesamt sind die vorliegenden Daten so heterogen und widersprüchlich und letztlich von so schwacher Evidenz, dass sich eine präzise Empfehlung zur Prävention nicht aussprechen lässt. Die wichtigsten Arbeiten sind im folgenden Text zusammengefasst. Weitere Informationen zu chemischen Karzinogenen, insbesondere zum Rauchen als Risikofaktor und Karzinogenen im Zusammenhang mit beruflicher Exposition, finden sich im Hintergrundtext zu Punkt 3.2.1.4.

3.3.1.1 Prävention durch Vermeidung von Exposition gegenüber nachgewiesenen oder vermuteten Karzinogenen

N-Nitroso-Verbindungen

In 3 ausgewählten Fall-Kontroll-Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Harnblasenkarzinom-Risiko und der Ernährung mit prozessierten (mit Pökelsalz behandelten) Fleischwaren gezeigt werden [81]. Zwei Studien untersuchten den Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Acrylamidverbindungen und Nitrat im Trinkwasser und konnten keine Assoziation mit dem Harnblasenkarzinom-Risiko darstellen [82], [83].

Arsen

Insgesamt 2 Arbeiten liefern widersprüchliche Ergebnisse: Während in einer libyschen Arbeit Arsen als Risikofaktor besonders bei Rauchern beschrieben wird, konnten Michaud et al. in einer nachträglichen Analyse einer randomisierten Studie kein erhöhtes Risiko durch Arsen im Trinkwasser feststellen [84], [85]. In einem systematischen Review von 2014 wurde die Datenlage zu Arsen im Trinkwasser als Risikofaktor für das Harnblasen- und Nierenzellkarzinom aufgearbeitet. Letztlich wurden 8 ökologisch-epidemiologische Studien, 4 Fall-Kontroll-Studien sowie 3 Kohortenstudien für eine Metaanalyse herangezogen. Die Ergebnisse legen eine Assoziation von anorganischem Arsen im Trinkwasser und Harnblasenkarzinom-Inzidenz und -Mortalität nahe. Problematisch ist, dass fast alle Studien aus Regionen mit extrem hoher Arsenbelastung des Trinkwassers stammen. Die Übertragbarkeit auf Belastungen im niedrigen Konzentrationsbereich ist unklar. Weiterhin ist die Qualität und statistische Methodik der Auswertung relevanter Einflussgrößen (insbesondere des Rauchens) in den ausgewerteten Studien sehr heterogen [86].

Kaffee-, Tee- und Softdrinkkonsum (als Noxe)

Auch hier ist die Datenlage widersprüchlich. Es existieren Fall-Kontroll-Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem exzessiven Konsum bestimmter Getränke nahelegen. Hingegen konnten andere Arbeiten diese Assoziation nicht bestätigen [49], [87], [88], [89], [90].

Konsum von rotem und prozessiertem Fleisch

Bei insgesamt schlechter Studienqualität besteht hier eine gewisse Konsistenz bezüglich eines erhöhten Blasenkarzinomrisikos [91], [92], [93]. Für eine Empfehlung zu einer Ernährungsmodifikation ist die Evidenzlage unzureichend.

3.3.1.2 Aktive Prävention durch Diätmodifikationen oder Nahrungsergänzungsmittel (Antioxidantien, Selen, Vitaminpräparate)

Prävention durch Konsum vegetabiler Lebensmittel und aktive Ernährungsumstellung:

Auch wenn hier prospektive Kohortenstudien und Fallkontrollstudien mit verhältnismäßig großen Patientenzahlen vorliegen, könnten die Ergebnisse nicht widersprüchlicher sein. Während manche Arbeiten eine Risikoreduktion durch gesteigerten Gemüse-, Obst- oder Olivenölkonsum attestieren, sehen andere Autoren keinen Zusammenhang [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101]. Eine wichtige Information liefert die Arbeit von Talaska et al., die zeigt, dass diätetische Umstellungen nicht den schadhaften Effekt des Rauchens kompensieren können [98].

Prävention durch Supplementierung von Antioxidantien (incl. Grünem Tee) und anderen Nahrungsergänzungsmitteln.

Die Datenlage aus den verfügbaren Fall-Kontroll- und Kohortenstudien lässt keine Empfehlung zur Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (Micronutrients) zu. Böhm et al konnten in einem systematischen Cochrane Review für verschiedene Tumorentitäten keinen positiven Effekt von grünem Tee nachweisen, auch nicht für das Harnblasenkarzinom. Im Literaturverzeichnis sind die wichtigsten Arbeiten zu diesem Themenkomplex zusammengestellt [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109], [110], [111], [112], [113], [114], [115], [116]. Eine skandinavische Studie vergleicht die langjährige Gabe (5-8 Jahre) von alpha-Tocopherol und ß-Carotin vs. Placebo an einer sehr großen Kohorte. In dieser Studie konnte kein Effekt auf die Inzidenz und Mortalität verschiedener Tumorentitäten des Harntrakts, darunter auch des Harnblasenkarzinoms nachgewiesen werden [116].

3.4 Früherkennung und Screening

3.4.1 Früherkennung und Screening des Harnblasenkarzinoms anhand diagnostischer Marker

3.13	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Es kann kein diagnostischer Marker zum Screening auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms oder zur systematischen Früherkennung des Harnblasenkarzinoms in der Gesamtbevölkerung oder in Risikopopulationen empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

3.14	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Bei Hochrisikokollektiven (Raucher, berufsbedingte Risikogruppen) kann durch Urinuntersuchungen auf Mikrohämaturie ein Harnblasenkarzinom früher erkannt werden, als bei bereits symptomatischen Patienten.	
	Konsens	

3.15	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Die Anwendung kommerziell verfügbarer Blut- und Urintests zur Früherkennung und zum Screening für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms außerhalb von Studien soll nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

3.16	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Eine wiederholt gesicherte asymptomatische Mikrohämaturie sollte eine urologische Evaluation nach sich ziehen.	
	Konsens	

Zum Hintergrund siehe die folgenden Unterkapitel.

3.4.1.1 Mikrohämaturie

Es liegen keine prospektiv, randomisierten Studien vor, die in einer definierten, asymptomatischen Population screening vs. non-screening Maßnahmen hinsichtlich wichtiger Endpunkte verglichen haben. Diese Endpunkte müßten für die Beurteilung eines Screening-Programmes sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das

Gesamtüberleben beinhalten. Zudem sollten in diesen Untersuchungen auch ökonomische Gesichtspunkte berücksichtigt werden.

Die AUA-Leitlinie 2012 zu Diagnose, Evaluation und Nachsorge der asymptomatischen Mikrohämaturie bei Erwachsenen konnte insgesamt 17 Studien zum Thema Screening auf asymptomatische Mikrohämaturie identifizieren. Bei diesen konnte im Mittel eine Blasenkarzinom-Detektionsrate von 2,6% erzielt werden, allerdings mit einer Schwankungsbreite von 0-25,8% je nach Wiederholungsrate des Tests und dem Vorhandensein von Risikofaktoren [117]. Die Heterogenität der getesteten Patientenpopulationen lässt keine einheitliche Empfehlung zu. Problematisch ist auch, dass sich praktisch alle Studien mit nennenswerter Fallzahl lediglich mit der Detektionsrate, und nicht mit dem Effekt eines Screening-Programms auf onkologische Endpunkte befassen. Die AUA-Leitlinie empfiehlt jedoch, dass bei Patienten mit wiederholt auftretender, asymptomatischer Mikrohämaturie ohne benigne Ursache eine urologische Diagnostik durchgeführt wird.

In einer großen, prospektiven Kohortenstudie mit mittlerweile mehr als 10 Jahren Nachsorge wurden 1989-1992 mehr als 1.500 asymptomatische Patienten über 50 Jahre in ein Screening-Protokoll (Urin-Stix) auf Mikrohämaturie eingebracht und mit über 500 Blasenkarzinom-Patienten eines lokalen Tumorregisters verglichen [118]. Es konnte gezeigt werden, dass bei gescreenten Patienten weniger oft invasive oder fortgeschrittene Stadien diagnostiziert wurden, was sich nach 14 jähriger Nachsorgezeit letztlich auch in eine geringere, krankheitsspezifische Mortalität umsetzte. Einschränkend ist zu erwähnen, dass etwa 20% der gescreenten Patienten eine Mikrohämaturie aufwiesen und weiter abgeklärt wurden, jedoch die Detektionsrate eines Harnblasenkarzinoms bei nur etwa 1% der gescreenten Population lag. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass es wahrscheinlich möglich ist, durch Screening das Harnblasenkarzinom in früheren und besser behandelbaren Stadien zu diagnostizieren, als bei symptomatischen Patienten.

Britton et al. beschrieben bereits 1992 eine populationsbasierte Screening-Kohorte von 2356 Patienten. Während bei 20% eine Mikrohämaturie im Urinstreifen-Test gefunden wurde, konnte letztlich nur bei weniger als 1% ein Blasentumor nachgewiesen werden [119]. Die Zahlen dieser Studie illustrieren nur als ein Beispiel die schlechte Spezifität der asymptomatischen Mikrohämaturie. Trotz vermutlich guter Sensitivität der asymptomatischen Mikrohämaturie ist die Detektionsrate in der Gesamtbevölkerung zu gering, um ein Screening auf asymptomatische Mikrohämaturie im unselektierten Patientengut zu rechtfertigen.

Kohortenstudien kleiner Fallzahl, sprechen dafür, dass insbesondere bei Hochrisikopatienten (z.B. starke Raucher) durch Screening mit verschiedenen, urinbasierten Biomarkern (Mikrohämaturie, BTA, Urovysion-FISH, Immunozyt, Zytokeratine) ein höherer Anteil an Blasenkarzinomen detektiert werden kann [120]. Dies führte zur Initiierung verschiedener, prospektiver, kontrollierter Studien, deren Ergebnisse jedoch nach Kenntnis der Autoren noch nicht vorliegen.

3.4.1.2 Urinzytologie

Die Urinzytologie verfügt über eine hohe Spezifität in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms (90-100%), und bei schlecht differenzierten Tumoren auch über eine akzeptable Sensitivität. Problematisch ist die schlechte Sensitivität bei gut und mittelgradig differenzierten Blasentumoren. Turco et al. kamen in einer Studie mit fast 3000 eingeschlossenen Patienten auf eine Sensitivität von 20% (Differenzierungsgrad

G1) bis 50% (Differnzierungsgrad G3) [121]. Allerdings bleibt in dieser Studie unklar, ob es sich tatsächlich um asymptomatische Patienten handelte, die in die Studie eingeschlossen wurden.

Die sich daraus ergebende unzureichende Vorhersagegenauigkeit, insbesondere bei hochdifferenzierten Tumoren, die einen Großteil der Befunde bei Erstdiagnose ausmachen, und der Mangel an prospektiven, kontrollierten Studien, die die Urinzytologie im Rahmen eines Screening-Protokolls als Trigger für eine weitere Evaluation verwendet haben, lassen eine Beurteilung der Urinzytologie für das Screening eines asymptomatischen Patientenkollektivs nicht zu. Aus den genannten Gründen wird ein Screening-Programm für die Gesamtbevölkerung oder auch für bestimmte Risikogruppen mittels Urinzytologie sowohl in der aktuellen EAU-Leitlinie, die ICUD-EAU consultation on bladder cancer 2012 und die USPSTF-Stellungnahme „Screening of adults for bladder cancer“ 2010 nicht befürwortet [122], [123], [124].

3.4.1.3 Zytokeratine

Es existieren zahlreiche Studien, die die Wertigkeit eines Zytokeratinnachweises (CK20, CYFRA 21-1) im Urin auf Protein- oder mRNA-Ebene untersuchten. Die Zytokeratinexpression ist bei Patienten mit nachgewiesenem Urothelkarzinom der Harnblase im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht [125], [126]. Die Sensitivität ist anderen molekularen Markern jedoch häufig unterlegen, die Spezifität meist schlechter als die der Urinzytologie [127], [128], [129].

Daten, die den Zytokeratinnachweis im Urin in prospektiv kontrollierten Studien vor dem Hintergrund des Screenings eines asymptomatischen Patientenkollektivs oder der systematischen Früherkennung in der Gesamtbevölkerung oder bei Risikogruppen untersuchen, sind den Autoren dieser Leitlinie nicht bekannt. Die bisher publizierten Daten, die die Sensitivität und Spezifität beurteilen, wurden an symptomatischen Patienten, oder Patienten mit bekanntem Harnblasenkarzinom erhoben.

Weder die aktuellen Leitlinien der European Association of Urology, noch die Empfehlungen der United States Preventive Services Task Force messen der Zytokeratinexpression eine Bedeutung für Screening und Früherkennung des Harnblasenkarzinoms bei [122], [124].

3.4.1.4 Nukleäres Matrix Protein 22 (NMP22)

Das Proteinlevel von NMP22 im Urin ist bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms deutlich erhöht, wird jedoch auch durch bestehende inflammatorische Erkrankungen oder Hämaturie beeinflusst [130]. Die Wertigkeit des molekularen Markers NMP22 für das Screening und die frühe Diagnostik eines Urothelkarzinoms der Harnblase ist gut dokumentiert und liegt bei einer Sensitivität von 54-100% sowie einer Spezifität von 28-90%. Der Test ist von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) für das Screening und Diagnose des Urothelkarzinoms zugelassen [131], [132], [133], [134], [135]. In einer Screening-Studie in den Niederlanden wurden Männer zwischen 50 und 75 Jahren über das Einwohnermeldeamt eingeladen. An den 1747 Teilnehmern wurde bei Vorliegen einer Hämaturie (Dipstick) ein sequentielles Protokoll durchgeführt, zu dem mehrere molekulare Tests mit NMP22, FGFR3, DNA-Methylierung und Mikrosatellitenanalyse gehörten. Bei einem positiven Testbefund wurde eine Zystoskopie durchgeführt. Mit diesem Screening-Programm wurden 4 von 5 Patienten mit einem Blasenkarzinom detektiert. Die Sensitivität von NMP22 lag bei 25% und die Spezifität bei 96,6. Generell kam die Studie zu dem Schluss, das mit diesem Protokoll zwar weniger Zystoskopien durchgeführt werden mussten, auf Grund der geringen Anzahl neu

diagnostizierter Blasenkarzinome der finanzielle Aufwand jedoch nicht gerechtfertigt ist [136]. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kam auch eine Studie an Probanden, die zwar keine Symptome aufwiesen, jedoch zu einer Hochrisikogruppe gehörten (Raucher, beruflich Risikofaktoren ausgesetzt) [135]. In der deutschen UroScreen Studie mit 1609 Arbeitern der Chemieindustrie, die einer Exposition von karzinogenen aromatischen Aminen ausgesetzt waren, wurde der NMP22 Test (Sensitivität 97%, Spezifität 29%) nur als ein möglicher zusätzlicher Test zu der Urinzytologie empfohlen. In Kombination mit dem UroVysion-Test wurde gegenüber der Zytologie zwar eine höhere Sensitivität erreicht (Sensitivität: 66,7% vs. 44,4%, Spezifität: 94,5% vs. 98,5%), jedoch kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die erhöhte Sensitivität gemessen an den wenigen zusätzlich detektierten Karzinompatienten die hohen Kosten und auch die falsch positiven Ergebnisse des NMP22 Tests nicht rechtfertigen [133], [132] . Eine weitere Studie verglich die Kombination von NMP22 mit der Zytologie, FISH-Diagnostik und der Immunzytologie (uCyt) in einer Kohorte von 808 Patienten mit einem Verdacht auf ein Blasenkarzinom [137]. Dabei konnte gezeigt werden, das vor allem die Kombination aller Tests eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität gegenüber einer alleinigen Urinzytologie aufweist (75/65 vs 91/24). In anderen Studien war die Kombination von NMP22 mit anderen molekularen Tests oder einer Zytologie mit einer erhöhten Sensitivität zu Lasten einer geringeren Spezifität verbunden [133], [138], [139]. Als Fazit kann festgehalten werden, das auf Grund der geringen Spezifität oder den hohen Kosten pro zusätzlich detektiertem Fall die Anwendung des NMP22 Tests in der Literatur auch in Kombination mit weiteren molekularen Testverfahren nicht für das Screening und die Früherkennung empfohlen werden kann.

3.4.1.5 Floureszenz-in-situ Hybridisierung (FISH)

Der FISH Test (UroVysion) detektiert das Vorliegen von Aneuploidien der Chromosomen 3, 7 und 17 sowie Veränderungen an Chromosom 9p21 [130], [140]. Der Test ist von der Federal Drug and Food Administration (FDA) für Patienten zugelassen, bei denen der Verdacht auf Vorliegen eines Blasenkarzinoms besteht. Die Sensitivität liegt bei 75% und die Spezifität bei 65-96%. Generell sollten bei diesem Test eine Mindestzahl von 25 suspekten Zellen aus dem Urin gewonnen werden, um diesen Test durchzuführen [133], [141], [142]. In Screening-Studien wird eine ähnliche Detektionsrate wie mit der Zytologie erreicht, bei allerdings deutlich höheren Kosten [133], [141], [142]. Es konnte jedoch gezeigt werden, das der Urovysion Test bei einer nicht eindeutigen Zytologie eine zusätzliche Sicherheit hinsichtlich des Vorliegens eines Blasenkarzinoms liefern könnte [143]. Gegen die Anwendung dieses Tests für das Screening spricht die geringe Anzahl an detektierten Blasenkarzinomen in den durchgeführten Studien [133], [144].

3.4.1.6 Blasentumor Assoziiertes Antigen (BTA)

Das Blasentumor Assoziierte Antigen ist in Urothelkarzinomen häufig erhöht und kann mit zwei etablierten Testverfahren im Urin nachgewiesen werden (BTA stat und BTA TRAK). Diese Tests sind von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Nachsorge in Kombination mit einer Zystoskopie zugelassen [130], [145], [146]. [130]. Der BTA Nachweis wird jedoch stark durch das Auftreten einer Hämaturie, aber auch durch Inflammationen oder Infektionen beeinflusst, wodurch ein Einsatz für die Früherkennung oder ein Screening nicht sinnvoll ist [130], [147].

3.4.1.7 Immunocyt /uCyt+

Der ImmunoCyt/uCyt+ Test wurde entwickelt, um die Ergebnisse einer Zytologie mittels eines biochemischen Nachweises von Muzin-Glykoproteinen und dem Karzinoembryonalen Antigen (CEA) zu verbessern [130]. Von der FDA wurde der Test für die Nachsorge von Blasenkarzinomen in Verbindung mit einer Zytologie und Zystoskopie freigegeben. In Kombination mit der Zytologie liegt die Sensitivität bei 81-89%, die Spezifität bei 61-78% [130]. Vor allem bei der Detektion von niedrig-gradigen Tumoren und dem Carcinoma in situ (CIS) verbessert der Test die Aussage der Zytologie [130]. Ein wesentlicher Vorteil des Tests ist eine geringere Abhängigkeit von der Hämaturie oder inflammatorischen Einflüssen im Vergleich zu anderen molekularen Tests. Nachteile des Tests sind die untersucherabhängige Bewertung durch einen Zytopathologen, die Asservation und Lebenszeit der verwendeten Zellproben sowie die Notwendigkeit, mindestens 500 Zellen pro Probe zu erhalten. Für das Screening und die frühe Diagnostik ist die Datenlage nicht gut genug belegt, um eine Empfehlung auszusprechen [148], [149].

4 Tumorklassifikation

4.1 Einteilung und neue WHO-Klassifikation 2016

Die alte WHO-Klassifikation von 2004 zu den Tumoren des Uro-Genitalsystems wurde im Februar 2016 aktualisiert. In den folgenden Übersichten wird die aktuelle WHO-Klassifikation von 2016 vorgestellt [150].

Tabelle 13: WHO-Klassifikation – Tumoren des Urothels

Tumorart	ICD-Schlüssel
Invasives Urothelkarzinom	
Nested, einschließlich großzellig nested Mikrozystisch	8120/3
Mikropapillär	8131/3
Lymphoepitheliom-artig	8082/3
Plasmazytoid / Siegelringzellig / Diffus Sakromatoid	8122/3
Riesenzellig	8031/3
Gering differenziert Lipid-reich Klarzellig	8020/3
Nicht-invasive urotheliale Läsionen	
Urotheliales Carcinoma in situ	8120/2
Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig (low grade)	8130/2
Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (high grade)	8130/2
Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential	8130/1
Urotheliales Papillom	8120/0
Invertiertes urotheliales Papillom Urotheliale Proliferation mit unklarem malignem Potential	8121/0

Tabelle 14: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase

Klassifikation	Tumor
T	**Primärtumor**
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äussere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
N	**Regionäre Lymphknoten**
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem solitären Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-,externe iliacale oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-,externe iliacale oder präsakrale Lymphknoten)

Klassifikation	Tumor		
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis		
M	**Fernmetastasen**		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1a	Metastasen in nichtregionären Lymphknoten		
M1b	Andere Fernmetastasen		
	Stadien-Einteilung		
Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

4.2 Molekulare und immunhistochemische Prognoseparameter bei der Diagnostik des nicht-muskelinvasiven und invasiven Urothelkarzinoms der Harnblase

4.2.1 Einsatz der Immunhistochemie zum Beleg einer urothelialen Differenzierung in unklaren Fällen (Metastasen bzw. untypische Morphologie eines fraglichen Urothelkarzinoms)

4.1	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Um eine Diagnosestellung bei untypischer Primärtumordifferenzierung zu ermöglichen, kann eine immunhistochemische Untersuchung durch eine Auswahl aus folgenden Markern erfolgen: GATA3, p63, CK7, CK20, CK5/6, S100P, Uroplakin III, Synaptophysin, Chromogranin, CDX2, PSA.	
	Starker Konsens	

4.2	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Um eine urotheliale Differenzierung bei Metastasen nachzuweisen, kann eine immunhistochemische Untersuchung durch eine Auswahl aus folgenden Markern erfolgen: GATA3, p63, p40, CK20, CK5/6, S100P, Uroplakin III	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Sicherung einer urothelialen Differenzierung ist für die weitere Therapieplanung erforderlich. Insbesondere die Abgrenzung einer Metastase eines anderen Primarius von einer abberranten Differenzierung eines urothelialen Tumors ist bedeutsam.

GATA3
wurde 2007 erstmals als Marker einer urothelialen Differenzierung beschrieben und ist seitdem mehrfach bestätigt worden [151]. Eine GATA3 Expression findet sich in bis zu 86% der Urothelkarzinome. Allerdings findet sich auch eine GATA3-Expression bei nicht-urothelialen Tumoren. z.B. dem Mammakarzinom, so dass ein Einsatz im Panel mit anderen Markern erforderlich sein kann [152], [153], [154].

P63
ist als Marker von Basalzellen, Plattenepithelien aber auch transitionalem Epithel ein fester Bestandteil immunhistochemischer Panels. Seine Positivitätsraten im Urothelkarzinom liegen zwischen 80-90% [155], [156], [157]. Der neuere Marker p40 markiert die deltaN-Isoform des p63 und gilt im Lungenkarzinom als der gegenüber p63 überlegene Marker für eine plattenepitheliale Differenzierung [158]. Die Erfahrungen mit p40 im Urothelkarzinom sind noch begrenzt, die bisherigen Studien weisen aber auf eine Überlegenheit von p40 insbesondere bei high grade Urothelkarzinomen hin [159], [160].

CK7 und CK20
werden von Urothelkarzinomen häufig koexprimiert, allerdings finden sich beide Zytokeratine auch in einer Vielzahl anderer Tumoren, so dass diese beiden Marker alleine nicht spezifisch für ein Urothelkarzinom sind. Eine Ko-Expression wird auch in Karzinomen des Ovars, des Endometriums, des Colo-Rektums und des pankreato-biliären Systems gesehen [154], [161], [162], [163].

CK5/6
wird, wie p63 als Marker für Basalzellen, aber auch unreife Plattenepithelien und transitionales Epithel eingesetzt. Die Positivitätsrate im Urothelkarzinom wird mit 50-70% angegeben. Weitere CK5/6-positive Tumoren sind Plattenepithelkarzinome, Mesotheliome, basal-like Mammakarzinome sowie in geringerer Rate auch Adenokarzinome des Pankreas, der Lunge und des Ovars [155], [164].

S100P
findet sich in 75-100% der Urothelkarzinome, allerdings sind auch Adenokarzinome der Prostata (2-3%), des Pankreas, des Colo-Rektums und des Magens S100P-positiv [151], [165], [166].

Uroplakin III
gilt als spezifischer, aber leider wenig sensitiver Marker des Urothelkarzinoms, welcher gerade in wenig differenzierten Tumoren verloren geht, was seine Bedeutung gerade in fraglichen Läsionen sehr einschränkt [167].

Uroplakin II
ist neuerlich als sensitivere Alternative vorgeschlagen worden [168] und wird in aktuell laufenden Untersuchungen retrospektiv und prospektiv überprüft [160], [169], [170].

Zur Abgrenzung von nicht-urothelialen Tumoren wie z.B. eines Prostatakarzionom, eines Kolonkarzinoms oder neuroendokriner Tumoren sind weitere Marker von Nöten.

Synaptophysin und Chromogranin
sind spezifische Marker, um eine neuroendokrine Differenzierung zu kennzeichnen. Bei Adenokarzinomen kann CDX2 als intestinaler Marker hilfreich sein, ist jedoch auch in urothelialen Adenokarzinomen positiv. PSA und Prostein helfen in der Abgrenzung gegen ein Prostatakarzinom [154].

4.2.2 Abgrenzung reaktiver Atypie vom Carcinoma in situ urothelialer Schleimhaut

4.3	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Um eine reaktive Atypie des Urothels von neoplastischen Veränderungen (z. B. Dysplasie oder Carcinoma in situ) abzugrenzen, kann eine immunhistochemische Untersuchung mit CK20, Ki-67, p53, CK5/6 und CD44 erfolgen. Mindestens 3 Marker sollten parallel eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Rein morphologisch kann eine reaktive Urothelveränderung von neoplastischen Prozessen gerade im kleinen Biopsat ununterscheidbar sein. Hier wird durch den Einsatz immunistochemischer Marker unter Umständen eine zuverlässigere Einordnung möglich.

CK20 findet sich physiologischerweise allein in der Deckzelllage, wird jedoch auch von dysplastischem bzw. neoplastischem Urothel exprimiert. Eine CK20-Expression in atypischen Urothelien sowie in mehr als 2/3 der Schichtungsbreite des Urothels gelten als diagnostische Hinweise auf das Vorliegen eines neoplastischen Prozesses [153], [171], [172].

CD44 wird im normalen Urothel allein in der Basalzellschicht exprimiert, findet sich bei reaktiven Läsionen jedoch auch in höheren Schichtungslagen, wohingegen neoplastisches Urothel negativ ist (siehe CK20, Lit. [171]).

Das Tumorsuppressorgen **TP53** ist bei high grade Urothelkarzinomen oft mutiert, was zu einer Akkumulation des immunhistochemisch zu detektierenden p53 Proteins führt. Zu beachen ist, dass auch reaktive Läsionen eine prozentual gesteigerte, in der Intensität jedoch meist nur moderate p53-Expression besitzen können. High grade neoplastische Urothelien besitzen zumeist eine starke p53-Expression [171], [172], [173].

CK5/6 siehe Hintergrundinformationen des Kapitels 4.2.1

Ki-67 Eine ganz niedrige Ki67-Positivität insbesondere zusammen mit normaler urothelialer CK20 Expression schließt ein Carcinoma in situ aus. Eine reaktive Veränderung kann jedoch eine hohe Proliferationsfraktion zeigen, die die gesamte Höhe des Urothels betrifft. Hier hilft der Kontext der CK20-Färbung (sehr oft ganze Höhe des Urothels positiv) und auch der p53 Färbung (häufig starke nukleäre Positivität) in pleomorphen und vergrößerten Zellkernen, die Diagnose CIS zu erhärten [174].

4.2.3 Nachweis invasiver Einzelzellen

4.4	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Für den Nachweis invasiver Einzelzellen soll in Zweifelsfällen (kleine Biopsie, Artefakte) eine Immunhistochemie mit einem Panzytokeratin-Antikörper durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die morphologischen Kriterien einer Invasion können bei Vorliegen von entnahmebedingen (Kauter-) Artefakten oder einer starken Entzündung nur eingeschränkt beurteilbar sein. Durch eine Immunhistochemie (PAN-CK) kann durch den Nachweis invasiver Einzelzellen bzw. kleiner Zellverbände ein invasives Karzinom gesichert werden, auch wenn dies nie randomisiert in Studien überprüft wurde.

4.2.4 Nachweis einer Angioinvasion

4.5	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Für die Sicherung einer Angioinvasion bzw. zur Abgrenzung von Artefakten kann eine Immunhistochemie zur Darstellung von Endothelien mit CD34 oder CD31 und D2-40 durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die morphologischen Kriterien einer Veneninvasion (V-Klassifikation) oder insbesondere einer Lymphgefäßinvasion (L-Klassifiktion) können auch bei technisch gut gelungenen Biopsaten nur eingeschränkt beurteilbar sein. Insbesondere die sichere Zuordnung von Tumorzellen in Spalträumen kann schwierig sein. Durch eine Immunhistochemie kann durch Darstellung der Endothelien von Blut- (z.B. CD34, CD31) oder Lymphgefässen (z.B. D2-40) eine Zuordnung erleichtert, oder überhaupt erst möglich gemacht werden [175]. Randomisierte vergleichende Studien zu diesem Thema liegen allerdings nicht vor.

4.2.5 Differenzierung von Muskulatur im Biopsat

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Eine Zuordnung von im Biopsat erfassten Muskelfasern (M. propria- vs. M. mucosae-Anteile) kann durch eine vergleichende Immunhistochemie von Smoothelin und glattmuskulärem Aktin erleichtert werden.	
Level of Evidence **3**	[153], [176], [177]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die korrekte diagnostische Zuordnung glattmuskulärer Faserbündel (M. propria vs. M. mucosae) ist im Biosat mit Nachweis invasiver Tumoren unter Umständen staging-relevant (pT1 vs. pT2). In diesem Kontext sei nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Staging einer Biopsie im Rahmen einer Transurethralen Resektion im Harntrakt zwar Routine ist, aber ganz sicher einen anderen Stellenwert als das Staging an z.B. einem Zystektomiepräparat hat. Während die histopathologische Diagnose konsequent mit einem „p“ vor dem T für das Staging in allen Fällen versehen werden sollte [178], ist jede Diagnose an TUR-Material als eine Mindest-Diagnose zu verstehen, weil noch Resttumor im Gewebe verblieben sein könnte. Gerade deswegen ist die Identifikation von Muscularis propria hier wichtig. Zudem ist die Dokumentation der klinischen Situation für den Pathologen wertvoll. Die Muskularis propria und die Muscularis mucosae exprimieren beide glattmuskuläres Aktin, während Smoothelin vor allem in der M. propria und nicht, oder zumindest deutlich schwächer in der M. mucosae gefunden wird [176]. Die Spezifität zur korrekten Detektion der M. propria (im Vergleich zur M. mucosae) durch eine Smoothelinimmunhistochemie liegt (bei einer Sensitivität von jeweils 100%) je nach Ausmass der Positivität zwischen 36% (für jegliche Positivität) und 100% (bei starker Positivität) [179].

Die vergleichende Analyse beider Marker kann daher hilfreich sein. Allerdings ist zu beachten, dass bisher nur kleinere Serien untersucht wurden und auch eine hyperplastische Lamina muscularis mucosae eine kräftigere Expression von Smoothelin aufweisen kann [153], [177].

4.2.6 Molekulare Prognosemarker des Urothelkarzinoms

4.7	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Molekulare Tests sollen für die Therapieplanung des Urothelkarzinoms außerhalb von Studien nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.8	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Nur in Zweifelsfällen kann beim nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom zur Unterscheidung von low- und high-Grade eine Immunhistochemie mit CK 20, Ki67 und p53 erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Trotz des klinischen Bedarfes und der Vielzahl von Kandidatenmarkern gibt es gegenwärtig keine prognostischen oder prädiktiven Biomarker für das Urothelkarzinom, welche über die Parameter der Histologie (staging, grading) hinaus wesentliche Information tragen. Es gibt jedoch eine Reihe von Kandidaten, die in weiteren Studien untersucht werden (FGFR-3- Mutationen, Ki-67, p53, CK20, etc.) [143], [169]. Bei nichtinvasiven Urothelkarzinomen zeigt eine erhöhte Proliferation in der Ki67- Färbung, eine Überexpression von CK20 als Zeichen einer Dedifferenzierung und eine Überexpression von p53 als Zeichen einer Mutation ein höheres Rezidiv- und Progressionsrisiko an. Diese Marker wurden in zahlreichen retrospektiven Studien untersucht aber nicht prospektiv validiert.

Zu prognostischen Faktoren nach radikaler Zystektomie siehe Kapitel 7.1.2

4.3 Aufarbeitung des Zystektomiepräparats und des Lymphadektomiepräparats nach histomorphologischen Kriterien

4.3.1 Histomorphologie des Zystektomiepräparates

4.3.1.1 Schnellschnittindikation

4.9	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Schnellschnittdiagnosen des Ureter-/Urethraschnittrandes sollen nur bei hoher Schnittqualität und in Kenntnis der Vorbefunde / Vortherapie formuliert werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es sollte bedacht werden und ist weitgehend akzeptiert, dass Schnellschnitte am Zystektomiepräparat nur bei klinischen Konsequenzen durchgeführt werden [180]. Die Betonung der hohen Qualität der Schnellschnitte und der Vorbefunde spricht die Schwierigkeit an, am Schnellschnitt, der ein Gefrierschnitt ist, reaktive Veränderungen nicht überzubewerten. Eine gute Schnittqualität besteht in der Kombination eines ca. 5µm dicken Gefrierschnittes des schockgefrorenen Gewebes mit anschließender kontrastreicher Hämatoxylin-Eosinfärbung. Wenn kein Urothel einsehbar ist oder das Urothel vom Pathologen als atypisch beschrieben wird, sollten weitere Absetzungsränder vom Urologen entnommen werden, wenn der OP-Situs es zulässt [181]. Die Aussagen der Urologie vor und/oder während des Schnellschnitte müssen insbesondere vorangehende Katheterisierung und evtl. Steinleiden sowie die Information über wesentliche Tumorbefunde zusätzlich zum intraoperativen makroskopischen Aspekt beinhalten. In guter Kooperation von Urologie und Pathologie gelingen verlässliche Aussagen. Dieses Vorgehen ist klinische Routine. Studien zu diesem Vorgehen liegen nicht vor. Schnellschnittanalysen von Urethra und Ureteren werden nach Durchsicht der Literatur als mit hoher Sensitivität (bis zu 73,9%) [182] und Spezifität (bis zu 99,8%) für die Entdeckung von Malignität im Absetzungsrand von Zytektomiepräparaten gesehen [182]). Positive Schnittränder haben ein höheres Rezidivrisiko [182], [183]. Bei positiven Absetzungsrändern in Ureter und Urethra geht es inhaltlich meist um eine Feldkanzerisierung des Urothels, die mit der Multifokalität ein Hinweis auf ein höheres Rezidivrisiko ist. Hingegen scheint der routinemäßige Einsatz von Schnellschnitten bei Zystektomien keinen Einfluss auf das Krankheitsfreie – und Gesamt-Überleben zu haben, wie Reder und Mitarbeiter in einer Serie von 364 Fällen nochmals bestätigen konnten [184], [185]. Ein zusätzlicher Tumor der Urethra muss nach derzeitigem Wissensstand sorgfältig aufgearbeitet werden, um die Invasionstiefe und die Beziehung zur Prostata zu bestimmen [185], [186].

Passend zu der hier formulierten Äußerung ist der Befund von Gaya et al., der beschreibt, dass die positive Biopsie der Urethra - in einer Kohorte von 234 Patienten mit einem Drittel positiver Fälle - vor einer Zystektomie nicht ausreicht, um die Entscheidung Urethrektomie zusätzlich zur Zystektomie zu stellen Die Autoren weisen

auf den höheren prädiktiven Wert einer erneuten intraoperativen Biopsie für oder gegen die Entscheidung Urethrektomie hin [187].

4.3.1.2 Histologie des Zystektomiepräparates

4.10	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Eine histomorphologische Befundung des Zystektomiepräparates soll im Anschluß an eine Probenentnahme makroskopisch auffälliger Areale und mit adäquaten klinischen Angaben zum Präparat erfolgen. Die Definition von Tumortyp, Tumorgrading und Tumorstaging soll nach WHO- und UICC-Klassifikation formuliert werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Aufarbeitung von Gewebe einer Zystektomie ist in Deutschland für die Pathologen in gemeinsamer Arbeit von Berufsverband für Pathologie und Deutscher Gesellschaft für Pathologie unter Mitarbeit von erfahrenen Uropathologen als Anleitung verlegt worden [188]. Auch wenn dieser Text sehr viel Erfahrung zusammenfasst, gibt es kaum systematische Arbeiten, die die Wertigkeit des Vorgehens belegen [189], [190]. Ziel ist die adäquate Erfassung der WHO-Klassifikation mit diesem Vorgehen.

Die neue Klassifikation der WHO ist im Frühjahr 2016 in recht großem Abstand zur vorausgegangenen Edition aus dem Jahre 2004 erschienen [191], [192]. Es scheint sinnvoll zu betonen, dass die Klassifikationen Arbeitspapiere sind, die an den Stand des Wissens fortlaufend angepasst werden müssen, ohne laufende Studien durch Wechsel der Kategorien zu gefährden. Insbesondere wird hier in Analogie zu anderen Tumorentitäten molekulares Wissen mit histomorphologischen Wissen in Kontext gebracht. Darüber hinaus ist aufgrund einer unvermeidlichen Subjektivität eines Grading-Systems der wichtige Versuch einer besseren Standardisierung durch nur zwei histomorphologische Tumorgrade (low - und high grade) statt vorher drei Malignitätsgraden 2004 eingeführt und 2016 beibehalten worden [193], [192].

4.3.1.3 Histomorphologische Definition des Tumortyps

4.11	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Multiple Tumoren des Zystektomiepräparates sollen getrennt befundet werden.	
	Starker Konsens	

4.12	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	In Mischtumoren sollte der Prozentsatz der jeweiligen histologischen Subtypen genannt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Multifokalität von Harnblasentumoren kann klonal sein, aber auch genetisch und mikroskopisch unterschiedlichen Läsionen entsprechen, so dass sich das Verständnis der Tumorbiologie und der Progression von Tumoren durch die präzise Darstellung der Entitäten verbessert hat und weiter verbessern wird [194], [195]. Da sich die Tumortherapie durch das zunehmende Eingreifen in Tumorzellsignalwege entwickelt und diese z. B. in einem Adenokarzinom anders sind als in einem Plattenepithelkarzinom, lohnt es sich prospektiv andere als klasssische urotheliale Wuchsformen eines Tumors des Harntraktes in Art und Menge zu nennen [196]. Mischdifferenzierte Urothelkarzinome kommen im Rahmen der Dedifferenzierung eines fortgeschrittenen Tumors vor und sind bei diesen Tumoren bisher prognostisch nicht von reinen Urothelkarzinomen zu unterscheiden (z. B. [197]). Systematische ausreichend umfangreiche Analysen zu einzelnen Entitäten fehlen bei den Varianten des Urothelkarzinoms. Die bisher gut definierten Entitäten sind in der WHO-Klassifikation z.T. mit und z. T. noch ohne ICDO-Codierungen erfasst [191]. Nur durch die molekulare Untersuchung der morphologischen Entitäten werden wir gezielt neue Therapien empfehlen können wie der Review von Jordan und Iyer 2015 gut darstellt [198]. Das hohe Potential dieser Entwicklung rechtfertigt den diagnostischen Aufwand und die Kosten einer gründlichen Aufarbeitung. Die in Frage kommenden Medikamentengruppen für die gezielte Tumortherapie sind ungleich teurer.

4.3.1.4 Tumorgrading und -staging

4.13	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Bei invasiven Tumoren soll zusätzlich das dreistufige Gradingsystem (G1-3 entsprechend der WHO-Klassifikation von 1973) angegeben werden.	
	Starker Konsens	

4.14	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Der Wachstumstyp des invasiven Karzinoms (plump oder netzig infiltrativ) sollte ergänzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung der zusätzlichen Angabe der drei Tumorgrade nach der WHO Klassifikation 1973 resultiert insbesondere daraus, dass in der WHO Klassifikation 2004 die Aussage zum invasiven Urothelkarzinom hinsichtlich Grading nicht präzise vorliegt [191]. Unter der Annahme, dass man entsprechend WHO 2004 nur High Grade bei den invasiven Tumoren diagnostizieren kann, wurde auf die Wichtigkeit der prognostischen Unterscheidung zwischen G2- und G3-invasiven Urothelkarzinomen hingewiesen [199]. G1 invasive Tumoren gibt es nicht. Nachdem sich jedoch die grundsätzliche Einteilung low und high grade für die nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinome bewährt, wird in der WHO-Klassifikation 2016 das Prinzip der Low und High Grade Einteilung für nicht-muskelinvasive und invasive Urothelkarzinome weiterhin verwendet werden. Wesentliche Begründungen sind

1. die Reproduzierbarkeit des Gradings,
2. die gleichlautende Verwendung für die Diagnostik in der Urin-Zytologie [200].

Studien zum Vergleich von Low und High Grade invasiven Tumoren gibt es nicht, so dass die Weiterführung des 1973 Grading-Systems weiterhin sinnvoll scheint.

Der Begriff der G1-Tumoren wird gerne im Kontext mit der sogenannten Nested Variante des Urothelkarzinoms diskutiert, ist aber für diese Entität nicht zutreffend, da diese seltene Variante des Urothelkarzinoms einem hohen Malignitätsgrad entspricht. Die Zellanordnung dieses Wachstumsmusters kann von solide expansiv bis hin zu infiltrativen Nestern reichen, welche Brunnschen Zellnestern und nephrogenen Adenomen ähneln. Besonders in Gewebsproben mit limitiertem Volumen kann dies zu diagnostischen Schwierigkeiten führen und kann somit als blande Histologie fehlgedeutet werden. Die nestartige Variante des Urothelkarcinoms ist mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium assoziiert und zeigt Mutationen im HTERT-Promotor, einer häufigen Mutation des Urothelkarzinoms [201], [202], [203].

Ob das Invasionsmuster des urothelialen Tumors das Grading durch prognostische Aussagen unterstützt, wurde insbesondere bei pT1-Tumoren des Urothels überprüft. [204]. Es wurde festgestellt, dass das netzige Infiltrationsmuster mit schlechterer

Prognose (3,01-fach höheres Progressionsrisiko) als das plumpe Infiltrationsmuster einhergeht. Diese Beobachtung korreliert in der Regel mit einem Verlust an Differenzierung, so dass aus der Datenlage heraus die prospektive Unterscheidung des Infiltrationsmusters empfohlen wird. Diese Aussage gilt zusätzlich zu den Staging Richtlinien, die in der TNM Klassifikation erfasst sind [178], [190].

Fettgewebe gibt es auch in lumen-näheren Schichten der Harnblasenwand als dem subserösen Fettgewebe. Das Wissen darum ist wesentlich, um wirklich nur subseröses Fettgewebe als pT3 zu werten. Insbesondere ist kürzlich in einer unizentrischen retrospektiven Analyse darauf hingewiesen worden, dass 4,5 mm Tiefe der Fettgewebsinfiltration hinsichtlich des klinischen Verlaufes eine Unterteilung der pT3 Tumoren sinnvoll scheinen lassen, da sich die 5 Jahresüberlebensrate bei einer Fettgewebsinfiltration von mehr als 4,5 mm signifikant verschlechtert (p = 0,02) [205]. Anders ist es im Divertikel der Harnblase, einer Ausstülpung der Wand, deren Prävalenz mit 1 -10 % beschrieben wird [206]. Hier ist die Muscularis propria dünn oder fehlend, die Muskularis mucosae am Divertikelrand hypertroph. Es ist nicht klar, ob die Wertigkeit der Fettgewebsinfiltration sicher eine pT3-Kategorie ist. Die Diagnose pT2 sollte wegen fehlender Muscularis propria hier nicht gestellt werden.

4.3.2 Histomorphologie des Lymphadenektomiepräparates

4.3.2.1 Standardaufarbeitung von Lymphknoten in der Histologie

4.15	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Alle Lymphknoten, die makroskopisch identifiziert werden können, sollen für die Histologie mindestens halbiert in einer Kapsel vorliegen, wenn es die Größe des Lymphknotens erlaubt.	
	Starker Konsens	

4.16	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Im Befund sollen die Lokalisation (klinische Angabe), die Zahl der insgesamt histologisch nachgewiesenen Lymphknoten, die Zahl der befallenen Lymphknoten, die maximale Metastasengröße und Kapsel-überschreitendes Wachstum genannt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 4.15

Zur Untersuchung der Lymphknoten sollten diese getrennt nach Entnahmestationen einzeln und je nach Dicke im Ganzen, halbiert oder lamelliert eingebettet werden. Zur pN-Klassifikation nach UICC 2012 ist eine Untersuchung von mindestens acht Lymphknoten notwendig. Die Größe einer Lymphknotenmetastase sowie ein kapselüberschreitendes Wachstum sollten dokumentiert werden [188]. Die Zahl der Lymphknoten soll aus dem histologischen Bild in Korrelation mit der makroskopischen Beschreibung definiert werden, da Lymphknoten nicht immer eindeutig makroskopisch erkannt werden.

Hintergrund zu 4.16

Einerseits ist die lymphogene Metastasierung immer noch nur begrenzt für die einzelnen Organe wirklich verstanden, andererseits gibt es zu wenig Studien mit einheitlichen Lymphadenektomieprotokollen [207]. Darüber hinaus ist die Definition einer lokalen oder fernen Lymphknotenmetastase immer noch Gegenstand der Diskussion [208]. Die einheitliche Handhabung und Befundung durch die Pathologie ist eine wichtige Grundlage, um einerseits retrospektive klinische Studien zu ermöglichen und auch eine Korrelation zur immer besser werdenden Bildgebung zu ermöglichen [188]. Eine laufende prospektive Studie mit abgeschlossener Rekrutierung zur Beurteilung einer extendierten versus limitierten Lymphadenektomie enthält die oben genannten histomorphologischen Parameter und soll mehr Klarheit über die Rolle und Notwendigkeit der Lymphadenektomie und die damit verbundenen diagnostischen und prognostischen Aussagen bringen (Prüfplancode AUO AB 25/02-LEA).

4.4 Histopathologische Minimalanforderungen für das Biobanking

4.17	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Wenn Anschluss an eine Biobank als wesentliches Element moderner Forschung besteht, sollen unter Berücksichtigung lokaler ethischer/medizinrechtlicher Auflagen Gewebeproben gesammelt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Biobanken oder auch Biorepositories genannt sollen die Forschung durch einheitliche hochwertige Materialasservierung und Verbindung zu klinischen Arbeiten unterstützen. Eine nationale Bemühung ist seit mehr als 5 Jahren in Gang, die unter anderem von Seiten des Nationalen Krebsplanes aber auch vom BMBF und anderen unterstützt wird. Die TMF als Dachverband der medizinischen Verbundforschung ist ein wichtiger Förderer der Entwicklung von Biobanken. Empfehlenswert sind einige wesentliche Links und Literaturstellen, in denen Qualitätskriterien und existierende rechtliche Auflagen genannt werden (s.u.).

In der Arbeit einer Biobank ist es sinnvoll, Normal- und Tumorgewebe zu asservieren und die Qualität des Materials durch einen Referenzschnitt zum Zeitpunkt der Entnahme und/oder zum Zeitpunkt der Verwendung zu überprüfen. Weitere Grundanforderungen an die Qualität sollen in Standard Operating Procedures festgehalten werden [209]. Diese betreffen die Datenerfassung von der Probenentnahme, dem Transport der Probe und die Weiterverarbeitung, meist als Kryomaterial. Da der Wert der Präparate in einer Verbindung zu den klinischen Daten liegt, werden die Gewebsproben pseudonymisiert.

4.5 Vergleich von Paraffinhistologie des Zystektomiepräparates zur Schnellschnittdiagnostik der Absetzungsränder von Urethra und Ureter in Bezug auf die Diagnosesicherheit

Hintergrund

Urothelkarzinome der Harnblase sind mehrheitlich multifokal und können gleichzeitig Urethra und Ureter im Sinne einer Feldkanzerisierung betreffen. Daher ist eine Einschätzung zur Ausdehnung in Richtung Ureteren und Urethra unbedingt notwendig. Dies trifft besonders für das Carcinoma in situ (CIS) zu. Die Frage, ob eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung an Gefrierschnitten im Vergleich zur Paraffinhistologie zur endgültigen Beurteilung ausreichend ist oder nicht, ist strittig. Einige wesentliche Literaturbeispiele sind unten angeführt, um diese Situation zu verdeutlichen. Vorab sei erwähnt, dass diese unklare Situation durch zwei Sachverhalte plausibel wird. Zum einen ist die Prognose des Urothelkarzinoms von weiteren morphologischen Faktoren wie begleitendem CIS, Multifokalität und Größe der papillären Tumoren abhängig [210]. Zum anderen hängt die Qualität der Aussagen im Schnellschnitt

vom Nachweis gut erhaltenen Urothels ab, so dass Letzteres als Minimalvoraussetzung für die Schnellschnittdiagnose notwendig und dann auch differenzierte Aussagen des Pathologen zulässt [180].

Die intraoperative Untersuchung der ureteralen Absetzung im Rahmen einer radikalen Zystektomie ergeht meist auf der Basis eines weniger als 3mm dicken Querschnitts. Das gesamte Präparat muss vorliegen und jede Art von Tumor in diesem Präparat ist mit einem positiven Schnittrand gleichzusetzten. Die Veränderungen im Urothel sind typisch und klar erkennbar. Es zeigen sich bei Carcinoma in situ irreguläre Zellkonturen, nukleäre Überlappungen, Verlust der Polarität und Mitosen. Sie sind somit klar von reaktiven Veränderungen zu differenzieren. Die Empfehlung in diesen Fällen ist immer eine weitere Exzision. Die Urethra weist oftmals plattenepitheliale Elemente auf, sodass hier die Differenzierung schwieriger sein kann, aber anhand der o.g. Kriterien problemlos möglich ist [211].

Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass ein Vorhandensein von CIS am ureteralen Absetzungsrand mit einem erhöhten Risiko für Rezidive im oberen Harntrakt assoziiert ist (2,3fach erhöhtes relatives Risiko) [212].

In zwei kürzlich veröffentlichten Studien lag die Sensitivität und Spezifität für CIS bei 74-75% und 98-99%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 94%, sodass eine Gesamtgenauigkeit von 98% resultiert [182], [213].

In der ersteren Studie wurden 425 Präparate untersucht, die multivariate Analyse zeigte eine hochsignifikante Korrelation zwischen Harnleiterrezidiv und positivem Absetzungsrand im Schnellschnitt [182]. Andererseits ist die Datenlage hinsichtlich einer sequenziellen Resektion, d. h. einer wiederholten Schnellschnittuntersuchung bei initial positivem Schnittrand zur Reduktion positiver Schnittränder überaus heterogen [182], [213], [214]. Die Konversion initial positiver Schnittränder in letztlich negative Befunde bei der Nachresektion gelang in 39% bzw. 41% [182], [213]. In einer weiteren Untersuchung lag die Rate sogar bei 82% [214]. Das Risiko eines Rezidivs im oberen Harntrakt war trotzdem um 4,4 fach höher als bei denjenigen mit einem inital negativen Absetzungsrand. Sequenzielle Nachresektionen können also das Riskiko für ein Rezidiv im oberen Harntrakt nicht gänzlich eliminieren, da wir vermutlich mit unterschiedlichem Ausmass an Feldkanzerisierung des Urothels in diesen Kohorten konfrontiert sind [214]. So werden auch Aussagen verständlich, dass ein negativer Schnittrand ein Rezidiv am residuellen Urothel nicht vollständig ausschließt [215]. Im Detail wurde in dieser monozentrischen Langzeitstudie eine Kohorte von 85 Frauen, die wegen Harnblasentumoren zystektomiert worden waren und negative ureterale und urethrale Resektionsrändern im Schnellschnitt aufwiesen, beobachtet. In 4,7% der Fälle (4 Frauen) waren durchschnittlich 56 Monate nach Operation Rezidive im Urothel beobachtet worden, die insbesondere die Frauen mit vorher bereits bekanntem multifokalem oder rezidiviertem Tumor betrafen. In der Untergruppe der Zystektomien wegen unifokalen oder nicht rezidivierten Tumoren (n=63) waren im gesamten Beobachtungszeitraum mit einem Mittelwert von 49,8 Monaten keine Rezidive beobachtet worden [215]. Diese Studie betont den biologischen Unterschied zwischen unifokalem Tumorwachstum und Feldkanzerisierung.

Der prädiktive Wert einer präoperativen Biopsie der prostatischen Harnröhre bzw. des Blasenhalses sind niedrig [216], [217]. Die Sensitivität und Spezifität lag nur bei 53% und 77% und der positive und negative prädiktive Wert nur bei 45% bzw. 77% [216]. Eine rezente Studie bestätigte erneut, dass der urethrale Absetzungsrand der stärkste unabhängige Risikofaktor für ein urethrales Rezidiv darstellt [218]. Dies unterstreicht,

die unbedingte Notwendigkeit eines negativen urethralen Schnittrandes. Eine Studie von Osman et al. nahm sich der Frage der Genauigkeit der Schnellschnittuntersuchung an [219]. Es wurden prospektiv 100 Patienten sowohl mit Gefrierschnitt als auch mit Paraffinhistologie bewertet. Alle mit positivem Schnellschnitt erhielten eine Urethrektomie. Die Sensitivität und Spezifität lag bei 33,3% und 98,8%. Der positive und negative prädiktive Wert lag bei 83,3 % und 89,4%. Der positive Schnellschnitt war die einzige Variable mit einer signifikanten Assoziation mit einem späteren urethralen Rezidiv. Die onkologische Entscheidung zum orthotopen Blasenersatz bei Frauen basiert ebenso alleine auf der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung. Präoperativer Blasenhalsbefall (etwa 22%) stellt keine explizite Kontraindikation dar, solange die Absetzung negativ ist [216]. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Urethra ist also als alleiniges Entscheidungskriterium für oder wider einer Urethrektomie akzeptiert. Da die Rate an urethralen Rezidiven also mit dem Schnellschnitt korreliert und ein urethrales Rezidiv mit einem verminderten Gesamtüberleben einhergeht, ist von einem Einfluss auf das Gesamt-Überleben auszugehen.

Zusammenfassend kann der positive urethrale und ureterale Schnittrand im Schnellschnitt nach bisheriger Datenlage eine Grundlage für eine aggressivere Therapie aufgrund eines zusätzlichen Hinweises auf eine panurotheliale Erkrankung sein. Die Bilanz zu den bisherigen Veröffentlichungen zeigt die Notwendigkeit einer sehr gründlichen Dokumentation von morphologischen und klinischen Risikofaktoren, um die Wertigkeit der Absetzungsränder objektiv auch im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben zu dokumentieren.

5 Diagnostik und Stadieneinteilung

5.1 Einführung

5.1	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Zu den klinischen Zeichen und Befunden, die den Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinom begründen, gehören: • Mikrohämaturie • schmerzlose Makrohämaturie • positive Urinzytologie • unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie, Drangsymptomatik oder Dysurie • Zufallsbefund einer Blasenwandverdickung bzw. Raumforderung der Harnblase im Rahmen eines CT/MRT des Abdomen/Becken	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Makrohämaturie ist das führende Symptom von Patienten mit einem Harnblasenkarzinom. Der Anteil von Patienten mit einem Harnblasenkarzinom, die eine Makrohämaturie aufweisen liegt je nach Publikation zwischen 68%-97,5% [220], [221], [222]. Im Gegensatz dazu liegt bei allen Patienten mit einer Makrohämaturie in 11,3%-22% ein Malignom der ableitenden Harnwege vor [222], [223], [224], [225]. Der positive prädiktive Wert (PPV), dass ein Harnblasenkarzinom bei vorhandener Makrohämaturie vorliegt, wird je nach Studie zwischen 2,6%-8,3% beschrieben [226], [227], [228]. Dabei liegt der PPV bei Männern mit 8,0% höher als bei Frauen mit 3,7% [228].

Im Vergleich zur Makrohämaturie liegt bei 10-15% der Patienten mit einer asymptomatischen Mikrohämaturie ein Malignom der Harnblase oder der ableitenden Harnwege vor [229], [230], [231].

Die Rolle der Urinzytologie in der initialen Evaluation der Hämaturie ist bisher kontrovers. So schlagen die American Urological Association/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine, and Urogenital Reconstruction Richtlinien für die Mikrohämaturie die Zytologie nicht als initiale Evaluation der Mikrohämaturie vor. Sie stellen diese als optional für die Fälle mit persistierender Mikrohämaturie bei Harndrangsymtomatik nach Feststellung negativer Risikofaktoren für ein Carcinoma in situ (CIS) dar [232]. Vor allem Patienten mit einem Carcinoma in situ weisen eine Mikrohämaturie und häufig auch eine positive Urinzytologie auf [233], [228].

Irritative Symptome (Pollakisurie, Drangsymptomatik oder Dysurie) treten bei 20%-25% der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom auf. Ursache der Beschwerden ist in ca. 40% der Fälle eine begleitende Harnwegsinfektion [225], [229]. Darüber hinaus sind als Ursache der Symptomatik eine Reduktion der Blasenkapazität, eine Blasenhalsobstruktion durch lokales Tumorwachstum, tumorbedingte Schmerzen, Tumornekrose mit begleitender unspezifischer Entzündung oder ein Carcinoma in situ möglich [234].

In einer großen matched-pair Analyse von Patienten in allgemeinmedizinischen Praxen in England konnten Makrohämaturie, Dysurie und eine Harnwegsinfektion als wichtigste statistisch unabhängige Symptome identifiziert werden, die mit einem Harnblasenkarzinom assoziiert sind [226]. Weitere unspezifische Symptome beinhalten eine Leukozytose, abdominelle Beschwerden, Obstipation, erhöhte Entzündungsparameter sowie ein erhöhtes Serum-Kreatinin.

Durch die Einführung des internationalen Systems für die Urindiagnostik (The Paris System of Reporting Diagnosis) 2016 hat die Urindiagnostik den Schwerpunkt der klinisch relevanten High-Grade-Diagnostik bekommen und gehört somit nicht mehr zu den klassischen Zeichen eines frühen Verdachtes. Diese Aussage wird durch die Dokumentation der Daten in der rezenten 2. Auflage dieses Klassifikationssystems bestätigt [235].

5.2 Qualitätskriterien der Urinzytologie

Urinproben sollen frisch verarbeitet werden und möglichst zellreich sein. Die Zellausbeute kann durch Gewinnung von Spülurin (bei der Zystoskopie, per Einmalkatheter) verbessert werden. Zellanreichernde Verarbeitung durch Zentrifugation und Ausstrich des Sedimentes ist erforderlich. Verschiedene Färbemethoden (Papanicolaou, Giemsa, May-Grünwald) sind möglich und gleichwertig. Schnellfärbemethoden (z.B. Methylenblau) können ebenfalls angewandt werden, sind qualitativ jedoch schlechter [236].

Die Qualität der Urinzytologie kann durch Dünnschichtpräparation und die Verwendung von besonderen Sammel- und Konservierungsflüssigkeiten erheblich verbessert werden (Cytolyt™/Preservcyt™) [Raisi, O et al. 2012]. Peptidbeschichtete Objektträger wurden entwickelt, die spezifisch Urothelzellen binden, um die diagnostische Ausbeute der Urinzytologie zu verbessern [237].

Verfälschungen der Urinzytologie ergeben sich bei Harnwegsinfektionen, nach kürzlich erfolgter transurethraler Resektion, bei Verwendung hypoosmolarer Spüllösungen und der Gabe von Kontrastmitteln im Harntrakt. Falsch-positive Befunde treten auf bei Harnwegsinfekten, nach intravesikaler Instillationsbehandlung und bei Urolithiasis. Falsch-negative Befunde treten bei kleinen und gut differenzierten Urothelkarzinomen auf sowie bei sehr zellarmen Präparaten [238].

Die Sensitivität der Urinzytologie ist untersucherabhängig. Rübben et al berichteten 1979 über 1122 urinzytologische Diagnosen anhand von 2500 nach Papanicolaou gefärbten Präparaten mit einer Übereinstimmung mit der Histologie in 78% bei G1, 94% bei G2 und 96% bei G3 Karzinomen [239]. Während die Ergebnisse bei spezialisierten Untersuchern gut sind, sind die publizierten Ergebnisse in Vergleichsstudien mit Urinmarkern oft ausgesprochen schlecht. Eine neuere Untersuchung berichtet über eine niedrigere Spezifität der Urinzytologie (83-88%) im Vergleich zu älteren Veröffentlichungen [239], [240].

In einer sehr großen retrospektiven Untersuchung wurden eine Übereinstimmung der urinzytologischen und histologischen Diagnose von 92% ermittelt [Raisi, O et al. 2012]. In einer Studie mit drei Pathologen wurde eine Übereinstimmung der Urinzytologie mit der Histologie in 77% festgestellt; die Interobservervariabilität des urinzytologischen Gradings war jedoch erheblich (kappa < 0.40) [241]. Die Interobserverübereinstimmung der Urinzytologie bei erfahrenen Untersuchern wurde für low grade Tumoren mit 33,9% und für high grade Tumoren mit 76% bestimmt [242].

In der Hand erfahrener Untersucher ergibt die Kombination von Zystoskopie und Urinzytologie ein hohes Maß an diagnostischer Sicherheit in der Unterscheidung von NMIBC und MIBC sowie von low grade und high grade Karzinomen [243].

Die Sensitivität der Urinzytologie kann durch zusätzliche Flowzytometrie (Expression von CD45 und Zytokeratin) nur geringfügig verbessert werden (85,7% vs 76,1%) [244].

5.3 Urinzytologie und diagnostische Marker

5.3.1 Urindiagnostik

5.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei klinischem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom soll eine Urinzytologie erfolgen. Die Urinzytologie soll aus frischem Urin angefertigt werden.	
	Starker Konsens	

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei der Abklärung einer Mikrohämaturie sollte die Mikroskopie des Urinsediments zur Beurteilung der Erythrozytenmorphologie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.4	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence **2b**	Die Urinzytologie hat eine hohe Sensitivität in high-grade Urothelkarzinomen inkl. CIS.	
	2b: Leitlinienadaptation: EAU 2022	
	Starker Konsens	

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Urinmarker sollen zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms nicht angewendet werden.	
Level of Evidence **2++**	[245], [246]	

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
	Starker Konsens	

Hintergrund

Harnblasenkarzinome führen oft zur meist intermittierenden Mikrohämaturie oder schmerzloser Makrohämaturie und auch zur Abschilferung von malignen Urothelzellen in den Urin. Der Nachweis von Erythrozyten im Urin und folgend von malignen Urothelzellen sowie der markerbasierte Nachweis von molekularen Komponenten von Urothelkarzinomzellen im Urin bieten ein breites Spektrum nichtinvasiver bzw. wenig invasiver diagnostischer Möglichkeiten für das Urothelkarzinom.

Hintergrund zu 5.2 und 5.3.

Qualitätskriterien der Urinzytologie

Während die Beurteilung der Erythrozyten am Sediment aus frischem Urin erfolgen soll, ist die Beurteilung der anderen zellulären Bestandteile, insbesondere der Tumorzellen im Urin an frisch fixiertem Urin der Standard. Die EAU äußert die starke Empfehlung, dass der Morgenurin hierfür wegen häufiger degenerativer Veränderungen nicht geeignet ist. Während die EAU 25 ml Urin als adäquates Ausgangsvolumen für die Urintumordiagnostik beschreibt, nennen die Autoren des Paris-Systems (TPS) 30 ml [235]. Gleichzeitig analysieren letztere sehr dezidiert, dass die Aussage: „adäquate Probe“ insbesondere vom Typ der Uringewinnung, der Zellularität und dem Volumen abhängen [235]. Dazu wird ein Algorithmus empfohlen, der wie die gesamte Urin-Tumordiagnostik auf die High-Grade Urothelläsion konzentriert ist (s. u.). Bei noch fehlender prospektiver Standardisierung der einzelnen Elemente der Qualitätssicherung der Urinzytologie weist der Algorithmus ganz wesentlich auf den Zusammenhang zwischen Art der Probengewinnung und Diagnoseaussage hin.

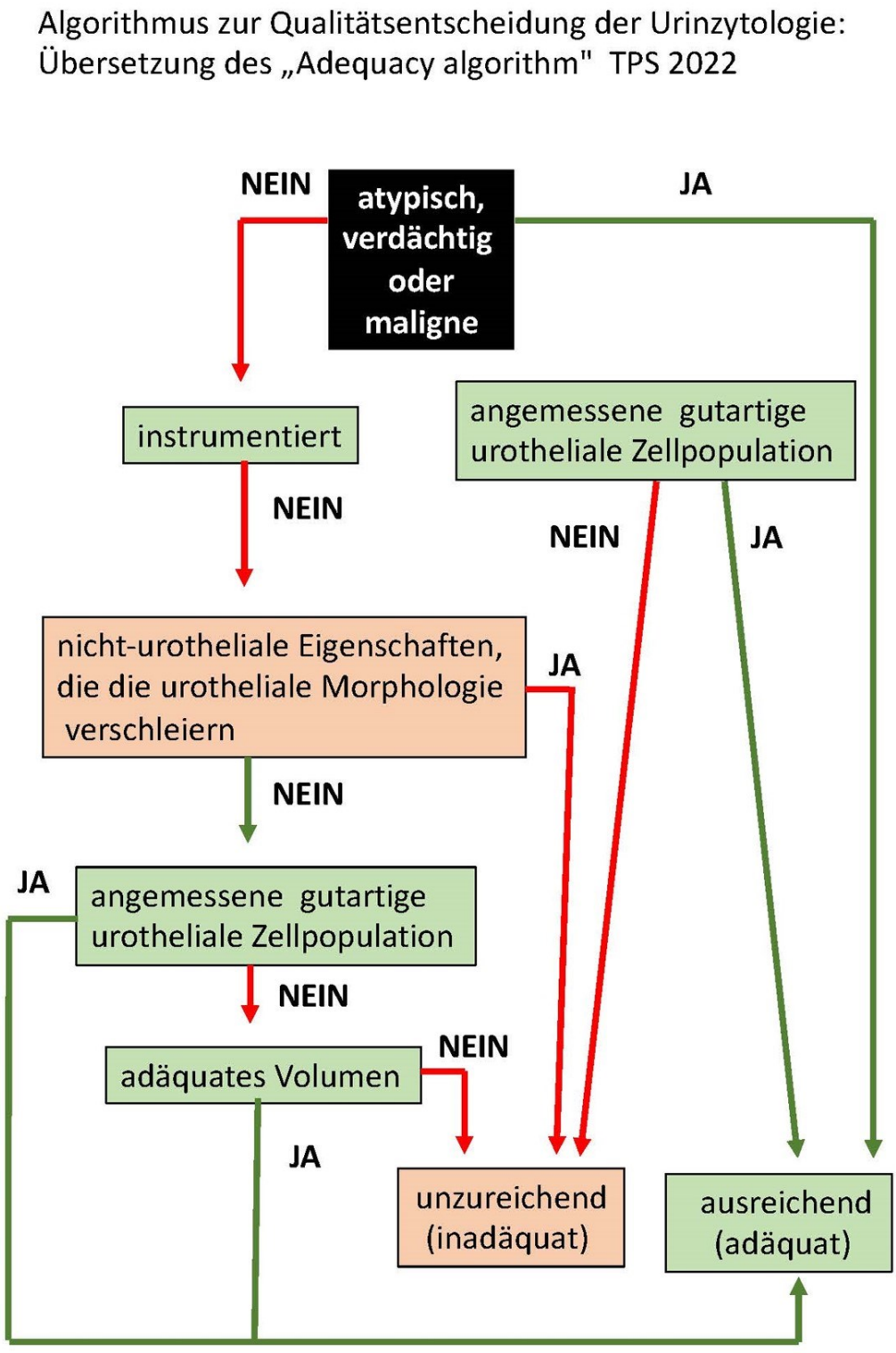

Abbildung 10: Algorithmus Urinzytologie

1. Für Erythrozyten

Der Nachweis einer Mikrohämaturie erfolgt mittels Teststreifen (dipstick) oder durch Nativmikroskopie des ungefärbten frischen Urins. Die Nachweisgrenze für die Definition einer asymptomatischen Mikrohämaturie ist nicht genau definierbar, unterliegt individuellen Schwankungen und ist umso wahrscheinlicher mit urologischen Erkrankungen verbunden, je älter der Patient ist. Die konventionelle Definition einer Mikrohämaturie ist der mikroskopische Nachweis von 3 oder mehr Erythrozyten pro Gesichtsfeld in zwei von drei Gesichtsfeldern bei 400-facher Vergrößerung [234].

Ein positiver Teststreifenbefund basiert auf der Peroxidase-Aktivität von Hämoglobin und weist eine Mikrohämaturie, eine Hämoglobinurie oder eine Myoglobinurie nach. Die Differentialdiagnostik erfolgt durch mikroskopische Untersuchung des nativen oder zentrifugierten Urins (Urinsediment). Falsch-positive Teststreifenergebnisse entstehen häufig bei Kontamination mit Menstruationsblut.

Die mikroskopische Untersuchung erfolgt mit konventioneller Mikroskopie bei niedriger Beleuchtungsstärke oder mittels Phasenkontrastmikroskopie bei 400-facher Vergrößerung. Eine nephrologische Ursache einer Mikrohämaturie wird oft zusätzlich Zylinder und eine Proteinurie im Urin zeigen. Die mikroskopische Untersuchung des Urins zeigt dann in einem hohen Prozentsatz (ca. 80%) dysmorphe Erythrozyten mit zahlreichen Varianten morphologischer Formveränderungen. Erythrozyturie infolge von urologischen Ursachen zeigt dagegen überwiegend (ca. 80%) normale Form und Gestalt der Erythrozyten und nur wenig Dysmorphien. Die Gestalt der Erithrozyten ist nach Fixation mit Alkohol oder Formalin nicht mehr bewertbar.

2. Für Zellen urothelialer Herkunft

Urinproben sollen frisch verarbeitet werden (innerhalb von 4 Stunden) und möglichst zellreich sein. Die Zellausbeute kann durch Gewinnung von Spülurin (per Einmalkatheter, bei der Zystoskopie), verbessert werden.

Die Entscheidung, ob Spontanurin oder Urin mittels instrumenteller Gewinnung (z.B.Spülung oder Bürstung) gewonnen wird, ist vom klinischen Umfeld abhängig [235]. So empfiehlt z. B. die EAU 2022, dass bei nicht muskelinvasiven Urothelkarzinomen im Rahmen der Primärdiagnostik der Spontanurin (voided urine) als Ergänzung zur Zystoskopie Teil zur Entdeckung des High Grade Tumors eingesetzt werden soll. [247].

Für die Entscheidung, welches Verfahren für für die Weiterverarbeitung der Urinprobe am geeignesten ist, bedarf es der Bestimmung des Volumens, der Farbe, der Klar- oder Trübheit und auch der Konsistenz (schleimig). Zellanreichernde Verarbeitung durch Zentrifugation und Ausstrich des Sedimentes oder Zentrifugation und Fixation mit einer am Besten alkoholischen Lösung zu einer Endkonzentration zwischen 50 und 70% sind oft erforderlich. Die Qualität der Urinzytologie kann durch Dünnschichtpräparation und die Verwendung von besonderen Sammel- und Konservierungsflüssigkeiten erheblich verbessert werden (Cytolyt™/Preservcyt™) [240]. Auch Zytoblocks sind bei zellreichen Proben durchaus von Interesse, da die Paraffinblöcke wie histologische Präparate einer Zusatzdiagnostik zugängig sind.

Um die diagnostische Ausbeute der Urinzytologie zu verbessern wurden peptidbeschichtete Objektträger entwickelt, die spezifische Urothelzellen binden. [237]. Als weiterführende praxisnahe Literatur unter Einbeziehung von Geräteoptionen und

Präparationsprozeduren wird auf die zweite Ausgabe von TPS, Kapitel 10: Cytpopreparatory Techniques [wieder 2. Ausgabe von TPS 2022] verwiesen.

Verschiedene Färbemethoden (Papanicolaou, Giemsa, May-Grünwald) sind möglich und gleichwertig. Schnellfärbemethoden (z. B. Methylenblau) können ebenfalls angewandt werden, sind qualitativ jedoch schlechter [236].

Verfälschungen der Urinzytologie ergeben sich bei Harnwegsinfektionen, nach kürzlich erfolgter transurethraler Resektion, bei Verwendung hypoosmolarer Spüllösungen und der Gabe von Kontrastmitteln im Harntrakt. Falsch-positive Befunde treten auf bei Harnwegsinfekten, nach intravesikaler Instillationsbehandlung und bei Urolithiasis.

3. Für Urin- oder Zellgebundene Markertest

Urinmarkersysteme beruhen auf dem Nachweis von Zellkomponenten, die bei Urothelkarzinomen vermehrt im Urin ausgeschieden werden. Diese sind entweder spezifisch für maligne Zellen (z. B. TERT-Promotormutation oder Aneupoidie mit Chromosom 9 Verlust (UroVYsion) oder zeigen unspezifisch einen erhöhten Zellumsatz an (z. B. NMP22, BTA Tests). Letztere sind besonders anfällig für falsch-positive Ergebnisse bei Entzündungen des Urogenitaltraktes.

Hintergrund zu 5.4 und 5.5.

Nicht zuletzt durch die genetischen Daten zur Unterscheidung genetisch stabiler und instabiler Urothelkarzinome wurde das Grading der Urothelkarzinome überdacht und in der WHO-Klassifikation 2016 [248] auf Low (genetisch stabil) und High Grade (genetisch instabil) begrenzt. Parallel dazu trug das Paris-System für die Diagnosedokumentation (reporting) der Urinzytologie diesem Befund Rechnung, indem die klare Aussage formuliert wurde, dass der klinische Bedarf in der Detektion der High Grade Urothelkarzinome liegt und aufgrund der eindeutigen Kernveränderungen und der veränderten Kern-Zytoplasma-Relation und Zellveränderungen auf dem Boden der genetischen Veränderungen eine hohe Sensitivität des High Grade Tumornachweises über 90% und damit verbundenem hohen positiv prädiktiven Wert [235], [249], [250]. TPS nun wird in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation 2022 und auch in vielen Leitlinien wie z. B. den Leitlinien der EAU zum Harnblasenkarzinom als inhaltlich wertvoller und internationaler Standard referiert [251], [252], [235] und die Nutzung führt in großen Kohortenstudien im Abgleich mit der Histologie zu einem Risiko eines High Grade Urothelkarzinoms konstant über 90%. [249]; [250]. Auch anders differenzierte Formen des Urothelkarzinoms wie das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und Sonderformen urothelialen Wachstums wie das mikropapilläre oder plasmazytoide Karzinom gehören in diese Kategorie und können von erfahrenen Zytologen zugeordnet werden, sind aber mit den klassischen Kriterien von TPS schwerer zuzuordnen [253].

Die sehr lange Diskussion um die Wertigkeit der Zytologie hinsichlich Sensitivität und Spezifität unter Einbeziehung der häufigen hochdifferenzierten papillären Low Grade Urothelkarzinome wird dadurch obsolet. Es ist nicht reproduzierbar möglich anhand einer reinen Zellmorphologie die normale oder regeneratorische Urothelzelle von der differenzierten Tumorzelle zu unterscheiden und hier liegt nicht die Domäne der Zytologie. Entsprechend wurde auch in der Vergangenheit vielfach eine geringe Sensitivität beschrieben [254]. Zunehmend stellt sich auch die Frage, ob ein Großteil der nicht-invasiven Low Grade Karzinome überhaupt der Kategorie Karzinom zuzuordnen

sind und besser auch anders bezeichnet werden, wie z. B. Nicht Invasive Papilläre Neoplasien, die PUNLPMs und Low Grade pTa Tumore beinhalten [255].

Diese klinisch wichtige Einschätzung findet in den Kategorien des TPS seinen Ausdruck, die hier in Kürze angeführt werden [256]:

Unzureichend

Negativ für High Grade Urotheliale Carcinome (Negativ); (NGHUC);

Atypische Urotheliale Zellen; (AUC);

Verdächtig für HIGH GRADE Urotheliale Zellen; (Verdächtig);

High Grade Urotheliales Carcinom (positiv), (HGUC);

Wichtig ist, dass die Kategorie „Negativ“ inhaltlich negativ für High Grade Urothel-karzinom bedeutet. Zusammen mit der für die Qualität der Urindiagnostik wichtigen möglichst genauen klinisch-anamnestischen Angaben (z. B. Z. n. Entzündung vor 2 Wochen, Z. n. BCG-Therapie bis vor 1 Woche, bei Katheter u.s.w.) ist das eine häufige und bei entsprechender Materialqualität gute diagnostische Aussage die nicht generell Tumoren ausschließen will und kann, aber die negative Prädiktion einer High Grade Läsion gegenüber der konventionellen Zytologie erhöht [257]. Mit guter klinischer Angabe und guter Materialqualität können reaktive und entzündliche Veränderungen in dieser Kategorie diagnostiziert werden.

Durch die Kategorie NGHUC und das Hauptaugenmerk von TPS auf HGUC hat sich die zweite Kategorie, atypischer Zellen (AUC), reduziert, welche auch durch das Fehlen des verunsichernden Ausdrucks zweifelhaft eine bessere Diktion bietet. Die Kategorie atypischer Zellen ist wie alle Kategorien von TPS unter anderem durch eine Kern-Zytoplasma-Ratio als Anhaltspunkt definiert. Die Reduktion der Kategorie AUC war und ist neben der Standardisierung der Befunderstellung (Reporting) ein wichtiges Anliegen von TPS, um für die Klinik durch Klarheit der Ausdrucksweise die Führung der Patienten zu erleichtern [TPS Kapitel 4]. Die Metaanalyse der Publikationen zwischen 2016 und 2021 zur vergleichenden Menge der Diagnose atypischer Zellen zeigt eine signifikante Verminderung der Diagnose bei Verwendung von TPS einerseits und ein erhöhtes Risiko für die High Grade Karcinome von 38,5 %, damit weniger als die Kategorie „verdächtig“ (SHUC) [TPS Kapitel 4] und eine bessere Übereinstimmung mit den histologischen Befunden [258]. Wie auch die Kategorie „verdächtig“ (SHGUC) bedarf auch die Kategorie AUC eines begründenden diagnostischen Kommentars für den behandelden Urologen.

Die Kategorie „verdächtig“ (SHGUC) ist bei TPS klar durch die Kernkriterien der HG-malignen Zelle gekennzeichnet (mäßige bis schwere Hyperchromasie, irregulär scholliges Chromatin, unregelmäßige Kernmembran), eine Kern-Zytoplasma-Ration von mindestens 0,7 und eine geringe Zellzahl als wichtigster, die Menge an Fällen limitierenden Faktor. Die wenigen Zellen sind bisher nicht als Zahl festgelegt, da Präparationsmethode und Blickfeld für die Bewertung sehr unterschiedlich sind, Trotzdem reduziert sich durch die genaue Definition die Häufigkeit dieser Diagnose und liegt in der prädiktiven Wertigkeit zwischen AUC und HGUC. Für das weitere Vorgehen muss die Diagnose in den klinischen Kontext anderer anamnestischer und klinischer Daten gestellt werden.

Die Kern- und Zellkriterien für die Kategorie HGUC sind gut definiert, durch die genetische Instabilität dieser Entität begründet und werden international gut akzeptiert. Auch hier ist die Menge der Zellen für die Diagnostik schwierig zu entscheiden und auch erfahrungsabhängig. Zudem ist die klare Tumordiagnose als Konsequenz für den oberen Harntrakt eine andere als für die Harnblase, so das TPS für erstere immer noch mehr als 10 HG-Zellen als Grundlage empfiehlt.

Wegen der Wichtigkeit seien hier nochmals zusammenfassend die erforderlichen zytomorphologischen Kriterien für die Diagnose Malignität (HGUC) aufgeführt [TPS Kapitel 6]:

- Zellularität: Zumindest 5-10 maligne Zellen, für jeweils den unteren und den oberen Harntrakt.
- Kern/Zytoplasma Ratio: 0,7 oder mehr (Querdurchmesser des Zellkerns entspricht oder ist mehr als 70 des Querdurchmessers der Zelle).
- Kern: Mäßige bis starke Hyperchromasie
- Kernmembran: Irreguläre Grenzen
- Chromatin: vergröbert, schollig

Da papilläre Urothelkarzinome weiche und vulnerable Tumore sind, kann es bei einer Harnblasenspülung durchaus zum Abtrennen eines größeren Urothelverbandes kommen. Weil dieser auch in der Zytologie gelegentlich Stroma-tragend, also wie eine Histologie sichtbar wird, könnte hier als Ausnahme trotz der blanden Zellularität die Diagnose einer Low Grade Papillären Neoplasie gestellt werden, die einem Papillom, einem PUNLMP und einem Low Grade Papillären Carcinom zugehörig sein kann. Da diese Gewebsfragmente mit blander Morphologie im strengen Sinne der Kategorie NGHUC zugehörig sind, wird diese Kategorie in der 2. Ausgabe von TPS nicht mehr aufgeführt und konstruktiv im Sinne einer zunehmenden Objektivierung der Diagnostik diskutiert [nochmals Kapitel 3 TPS 2022].

Die Sensitivität der Urinzytologie ist untersucherabhängig. Während die Ergebnisse bei spezialisierten Untersuchern gut sind, sind die publizierten Ergebnisse in Vergleichsstudien mit Urinmarkern oft ausgesprochen schlecht [259], [260]. Eine neuere Untersuchung berichtet über eine niedrigere Spezifität der Urinzytologie (83-88%) im Vergleich zu älteren Veröffentlichungen [261]. In einer sehr großen retrospektiven Untersuchung wurden eine Übereinstimmung der urinzytologischen und histologischen Diagnose von 92% ermittelt [239].

5.3.1.1 Weitere zellgebundene Urindiagnostik

Einige zellbasierte Verfahren können die mikroskopische Diagnose von Urothelkarzinomzellen im Urin verbessern und sind für die klinische Anwendung geeignet. Alle zellbasierten Verfahren beruhen auf dem Auszählen von markierten Zellen im Urinaustrich unter besonderen Beleuchtungsverhältnissen. Im negativen Fall muss zum Ausschluss eines Urothelkarzinoms eine große Anzahl von Zellen ausgezählt werden; die Verfahren sind daher zeit- und kostenintensiv.

uCyt+™/ImmunoCyt™

Dieses Verfahren detektiert mit fluoreszenz-markierten Antikörpern die häufig auf malignen Urothelzellen vorkommenden Oberflächenantigene CEA und zwei Mucine (MO344, LDQ10). Die mikroskopische Diagnose beruht auf der Auszählung der fluoreszenz-markierten Zellen. 500 Zellen müssen im negativen Fall ausgezählt werden, in den meisten Studien gilt ein Präparat mit ≥ 1 grün oder rot markierter Urothelzelle

als positiv. Kosten und Zeitaufwand sind erheblich, die Ergebnisse erfahrungsabhängig. Der Test ist FDA-zugelassen für die Anwendung in Verbindung mit konventioneller Urinzytologie.

In einer multizentrischen Untersuchung von Patienten mit schmerzloser Hämaturie wurden im Vergleich Urinzytologie und UCyt+™ Sensitivität/Spezifität/positive prädiktive Werte (PPV) und negative prädiktive Werte (NPV) für die Urinzytologie von 46,5%, 94,9%, 70,4%, und 87,2% und für UCyt+ von 82,4%, 86,6%, 61,6%, und 95,0% festgestellt [262]. In einer anderen Studie ergaben sich für Urinzytologie, UCyt+ und CK20-Immunzytologie Sensitivitäten von 75,9%, 83,3% und 70,4% sowie Spezifitäten von 66,7%, 86,1% und 83,3%; die Sensitivität der Kombinationen Urinzytologie/Ucyt+ war 88,9%, die aller drei Verfahren zusammen 92,5% [263].

Der uCyt™ hat insgesamt eine relativ gute Sensitivität (low grade Tumoren 75%, high-grade Tumoren 85%) bei einer durchschnittlichen Spezifität von 75% [264]. Eine hohe Interobservervariabilität wurde beschrieben. Ergebnisverfälschungen treten bei BPH, Hämaturie, Urolithiasis und Entzündungen auf [265].

Tabelle 15: Systematische Reviews zu uCyt+™/ImmunoCyt™

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Soorojebally, 2023	Se > Zytologie, vor allem bei pTis, pTa, pT1	Sp < Zytologie bei low-grade Tumoren gleichwertig zur Zytologie (LOE B)		
Soputro, 2022	0,844 (95% KI 0,805–0,876)	0,833 (95% KI 0,815– 0,850)	5,048 (95% KI 4,509–5,653)	0,188 (95% KI 0,149–0,236)
Dong, 2021	0,5176	0,6575	0,7222	0,5630
Sciarra, 2021	Mean Sensitivity: 76,4±8,9 %	Mean Specificity: 79,0±5,6 %	57,7±26,7 %	83,4±21,4 %

Floureszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH, UroVysion®, Vysis, Abbott Laboratories, Des Plaines, USA) beruht auf dem intrazellulären Nachweis von häufig in Urothelkarzinomen vorkommenden chromosomalen Veränderungen; beim UroVysion-Test sind dies Gains auf den Chromosomen 3, 7, 17 und der Verlust des Genlocus des Tumorsuppressors P16 auf 9p21. Mindestens 25 abnormale Zellen müssen entdeckt werden, dabei gelten 4 oder mehr Zellen mit Gains in zwei oder mehr der Chromosomen 3, 7 oder 17 in der gleichen Zelle oder mindestens 12 Zellen ohne Signal für 9p21 als positives Ergebnis; diese Definitionen variieren allerdings in der Literatur. Kosten- und Zeitaufwand sind erheblich, die Ergebnisse erfahrungsabhängig. In den USA besitzt der Assay eine FDA-Zulassung für die Diagnostik bei Hämaturie und die Nachsorge nach NMIBC.

Angaben zur Sensitivität und Spezifität des FISH-Verfahrens in der Literatur weisen eine erhebliche Spannbreite auf, was auch der Komplexität dieses Verfahrens zugeschrieben wird. In systematischen Reviews und Metaanalysen wird eine Sensitivität von über 70-75% bei einer Spezifität von ca. 70% angegeben [266], [267], [268]. In einer großen prospektiven Studie wurde gezeigt, dass von den vier Komponenten des UroVision-Testes der prädiktive Wert des Verlustes von 9p21 am geringsten ist [269].

Auch hierzu gibt es aktuelle Meta-Analysen und systematische Reviews, in denen die FISH analysiert wurde:

Tabelle 16: Systematische Reviews zu FISH

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Dong, 2021	0,2716	0,7687	0,8247	0,5034
Sciarra, 2021	Mean: 64,3±19,0 %	Mean: 88,4±14.2 %		
Soorojebally, 2023	Not concordant data on sensitivity and specificity compared with cytology			
Soputro, 2022	0,712 (95% KI 0,624–0,786)	0,818 (95% KI 0,790–0,844)	3,920 (95% KI 3,254–4,723)	0,352 (95% KI 0,265–0,468)

EGFR/Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor receptor, EGFR) kann mittels Immunfärbung auf Urothelzellen nachgewiesen werden [270]. Die EGFR-Positivität korrelierte mit dem Tumorstadium. Eine klinische Bewertung ist aufgrund der geringen Datenlage nicht möglich.

Cytokeratin 20 (CK20) kann immunzytochemisch auf Urothelzellen nachgewiesen werden. In einer Studie wurde eine Sensitivität von 65% (versus 54% für Urinzytologie) und eine Spezifität von 91% (versus 86% für Urinzytologie) berichtet, in anderen von 70% bzw. 83% und 77% bzw. 91% [271], [263], [269].

In der vorliegenden Metaanalyse zu zellgebundenen Markern wurden 71 Studien zu FISH (14 Studien mit 3321 Probanden), UCyt+™/ImmunoCyt™ (10 Studien mit 4199 Probanden) und Urinzytologie (56 Studien mit 22.260 Probanden) analysiert. In der gepoolten Datenanalyse war die Sensitivität am höchsten für ImmunoCyt (84%, 95% KI 77%-91%), gefolgt von FISH (76%, 95% KI 65-84%) und der Urinzytologie (44%, 95% KI 38-51%). Dagegen hatte die Urinzytologie die höchste Spezifität (96%, 95% KI 94-98%), gefolgt von FISH (85%, 95% KI 78-92%) und ImmunoCyt (75%, 95% KI 68-83%) [Mowatt, G. et al. 2010].

5.3.1.2 Uringebundene molekulare Marker

Urinmarker basieren auf dem Nachweis von molekularen Zellbestandteilen, die bei Urothelkarzinomen vermehrt im Urin nachgewiesen werden können. Testverfahren beruhen entweder auf einem qualitativen oder einem semi-quantitativen Nachweis.

Für die klinische Anwendung zugelassen sind die kommerziellen Testverfahren NMP22®, BTA Stat®/BTA TRAK® und UBC®. Zahlreiche andere molekulare Marker sind beschrieben.

Aufgrund der qualitativ sehr heterogenen Literatur erfolgte am 06.01.2023 eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE und der Cochrane Library. Daraus wurden 9 Publikationen identifiziert und die Evidenz daraus extrahiert. Neben den oben genannten zugelassenen Markern wurde eine Vielzahl weiterer Marker publiziert. Aufgrund der limitierten Evidenzlage kann hierzu jedoch keine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden.

Die Literatur zu Urinmarkern ist qualitativ sehr heterogen und folgt bislang kaum standardisierten Kriterien [272].

Nukleäres Matrix Protein 22 (Matritech Inc., Newton, Mass., USA) weist ein nukleäres Matrixprotein (nuclear mitotic apparatus protein (NMP22)) semiquantitativ als Enzym-Immunoassay oder qualitativ als Schnelltest (point-of-care test) nach. Das Protein NMP22 kommt in malignen Urothelzellen häufiger vor als in normalen Urothelzellen. Patienten mit Blasenkarzinom scheiden NMP22 im Urin vermehrt aus. Der Test basiert auf dem Nachweis von apoptotischen Zellbestandteilen im Urin, ist daher unspezifisch für ein Urothelkarzinom. Beide NMP22 Tests sind von der FDA für die Nachsorge beim NMIBC zugelassen.

Der quantitative NMP22-Test korreliert mit der Tumormasse. In der Studie von Poulakis et al mit 739 Patienten korrelierte die Sensitivität des quantitativen NMP22-Tests (cutoff ≥8.25 U/ml) mit der Anzahl der Tumore: 79%, 90% und 97% bei 1, 2–3, und >3 Tumoren [273]. Sánchez-Carbayo et al fanden bei einem höheren Cut-off (≥ 14.6 U/ml) eine Sensitivität von 72% bzw. 75% bei einzelnen versus multiplen Tumoren [274]. In mehreren Untersuchungen wurde eine höhere Sensitivität des NMP-Tests im Vergleich zur Urinzytologie festgestellt, einzelne Studien ergaben ein besseres Abschneiden der Urinzytologie [134], [275]. In den Metaanalysen und systematischen Reviews liegt die Sensitivität der NMP22-Tests durchweg über der der Urinzytologie, die Spezifität deutlich niedriger [276], [277], [278], [279].

Der NMP22-Test ist in vielen Studien durch eine außerordentlich hohe falsch positive Rate (ca. 80%) gekennzeichnet [131], [280]. Es besteht eine ausgeprägte Variabilität in den Testergebnissen. Durch Ausschluss zahlreicher klinischer Konditionen (z.B. Steine, Infektionen, sonstige Entzündungen, Hämaturie) kann die Spezifität erhöht werden [281].

Ein anderer Studienansatz analysierte die prädiktive Wahrscheinlichkeit eines positiven NMP22-Testes bei negativer Urinzytologie anhand der Daten von über 1300 Probanden: die prädiktive Wahrscheinlichkeit des Alters betrug dabei 67,5%, die des NMP22 Testes 71,3% [282], [283]. In der zum Leitlinien-Update 2024 durchgeführten Literaturrecherche wurden fünf systematische Review identifiziert, deren Ergebnisse in Tabelle 17 aufgeführt sind.

Tabelle 17: Systematische Reviews zum nukleären Matrix Protein 22

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Dong, 2021	0,4078	0,4001	0,4461	0,2986
Sciarra, 2021	60,1±21,0 %	80,6±13,6 %	82,1±16,6	48,0±29,5 %
Soorojebally, 2023	NMP22 BC® Se < cytology or > cytology (not concordant data) Sp < cytology, Se > cytology for low-grade tumours Se < cytology for high-grade tumours (LOE B) Clinical utility: 77% of avoided cystoscopies/ 16% of missed cancers NMP22® BladderChek ® Test: Se < cytology or > cytology (not concordant data) Sp < cytology, Se < cytology for high-grade tumours (LOE B) Se + for Cis and for high-grade tumours			
Soputro, 2022	0,718 (95% KI 0,670–0,761)	0,577 (95% KI 0,542–0,611)	1,696 (95% KI 1,530–1.880)	0,489 (95% KI 0,412–0,582)
Wang, 2022	0,79 (95% KI [0,73, 0,84]	0,59 (95% KI [0,46, 0,71]	1,9 (95% KI [1,4, 2,6]	0,35 (95% KI [0,27, 0,47]

Blasentumor Assoziiertes Antigen-Tests (Bladder Tumour Antigen) sind semiquantitative bzw. qualitative Tests, die in der heutigen Form das Protein human complement factor H-related protein (hCFHrp) nachweisen. Dies scheint einen Wachstumsvorteil für maligne Urothelzellen darzustellen. Beide Tests sind in den USA von der FDA als Zusatzverfahren zur Zystoskopie bei der Primärdiagnostik zugelassen.

BTA Stat ist relativ kostengünstiges, wenig zeitaufwändiges immunchromatographisches Verfahren; BTA TRAK ein antikörperbasierter Sandwich-Immunoassay und zeit- sowie arbeitsintensiv. Im direkten Vergleich wurden ähnliche Sensitivitäten wie für die Urinzytologie beschrieben (63% vs. 68%, Spezifität 63% vs. 73%) [284]. Die Qualität der publizierten Evidenz ist meist gering. In der Metaanalyse von Glas et al wurde anhand der Daten von 1.160 Probanden eine Sensitivität für den BTA Stat von 70% (95% CI: 66–74%) und eine Spezifität von 75% (95% CI: 64–84%) ermittelt, für den BTA TRAK von 66% (95% CI: 62–71%) bzw. 65% (95% CI: 45–81%) [278]. Die aktuelleren systematischen Reviews berichten nicht alle über Sensitivität und Spezifität, liegen aber teilweise deutlich darunter (s. Tabelle 18). Die BTA Tests scheinen mit der Zahl und Größe von Blasentumoren zu korrelieren. Falsch-positive Ergebnisse treten vermehrt auf bei Hämaturie (bis zu 80%), da das hCFHrp-Protein im Blut in hoher Konzentration vorliegt [285], [286]. Dazu treten falsch-positive Ergebnisse bei intravesikaler

Therapie, Fremdkörpern (Stents, Nephrostomien), Urolithiasis, Entzündungen, Darminterponaten oder anderen urologischen Malignomen auf; die falsch-positive Rate nach Ausschluss aller dieser Zustände liegt bei 5% [280], [287], [288].

Tabelle 18: Systematische Reviews zu Blasentumor-assoziierten Antigen-Tests

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Dong, 2021	BTAtrak: 0,2217 BTAstat: 0,4666	BTAtrak: 0,4230 BTAstat: 0,2559	BTAtrak: 0,1931 BTAstat: 0,3413	BTAtrak: 0,2268 BTAstat: 0,2754
Sciarra, 2021 BTA Stat	70,2±5,8 %	77,2±6,5 %	74,8±13,1 %	67,9±17,1 %
Soorojebally, 2023	Se > cytology for all tumour grades/stages, but Sp < cytology No added value compared with cytology (LOE B)			
Soputro 2022	0,659 (95% KI 0,572–0,736)	0,7 (95% KI 0,636–0,756)	2,192 (1,731–2,777)	0,488 (0,377–0,631)

Der Urinary Bladder Cancer Antigen (Rapid) Test (IDL Biotech, Borlange, Schweden) weist als immunchemischer Assay Fragmente der Zytokeratine 8 und 18 nach, quantitativ als kolorimetrischer Sandwich-Assay (cut-off 12 µg/l) oder qualitativ als Schnelltest mit Antikörper-Komplexbildung (UBC Rapid®). Zytokeratine sind intrazelluläre filamentäre Proteine des Zytoskeletts, die spezifisch für epitheliale Zellen sind. Ihr Nachweis im Urin basiert auf Zelluntergang. Die Evidenzlage beinhaltet überwiegend LoE 3 und 4 Studien [289], [290], [291], [292]. In der Metaanalyse wurde eine Sensitivität von 59% für den UBC-Rapid mit einer Spezifität von 86% ermittelt. Die Sensitivität war am höchsten in der Erstpublikation und deutlich niedriger in späteren Veröffentlichungen (< 50%) [274], [293].

Andere Urinmarker

Zahlreiche andere Markersysteme wurden untersucht (z.B. Fibrinspaltprodukte, Telomerase, CK20, CD4, Hyaluronsäure/Hyaluronidase, Survivin und viele andere mehr). Keines dieser Verfahren wurde für eine einfache praktische Anwendung entwickelt und bislang wurde keines mit ausreichender Testqualität für eine klinische Anwendung validiert.

Survivin ist ein Protein aus der Gruppe der Apoptoseinhibitoren und wird von Blasentumoren vermehrt produziert. Ein kommerzieller Bio-dot Assay (Fujirebio Diagnostics Inc.) kann erhöhtes Survin nachweisen, die meisten Verfahren beruhen auf dem Nachweis von mRNA durch quantitative oder qualitative Reverse Transkriptase Reaktion (PCR). Die Evidenz besteht überwiegend aus LoE 3 und 4 Berichten. Für den Survivinnachweis werden gute Sensitivitäten beschrieben; in einer prospektiven Untersuchung zum Survivin-mRNA Nachweis wurde eine Sensitivität von 87,5% im Vergleich zu NMP22 (61,3%) und Urinzytologie (40%) ermittelt [294]. Die verschiedenen

Survivinstudien sind nicht vergleichbar, da immer verschiedene PCR Primer verwendet werden. Eine klinische Bewertung von Survivin als Urinmarker ist daher bislang nicht möglich. In einem aktuellen systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse werden die Studien dennoch zusammengefasst und mit anderen Urinmarkern bezüglich der Testgütekriterien verglichen [266].

Tabelle 19: Systematische Reviews zu anderen Urinmarkern

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Dong, 2021	0,7410	0,1699	0,2236	0,7678

Der BLCA-4 Assay (Sandwich ELISA) ist kommerziell verfügbar (Eichrom Technologies, Lisle, USA). Bei BCLA-4 handelt es sich um ein nukleäres Membranprotein, das in Blasenkarzinomzellen hochreguliert ist. Lediglich drei Berichte aus der gleichen Einrichtung mit überlappenden Patientengruppen liegen als Fall-Kontrollstudien vor, in denen eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität (95% bzw. 89%) berichtet wurden [295]. Eine klinische Bewertung ist aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht möglich.

CYFRA 21-1 ist ein Zytokeratinassay, der als ELISA CK-19 Fragmente mittels monoklonaler Antikörper im Urin nachweist. Eine Überexpression von CK 19 beim Blasenkarzinom ist beschrieben. Falsch-positive Ergebnisse treten auf nach BCG-Therapie, bei Urolithiasis und Entzündungen. Eine Definition von Cut-off-Werten gibt es bislang nicht, die Zahl der Studien zu diesem Marker ist klein. Die Datenlage ist für eine Bewertung nicht ausreichend [296].

Soluble Fas (sFas) ist ein Produkt abnormer mRNA Splicevarianten des membrangebundenen Fas-Rezeptors, der für apoptotische Signalregulierung bedeutsam ist. Erhöhte Serum- und Gewebespiegel von sFas sind beim Blasenkarzinom beschrieben. In einer Studie wurde gezeigt, dass erhöhte Fas-Konzentrationen im Urin ein Marker für ein Rezidiv und Invasivität beim Blasenkarzinom sein können, mit einer Sensitivität von > 75% und höherer Spezifität als NMP22 [297]. Weitere Studien stehen aus.

Fibroblasten Wachstumsfaktoren(fibroblast growth factor receptor, FGFR), insbesondere FGFR3, sind von Bedeutung insbesondere beim NMIBC. FGFR3 Genanalyse kann die Diagnostik verbessern, ist aber durch die arbeitsintensive Sequenzierung oder Einzelstrangmutationsanalyse limitiert. Eine PCR-Technik zum simultanen Nachweis von 9 verschiedenen FGFR3-Mutationen im Urin wurde beschrieben [298]. In einer prospektiven Studie an Patienten mit Hämaturie wurde für den positiven FGFR3-Nachweis im Urin ein PPV von 95% berichtet [299]. Die bisherigen Studien dazu wurden in einem aktuellen Review mit Netzwerk-Metaanalyse aufgearbeitet [Laukhtina, E et al. 2021].

Tabelle 20: Systematische Reviews Fibroblasten Wachstumsfaktoren (FGFR)

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Laukthina, 2021	0,931 (gepooled)	0,794 (gepooled)	0,673	0,957

Telomerase ist ein Enzym, das an der Synthese von Tandem TTA-AGGG Wiederholungssequenzen an den Enden von Chromosomen beteiligt ist, um chromosomale Alterung bei Mitosen zu verhindern. Als Urinmarker kann der Nachweis von Telomerase nützlich sein. Sanchini et al. berichteten eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 88% [300]. In einer Metaanalyse wurde eine gepoolte mediane Sensitivität von 75% (7-100%) und eine Spezifität von 86% (24-93%) ermittelt [276]. Die Datenlage ist insgesamt gering.

MCM Proteine
(minichromosome maintenance family) haben Bedeutung für die Initiation der DNA-Synthese; sie sind bei Blasentumoren dysreguliert. In einer Studie mit >1500 Probanden einer Hamäturiesprechstunde wurde der immunfluorometrische MCM-5 Nachweis mit NMP22 und Urinzytologie verglichen; MCM-5 hatte einen hohen NPV von >90% bei einem niedrigen PPV von 20% [301]. Eine andere kleine Studie beschrieb eine Sensitivität von 81% für den MCM-2 Nachweis im Urin [302]. Die Datenlage ist für eine Bewertung zu gering.

Tabelle 21: Systematische Reviews MCM Proteine

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Sciarra, 2021	0.728	0.740	0.527	0.830

MCM5: MCM5 (Minichromosome Maintenance Complex Component 5) ist ein Protein, welches in die Initiierung der DNA-Replikation involviert ist. MCM5 kann mittels eines immunofluorometrischen Verfahrens durch Verwendung monoklonaler Antikörper analysiert werden [303]. Kommerziell wird der Assay als ADXBladderTM Test vertrieben. Die Auswertung der Testgüte erfolgte durch Sciarra et al. an n=3 Studien mit 2147 Patienten und ebenfalls an 3 Studien bei Laukthina 2021 (andere Kollektive).

Tabelle 22: Systematische Reviews MCM5

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Sciarra, 2021	0.728	0.740	0.527	0.830
Laukhtina, 2021	0,571 (pooled)	0,618 (pooled)		

mit biologischen Targetsubstanzen als ZweitlinientMikro-RNA (miRNA): Die Urinkonzentration von miRNAs korreliert mit der Tumorgröße und prognostischen Faktoren und kann zur Urindiagnostik eingesetzt werden [304]. Der Nachweis von Aurora-A-Kinase miRNA im Urin wurde für den Urothelkarzinomnachweis untersucht (Sensitivität/Spezifität 83,6 und 65,2%) [305].

MessengerRNA: Ein Multiplex mRNA-Assay (CxbladderDetect™, mit vier Tumormarkern CDC2, HOXA13, MDK, IGFBP5 und einem Entzündungsmarker CXCR2) für die urinbasierte Diagnose mittels PCR ergab eine Sensitivität von 82% (97% bei high grade) im Vergleich zu NMP22 ELISA (50.0%), BladderChek (37.9%) und Urinzytologie (56.1%) [306]. In einer Analyse von >900 Datensets von Urinuntersuchungen mit

CxbladderDetect, Urinzytologie, NMP22® und UroVysion®FISH ergab sich eine Überlegenheit gegenüber den drei anderen urinbasierten Methoden [307].

Multiple Genanalysen: In sehr aufwändigen Untersuchungen kann mittels TaqMan®-Arrays in Urinproben die Expression mehrerer Targetgene analysiert werden; für ein solches System wurde eine Sensitivität/Spezifität von 80%/86% (AUC 0,914) berichtet [308].

Hyaluronidase: HYAL-1 scheint eine wichtige Rolle für das Tumorwachstum und Progression zu sein. Die HYAL-1 Expression ist mit der Metastasen-Entwicklung und dem tumorspezifischen Überleben assoziiert [309]. HYAL-1 und -2 sind die wichtigsten Hyaluronidasen, die in den Stoffwechsel von Hyaluronsäure im Gewebe involviert sind. Bereits in einer früheren Studie konnte gezeigt werden, dass die Detektion von HAase mRNA im Urin mit einer Sensitivität von (86,67%) der Urin-Zytologie mit 38,33% und einer Spezifität von 97,5% gegenüber 100% in der Blasentumor-Detektion überlegen ist [127]. HAase mRNA war in dieser Studie mit einer Sensitivität von 86,86% in der Detektion von Blasentumoren auch dem Survivin (78,33%) überlegen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass HYAL-1 nützlich für die Blasentumor-Detektion sein kann. Allerdings sind die Daten zum HYAL-1 inkonsistent. In einer weiteren Studie zeigten Eissa et al., dass UCA1 mit 91,5% und 96,5% eine höhere Sensitivität und Spezifität als HYAL-1 mit 89,4% und 91,2% in der Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne BCa hat [127].

Die Detektion von HYAL-1 mit einer RT-PCR wird als optimal angesehen, während ein ELISA für die Bestimmung von Survivin am besten geeignet ist [127]. Auch mit der niedrigeren Sensitivtät, Spezifität und einem niedrigeren PPV von Survivin im Vergleich zu HYAL-1 hat die Detektion von Survivin mittels ELISA den Vorteil eines quantitativen Tests mit niedrigeren Kosten und einfacherer Durchführung als die RT-PCR. Die Studie von Eissa et al. und weitere Studien zu HYAL-1 wurden aktuell in einem systematischen Review zusammengefasst [266].

Tabelle 23: Systematische Reviews HYAL-1

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Dong, 2021	0,9775	0,8543	0,8882	0,9712

UCA-1: Long con-coding RNAs (lncRNAs) sind eine Klasse von transkribierten RNA-Molekülen mit einer Länge von >200 Nukleotiden, die keine Protein-Koding Funktion aufweisen. Die Dysregulation der lncRNAs ist mit der Oncogenese, Metastasierung und Prognose bei Tumoren assoziiert [266].

Die Expression von UCA-1 wurde im Tumorgewebe und Urin von Patienten mit einem Blasenkarzinom identifiziert [310]. Darüber hinaus wurde UCA1 mit einer hohen Sensitivität und Spezifität als Urinmarker in der Blasenkarzinom-Diagnostik etabliert [311], [127]. Auch das UCA-1 wurde von Dong et al. in dem systematischen Review inkludiert.

Tabelle 24: Systematische Reviews UCA-1

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Dong, 2021	0,8960	0,7687	0,7763	0,9011

Apoliporotein A1: Apolipoprotein A1 (ApoA-1) ist ein Protein, welches für den Aufbau von high-densitiy Lipoprotein (HDL) genutzt wird. HDL widerum transportiert Cholesterin zur Leber. Darüber hinaus hat es Funktionen für das Immunsystem, Entzündungen und die Apoptose. Eine Antitumorelle Wirkunge von ApoA-1 wurde vor einiger Zeit identifiziert [312]. Erhöhte ApoA-1 Werte wurden im Urin von Patienten mit einem Blasentumor gefunden [313]. Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität eignet sich ApoA-1 sehr für die Diagnose von Blasentumoren [312].

Tabelle 25: Systematische Reviews Apolipoprotein

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Dardeer, 2021	0,907 (gepooled)	0,90 (gepooled)	0,9478	0,10

MCM5: MCM5(Minichromosome Maintenance Complex Component 5) ist ein Protein, welches in die Initiierung der DNA-Replikation involviert ist. MCM5 kann mittels eines immunofluorometrischen Verfahrens durch Verwendung monoklonaler Antikörper analysiert werden [303]. Kommerziell wird der Assay als ADXBladderTM Test vertrieben. Die Auswertung der Testgüte erfolgte durch Sciarra et al. an n=3 Studien mit 2147 Patienten und ebenfalls an 3 Studien bei Laukthina 2021 (andere Kollektive).

Tabelle 26: Systematische Reviews MCM5

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Sciarra, 2021	0.728	0.740	0.527	0.830
Laukthina, 2021	0,571 (pooled)	0,618 (pooled)		

Mikrosatelliten: Die Analyse von Mikrosatelliten erfolgt mittels einer PCR mit DNA-Primern für kurze, meist nichtcodierende DNA-Sequenzen von zwei bis sechs Basenpaaren Länge (polymorphic short tandem DNA repeats) im Genom [139]. Die Evidenz dazu für die Diagnostik von Blasentumoren beruht auf n=3 Studien mit 592 Patienen [267].

Tabelle 27: Systematische Reviews Mikrosatelliten

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Sciarra, 2021	0.615	0.901	0.537	0.869

Angiogenin: Angiogenin (ANG oder RNAse 5) ist ein vaskulärer Wachstumsfaktor und gehört zur Gruppe der Wirbeltier-spezfischen RNase A. ANG ist in eine Vielzahl verschiedener Prozesse inkl. der Tumorgenese involviert und ein Zusammenhang zwischen ANG und Blasentumoren wurde beschrieben [314]. Die Evidenz basiert auf n=4 Fall-Kontroll-Studien mit n=656 Teilnehmern (417 BCa Patienten, 239 Kontrollen).

Tabelle 28: Systematische Reviews Angiogenin

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Alami, 2021	0,71 (pooled)	0,78 (pooled)	3,34	0,37

Untersuchungen von Markerpanels

In zahlreichen Untersuchungen wurden mehrere Urinmarker gleichzeitig (Markerpanel) angewandt, um geeignete Markerkombinationen und Algorithmen für die Diagnostik zu entwickeln. In einem direkten Vergleich von CYFRA 21, NMP22, UBC und Fibrin/Fibrinogen ergaben sich ähnliche AUCs (area under the curve) der ROC-Analyse zwischen 0,77 und 0,90 und keine wesentliche Verbesserung der prädiktiven Aussage durch die Kombination von Urinmarkern. Analytische Methoden der Systembiologie wurden zur Verbesserung bestehender Algorithmen eingesetzt; dabei wurde für eine Kohorte von Probanden mit Hämaturie nach Risikostratifizierung aufgrund von Alter und Raucherstatus für die Hochrisikogruppe eine hohe Sensitivität (ca. 90%) und Spezifität für die Kombinationen NMP22/EGFR sowie BTA/CEA beschrieben [285].

In mehreren Untersuchungen zeigte sich, dass eine Selektion von Risikopatienten anhand klinischer Parameter den Einsatz von urinbasierter Diagnostik deutlich verbessern kann. In einer Follow-up Studie bei Hochrisikopatienten waren folgende Parameter mit dem Auftreten eines Blasenkarzinoms assoziiert: Alter > 65 Jahre (11.1% vs. 4%, p = 0.012), männliches Geschlecht (10.1% vs. 2%, p = 0.003), kaukasische Rasse (9.2% vs. 3.1%, p = 0.016), Makrohämaturie (9.9% vs. 2.5%, p = 0.005), positiver NMP22 (37% vs 3.7%, p <0.001) und positive Urinzytologie (83.3% vs 3.9%, p <0.001) [286].

Xpert bladder cancer: nicht-invasiver Test mit geprüfter klinischer Sensitivität und Spezifität für low- und high-grade Blasentumore. Der Test erfolgt über die Messung der Urin-Expression der mRNA der im Panel verwendeten Gene (5 Zielgene). Die Evidenz basiert auf n=10 [1392] bzw n=11 [246] Studien mit sich überschneidenen Patientenkollektiven.

Tabelle 29: Systematische Reviews Xpert bladder cancer

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Laukthina, 2021	0,722 (pooled)	0,763 (pooled)	0,428 (pooled)	0,923 (pooled)
Sooroje-bally,2023		0,84		

Bladder EpiCheck: Zugelassen von der FDA in Zusammenhang mit einer Zystoskopie bei Patienten mit einem NMIBC in der Vorgeschichte für die Rezidiv-Diagnostik. Dabei wird die DNA-Methylierung detektiert (15 Marker).

Tabelle 30: Systematische Reviews EpiCheck

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Laukthina, 2021 N=3 Studien	0,736 (pooled)	0,844 (pooled)	0,479 (pooled)	0,942 (pooled)

Cxbladder: Kombiniert klinische Risikofaktoren mit genetischen Markern ((IGF, HOXA, MDK, CDC und IL8R Gene-Expression) für die Diagnostik beim Blasenkarziom. Dabei gibt es den Test einmal für die Triage bei Hämaturie (Cxbladder triage), für die Diagnostik bei positiver Zytologie und negativer Zystoskopie (Cxbladder detect) und für die Nachsorge bei Patienten mit NMIBC (Cxbladder monitor). Der Cxbladder Test wurde in 3 syst. Reviews inkludiert und aus den Studien die Sensitivität und Spezifität ermittelt (Tabelle 31).

Tabelle 31: Systematische Reviews Cxbladder

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Soputro, 2022 N=1 Studie Cxbladder triage	0,818	0,852	5,529 positive	0,213
Laukthina, 2021 N=2 Studien Cxbladder monitor	0,909	0,610	0,165	0,987
Soorojebally, 2023 N=9 Studien	0,81	0,85		

Urodiag®: Urin-basierter Test zum Nachweis von Mutationen im FGFR3 Gen (G372C, R248C, S249C, Y375C) und der DNA methylation der HS3ST2, SEPTIN9 und SLIT2-

Gene bei Patienten zur Diagnose und in der Nachsorge eines NMIBC. Ein Vergleich zur Urinzytologie als Standard fehlt jedoch, weshalb die Einschätzung der klinischen Wertigkeit eingeschränkt ist [246].

Tabelle 32: Systematische Reviews Urodiag

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Soorojebally, 2023 N=2 Studien	0,976 Rezidiv: 0,945	0,84 Rezidiv: 0,759		

AssureMDX: Urin-basierter Test zum Nachweis von Mutationen im FGFR3, TERT und HRAS-Gen sowie die Methylation von OTX1, ONECUT2 und TWIST1. Der Test wurde untersucht bei 154 Patienten mit einer Hämaturie, die eine Zystoskopie erhalten haben, davon hatten 74 (=48 %) einen Blasentumor. Spezifität und Sensitivität liegen bei 83% und 97% [315].

Tabelle 33: Systematische Reviews AssureMDX

Autor	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Van Kessel N=1 Studien	0,973	0,825	5,560	0,033

5.4 Primärdiagnostik des Harnblasenkarzinoms

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom sollte zum Ausschluss eines Harnstaus primär eine Sonographie erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patienten mit Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom soll als Standard in der Primärdiagnostik eine Weißlicht-Zystoskopie durchgeführt werden. Falls durch eine bildgebende Diagnostik (Sono, CT, MRT) bereits ein Verdacht (Blasenwandverdickung und/oder intravesikale Raumforderung unklarer Genese) und damit die Indikation zur Durchführung einer Zystoskopie mit Möglichkeit der sofortigen transurethralen Resektion bzw. Histologiegewinnung (bei ausgedehntem Befund) besteht, kann auf eine vorhergehende Weißlicht-Zystoskopie verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

5.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Weißlicht-Zystoskopie in der Primärdiagnostik sollte bei Männern mit einem flexiblen durchgeführt werden. Bei Frauen kann sie mit einem flexiblen oder einem rigiden Zystoskop durchgeführt werden.	
	Konsens	

5.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	Zur primären Diagnostik des Blasenkarzinoms kann ein multiparametrisches MRT des Beckens durchgeführt werden.	
Level of Evidence **2++**	[316], [317]	
	Starker Konsens	

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	Die Auswertung eines multiparametrischen MRT des Beckens sollte entsprechend der VI-RADS-Kriterien erfolgen.	
Level of Evidence **2++**	[316], [317]	
	Starker Konsens	

5.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Eine Fluoreszenz-basierte Zystoskopie kann in der Primärdiagnostik des Harnblasenkarzinoms eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

5.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei zystoskopischem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom soll eine histologische Sicherung erfolgen (siehe Kapitel 6).	
	Starker Konsens	

5.13	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei nicht-nephrogener Mikro- oder Makrohämaturie oder einer positiven Urinzytologie soll nach zytoskopischem Ausschluss eines Blasentumors eine Abklärung des oberen Harntraktes erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Primärdiagnostik umfasst die diagnostischen Maßnahmen, die für die Sicherung oder den Ausschluss eines Harnblasenkarzinoms durchgeführt werden sollen.

Hintergrund zu 5.6

Die orientierende Sonographie des oberen Harntraktes ermöglicht die Abklärung einer begleitenden Harnstauung als Zeichen eines lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms sowie die Diagnose sonstiger Ursachen einer Makrohämaturie wie z.B. einer Urolithiasis oder einer Raumforderung der Nieren.

Hintergrund zu 5.7 - 5.10

Die Weißlicht-Zystoskopie (WLC) der Harnblase stellt den Standard in der primären Diagnostik des Harnblasenkarzinoms dar. Die Sensitivität und Spezifität der Weißlicht-Zystoskopie in der Detektion von Harnblasenkarzinomen ist jedoch limitiert und liegt Untersucher-abhängig zwischen 6-84% (Sensitivität) und 43-98% (Spezifität) [318]. Vor allem die Diagnose kleiner papillärer Tumoren sowie der Carcinomata in situ (CIS) sind mit der Weißlicht-Zystoskopie im Vergleich zur fluoreszenzbasierten Zystoskopie erschwert [319].

Die Weißlicht-Zystoskopie kann wahlweise entweder mit einem rigiden oder einem flexiblen Zystoskop durchgeführt werden. Die Detektionsraten von Blasentumoren sind mit beiden Verfahren [320], [321]. Bezüglich der untersuchungsbedingten Morbidität erweist sich die flexible Cystoskopie in zwei Fall-Kontroll-Studien der rigiden Zystoskopie überlegen [322], [323]. Dabei kommt es bei 33% der Patienten nach flexibler und bei 76% der Patienten nach rigider Zystoskopie zu postinterventionellen Symptomen [323]. In einer aktuellen Fall-Kontroll-Studie konnte gezeigt werden, dass die flexible Zystoskopie weniger schmerzhaft ist im Vergleich zur rigiden Zystoskopie [324]. Dabei waren 58.7% unter der flexiblen gegenüber nur 24% unter rigider Zystoskopie schmerzfrei. Wenn Schmerzen auftraten, war die Schmerzintensität bei der flexiblen Zystoskopie geringer.

Bezüglich der Bedeutung des multiparametrischen MRTs siehe Hintergrund zu 5.14.

Hintergrund zu 5.11

Die Fluoreszenz-basierte Zystoskopie kann entweder mit einem flexiblen oder mit einem rigiden Zystoskop durchgeführt werden. In einer vergleichenden Studie an 20 Patienten mit bereits zystoskopisch nachgewiesenem Verdacht eines Blasenkarzinoms oder eine positiven Urinzytologie erfolgte im Rahmen einer transurethralen Resektion vor Durchführung der Resektion zunächst eine flexible Fluoreszenz-Zystoskopie gefolgt von einer Fluoreszenz- und Weißlicht-Zystoskopie mit einem rigiden Zystoskop [325]. Bei 19/20 Patienten wurde im weiteren Verlauf histologisch ein Blasentumor nachgewiesen. Auf Patientenlevel konnten mit der flexiblen Fluoreszenz-Zystoskopie (FFC) bei 14/19 Patienten Blasentumoren diagnostiziert werden und bei 17/19 bzw. 15/19 mit der rigiden Fluoreszenzzystoskopie (RFC) bzw. der rigiden Weißlicht-Zystoskopie (RWLC). Falsch positive Befunde fanden sich in 20% bei der FFC, 20% bei der RFC und 15% bei der RWLC. Signifikanzlevel, Sensitivitäten und Spezifitäten wurden nicht berichtet.

In einer weiteren Studie an 45 Patienten hatten 41 (91%) der Patienten exophytische Tumore, von denen 39 (95.1%) in der flexiblen Fluoreszenz-Zystoskopie and 40 (97.5) in der rigiden Fluoreszenz-Zystoskopie detektiert wurden. Bei 17 (37.8%) wurde ein begleitendes Carcinoma in situ diagnostiziert, welches in 14 (82.3%) in der flexiblen Fluoreszenz-Zystokopie, in 15 (88.2%) in der rigiden Fluoreszenz-Zystoskopie, in 11 (64.7%) in der flexiblen Weisslicht-Zystoskopie und in 13 (76.7%) in der rigiden Weisslicht-Zystoskopie gefunden wurde [326].

Im Gegensatz dazu zeigte die Uro-Screen Studie keinen zusätzlichen Nutzen durch die PDD-Zystoskpie im Vergleich zur Weißlicht-Zystoskopie für die Detektion von Blasentumoren [327].

Hintergrund zu 5.12

Zur Diagnosesicherung und Festlegung der T-Kategorie soll eine transurethrale Resektion aller Harnblasentumoren erfolgen. Zudem ist bei nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen die transurethrale Resektion gleichzeitig Therapie der Wahl (siehe Kapitel 6).

Hintergrund zu 5.13

Nach zystoskopischem Ausschluss eines Harnblasentumors sollten andere Ursachen einer Makro- oder Mikrohämaturie untersucht werden. Insbesondere sollte der obere Harntraktes abgeklärt werden [328].

Abklärung Hämaturie:

Zur Differentialdiagnose einer asymptomatischen Mikrohämaturie gehören neben einem Harnblasenkarzinom [329]:

- Harnwegsinfekte 4-22%
- Benigne Prostatahyperplasie 10-13%
- Urolithiasis 4-5%
- Zystische Nierenerkrankungen 2-3%
- Sonstige benigne Nierenerkrankungen 2-3%
- Nierentumoren <1%
- Prostatakarzinome <1%
- Harnröhrenstrikturen <1%

5.5 Tumor-Staging

Hintergrund

Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden [330].

Das Harnblasenkarzinom wird darüber hinaus anhand der T-Kategorie in folgende klinische Stadien eingeteilt, die für die weitere Diagnostik und Therapie entscheidend sind [331]:

- Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom: pTis, pTa, pT1
- Muskelinvasives Harnblasenkarzinom: ≥pT2.

5.6 Bildgebende Diagnostik beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

5.6.1 Erstbefund eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

5.14	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **B/0**	Vor der tiefen Resektion eines Harnblasentumors kann ein multiparametrisches MRT des Beckens durchgeführt werden. Die Auswertung sollte entsprechend der VI-RADS-Kriterien erfolgen und eine Staging-Aussage enthalten.	
Level of Evidence	[332], [333]	
	Starker Konsens	

5.15	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Beim Erstbefund eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms soll routinemäßig eine Sonographie des oberen Harntrakts erfolgen. Bei einer Tumorlokalisation im Bereich des Trigonums und/oder bei multiplen Tumoren und/oder bei high-grade Tumoren sollte eine Schnittbildgebung des oberen Harntrakts erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Wenn eine bildgebende Abklärung des oberen Harntraktes bei Vorliegen eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (Primärbefund oder Rezidiv) indiziert ist, dann sollte eine CT-Urographie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.17	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Alternativ zur CT-Urographie können ein MRT mit MR-Urogramm oder ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Für die Detektion von Zweittumoren des oberen Harntrakts bei Erstdiagnose eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll keine nuklearmedizinische Diagnostik (PET oder PET/CT) durchgeführt werden	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 5.14

Die Validität einer MRT der Harnblase als mulitparametrische MRT zur Differenzierung nicht-muskelinvasiver vs. muskelinvasiver Tumorstadien wurde in mehreren Studien untersucht. Vorläufige Ergebnisse einer zwischen MRT und transurethraler Resektion der Harnblase (TURB, siehe Kaptel 6) randomisierten Studie suggerieren eine eingeschränkte Spezifität bei Muskelinvasion in der MRT [334]; eine Metaanalyse mehrerer Studien beschreibt für die Auswertung nach VI-RADS (vesical imaging reporting and data system (VI-RADS) eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 0.83 (95% confidence interval [CI] 0.70-0.90) bzw. 0.90 (95% CI 0.83-0.95) [332].

Für den Nachweis einer perivesikalen Tumorinfiltration (T3 a und b) sind CT und MRT grundsätzlich gleichermaßen geeignet. Mikroskopische Infiltrationen sind aufgrund der geringeren Auflösung mit beiden Verfahren nur eingeschränkt nachweisbar. Im CT zeigen sich die perivesikalen Tumorinfiltrate als Dichteanhebungen im perivesikalen Fettgewebe. Im MRT ergibt sich eine Verdickung der Muskularis mit Vorwölbung nach perivesikal oder eine direkte Visualisierung der perivesikalen Tumorinfiltrate. Der Befund ist dann als VI-RADS 5 einzustufen. Eine starke Einschränkung der Treffsicherheit ergibt sich bei einem Zustand tiefer Resektion, da dann typischerweise ein erhebliches Ödem vorliegt und die Diagnostik im CT und MRT erschwert [335].

Die Inzidenz von synchronen nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen und Malignomen des oberen Harntrakts ist gering und liegt insgesamt zwischen 0.3-2.3% [336], [337], [338]. In der multivariaten Analyse von 28 Patienten mit einem synchronen Tumor des oberen Harntrakts von insgesamt 1529 Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom konnte die Lokalisation im Bereich des Trigonums als statistisch unabhängiger Prognosefaktor (RR 5.8, $p<0.0005$) identifiziert werden [338]. Bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms im Bereich des Trigonums steigt entsprechend die Inzidenz eines Malignoms des oberen Harntrakts auf 7% an. Wenn die Durchführung einer bildgebenden Abklärung des oberen Harntrakts auf Patienten mit einem Harnblasenkarzinom im Bereich des Trigonums beschränkt wird, reduziert sich die Durchführung der Bildgebung auf ca. 10% aller Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Allerdings werden dann auch nur ca. 41% der synchronen Tumoren des oberen Harntrakts diagnostiziert. Wird die Indikation für die Abklärung des oberen Harntraktes zusätzlich auf die Patienten mit einem multifokalen Harnblasenkarzinom ausgedehnt, so werden 69% der synchronen Tumoren diagnostiziert [338]. In einer retrospektiven Auswertung von 40 Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes als Zweitkarzinom bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms zeigte sich eine Zunahme der Häufigkeit in Abhängigkeit von der Risikogruppe. Bei high-risk Tumoren erhöht sich die Inzidenz von Zweittumoren des oberen Harntraktes auf 4.1% [339]. In der multivariablen Analyse fand sich bei multifokalen Tumoren ein relatives Risiko von 2;7 (95% KI 1,06 – 6,84).

Hintergrund zu 5.15.

Vor einer stadien- und risikoadaptierten Behandlung eines Harnblasenkarzinoms ist eine an den Befund angepasste Bildgebung nötig. Das gesamte Urothel sollte untersucht werden, um synchrone Zweittumoren erkennen zu können.

Bezüglich der Untersuchung des gesamten Urothels wird ein mehrphasiges CT mit Kontrastmittel mit CT-Urographie empfohlen [340]. Alternativ kann ein MRT mit Kontrastmittel und MR Urographie durchgeführt werden, jedoch liegen hierfür weniger Studien mit kleineren Studienkollektiven vor. Ein Ausscheidungsurogramm kann den oberen Harntrakt mit geringerer Strahlenexposition darstellen, hat jedoch eine geringere Treffsicherheit im Vergleich zur CT Urographie. Goldstandard für den Nachweis von Tumoren in der Harnblase ist dabei die Zystoskopie. In einer britischen Untersuchung von Blick et al. bei 778 Patienten mit Hämaturie konnte durch den primären Einsatz der CT-Urographie die Rate der diagnostischen Zystoskopien gesenkt werden. Bei Patienten mit einem Harnblasentumor im CT wurde primär eine starre Zystoskopie mit Resektion durchgeführt [328].

Bei histologisch gesichertem oberflächlichem und damit vollständig entferntem Harnblasentumor kann beim Primärbefund auf eine Staginguntersuchung verzichtet werden. Der Lokalbefund ist nach einer transurethralen Resektion verändert: Häufig findet sich ein Ödem, eine Wandverdickung oder auch eine Wandverschmälerung nach dem Eingriff. Zusätzlich können auch perivesikale Veränderungen nach einer tiefen Resektion abgegrenzt werden.

Die Inzidenz von synchronen nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen und Malignomen des oberen Harntrakts ist gering und liegt insgesamt zwischen 0.3-2.3%. In der multivariaten Analyse von 28 Patienten mit einem synchronen Tumor des oberen Harntrakts von insgesamt 1529 Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom konnte die Lokalisation im Bereich des Trigonums als statistisch unabhängiger Prognosefaktor (RR 5.8, $p<0.0005$) identifiziert werden. Bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms im Bereich des Trigonums steigt entsprechend die Inzidenz eines Malignoms des oberen Harntrakts auf 7% an. Wenn die Durchführung einer bildgebenden Abklärung des oberen Harntrakts auf Patienten mit einem Harnblasenkarzinom im Bereich des Trigonums beschränkt wird, reduziert sich die Durchführung der Bildgebung auf ca. 10% aller Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Allerdings werden dann auch nur ca. 41% der synchronen Tumoren des oberen Harntrakts diagnostiziert. Wird die Indikation für die Abklärung des oberen Harntraktes zusätzlich auf die Patienten mit einem multifokalen Harnblasenkarzinom ausgedehnt, so werden 69% der synchronen Tumoren diagnostiziert. In einer retrospektiven Auswertung von 40 Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes als Zweitkarzinom bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms zeigte sich eine Zunahme der Häufigkeit in Abhängigkeit von der Risikogruppe. Bei high-risk Tumoren erhöht sich die Inzidenz von Zweittumoren des oberen Harntraktes auf 4.1%. In der multivariablen Analyse fand sich bei multifokalen Tumoren ein relatives Risiko von 2.7 (95% CI 1.06 - 6.84).

Hintergrund zu 5.16. - 5.18

Für die Testgenauigkeit von PET oder PET/CT Diagnostik liegen keine Literatur und Daten vor.

5.6.2 Rezidiv eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Grundsätzlich entsprechen die bildgebenden Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf Vorliegen eines Rezidivs eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms der Diagnostik wie unter Kapitel 5.5.1 beschrieben (siehe Empfehlungen und Hintergrundtexte 5.14-5.17).

5.7 Bildgebende Diagnostik beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Vor einer stadien- und risikoadaptierten Behandlung eines Harnblasenkarzinoms ist eine an den Befund angepasste Bildgebung notwendig. Das gesamte, den Harntrakt auskleidende Urothel sollte untersucht werden, um synchrone Zweittumoren erkennen zu können. Bei bekannter Lokalisation sind die Invasionstiefe, die lokale Umgebungsinfiltration, die regionäre Lymphadenopathie sowie eine Fernmetastasierung zu erfassen. Sämtliche Kriterien sind für die Prognose bedeutsam und haben einen Einfluss auf die weitere Behandlung.

5.19	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll zum Ausschluss von Metastasen eine Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel des Abdomens und des Beckens mit CT-Urographie sowie des Thorax durchgeführt werden. Statt CT kann ein MRT des Abdomens und des Beckens mit MR-Urographie erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Ein kraniales CT oder eine Knochenszintigraphie sollen nur bei klinischer Symptomatik und/oder auffälligen diagnostischen Befunden erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 5.19

Bezüglich der Untersuchung des Harntrakts wird ein mehrphasiges CT mit Kontrastmittel mit CT-Urographie empfohlen (siehe Empfehlung 5.15. und 5.16.). Alternativ zum CT kann ein Ausscheidungsurogramm (AUG) mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation den oberen Harntrakt mit geringerer Strahlenexposition gegenüber einer CT-Urographie darstellen. Das AUG hat jedoch eine geringere Treffsicherheit im Vergleich zu dieser. Goldstandard für den Nachweis von Tumoren in der Harnblase ist die Zystoskopie, bei der auch eine retrograde Darstellung zur Abklärung des oberen Harntrakts erfolgen kann.

Goldstandard für den Nachweis von Tumoren in der Harnblase ist dabei die Zystoskopie. In einer britischen Untersuchung von Blick et al. bei 778 Patienten mit Hämaturie konnte durch den primären Einsatz der CT-Urographie die Rate der diagnostischen

Zystoskopien gesenkt werden. Bei Patienten mit einem Harnblasentumor im CT wurde primär eine starre Zystoskopie mit Resektion durchgeführt [328].

Die Infiltrationstiefe in der Harnblasenwand kann nur beurteilt werden, wenn bei gut gefüllter Harnblase eine Schnittebene senkrecht zur Tumorbasis vorliegt. Eine primär freie Schichtführung mit obliquen Schichtführungen war zunächst nur in der MRT möglich [341]. Im CT sind hierzu in den meisten Fällen multiplanare Rekonstruktionen erforderlich. Das ist mit modernen Mehrzeilen Spiral-CTs möglich. Sie erreichen mit Submillimeter-Kantenlängen der Voxel eine gute Auflösung auch in der Z- oder Längsachse [328], [341], [342], [343]. Eine Differenzierung von unterschiedlichen Wandschichten ist zwar, anders als in der kontrastmittelunterstützten MRT, im CT nicht möglich, jedoch wird diese Information durch die zystoskopische Resektion des Tumors geliefert [344]. Eine perivesikale Infiltration kann in der CT gut erfasst werden. In einer Studie an 201 Patienten mit gesichertem Urothelkarzinom der Harnblase fanden Rajesh et al. bei 5,5% (11 von 201) der Patienten Fernmetastasen. Bei 9 dieser Patienten lag eine Muskelinfiltration vor, bei den übrigen beiden Patienten eine nur oberflächliche Biopsie ohne Muskelanteile. Daraus wird gefolgert, dass bei Patienten mit tiefer Biopsie mit Muscularis und darin erkennbar nicht-muskelinvasivem Tumor auf ein Ganzkörper CT verzichtet werden kann [345].

Die MRT hat neben einem hohen Weichteilkontrast auch die Möglichkeit von frei wählbaren Schichtebenen. Dadurch können auch ohne 3D Sequenzen geeignete Schnittführungen erreicht werden. Dieser z.B. von Narumi et al. untersuchte Vorteil wird durch die moderne CT mit multiplanarer Rekonstruktion oder durch 3D Sequenzen im MRT überwunden. Die Treffsicherheit für das lokale Staging im MRT wird in einem Review von Dighe et al. mit 73 % bis 96 % angegeben [342]. In einer nicht systematischen Literaturanalyse zeigt Green et al. für die Differenzierung von muskelinvasivem vs. nicht muskelinvasivem Tumor Treffsicherheiten zwischen 64% und 98% mit einer Sensitivität von 76-94% und einer Spezifität zwischen 55-100% [346]. Die eingesetzten Techniken variieren jedoch. So wird in einigen Studien eine dynamische kontrastmittelunterstützte T1-w Untersuchung, in anderen eine ergänzende Spätserie und in anderen eine Diffusionsgewichtete Bildgebung durchgeführt. Eine regionäre Lymphadenopathie kann im CT und im MRT nur durch die Beurteilung des axialen Durchmessers und die Form des Lymphknotens beurteilt werden [347]. Spezifische lymphogene MR-Kontrastmittel haben sich trotz zunächst viel versprechender Studien nicht in der Routine etablieren können.

Hintergrund zu 5.20

Die Inzidenz von Knochenmetastasen beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom wird in der Literatur zwischen 2% und 12% angegeben [348], [349]. Taher et al. untersuchten 179 Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom, dabei zeigten 26 Patienten (14,5%) bereits bei Erstdiagnose der Erkrankung eine Skelettmetastasierung [350]. Die kumulative 3-Jahres-Inzidenz für Knochenmetastasen bei den verbleibenden 153 Patienten nach Therapie betrug 19,4 %. Die kumulative 3-Jahres-Inzidenz für Knochenmetastasen stieg mit der Höhe des klinischen Stadiums an: 8,4% für Stadium II, 49,1 % für Stadium 4. Shinagare et al. untersuchten die Metastasierung von muskelinvasiven Blasenkarzinomen (pT2 bis pT4) bei 150 Patienten [351]. Die klinischen Stadien bei den 150 Patienten waren: 43 pT2, 66 pT3 und 41 pT4. Knochenmetastasen wurden in dieser Gruppe bei 71 Patienten (47%) gefunden. Wallmeroth et al. fanden in einer Autopsiestudie bei 367 Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom (pT2-4) Knochenmetastasen bei 32% der Patienten [352]. Sengelov et al. untersuchten

240 Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Knochenmetastasen fanden sich bei 35% der Patienten [353].

Die Knochenszintigraphie repräsentiert ein standardisiertes Verfahren zur Diagnose und zur Verlaufskontrolle von Skelettmetastasen. Die Skelettszintigraphie wird standardmäßig zur Diagnostik von Knochenmetastasen eingesetzt, auch aufgrund ihrer vergleichsweise niedrigen Kosten und der allgemeinen Verfügbarkeit [354]. Bei Knochenschmerzen oder unklaren Anstieg bzw. einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase wird die Durchführung einer Skelettszintigraphie empfohlen. Wird zusätzlich zur Ganzkörperszintigraphie einer SPECT bzw. SPECT/CT- (Schichtaufnahme) durchgeführt, so können nach Expertenkonsens Sensitivität und Spezifität erhöht werden.

PET/CT

Zwei systemtische Reviews für PET und PET/CT zur Fragestellung des Stagings bei Blasenkarzinom wurden identifiziert [355], [356]. Der Review von Bouchelouche et al. zeigt variable Ergebnisse für die getesteten Parameter der PET/CT für das lokale T-Staging [355]. Einige Studien zeigten hohe, andere niedrige Sensitivitäten. Insgesamt wurden 21 Studien in das Review einbezogen, davon 14 Studien mit FDG durchgeführt, 5 Studien mit Cholin.

Die Sensitivität der FDG-PET und PET/CT im Rahmen des Stagings des Primärtumors reichte bei 13 Studien von 33 bis 100 % (Mittelwert 70%). Die Spezifität wurde bei den FDG-PET und PET/CT-Studien bei 10 Studien angegeben und reichte von 25 bis 97 % (Mittelwert 82%). Unter Verwendung von FDG wird die Bildgebung durch die Ausscheidung der FDG über die harnableitenden Wege beeinflusst; der Einfluss dieses Phänomens kann jedoch durch Wahl entsprechender Bildgebungsprotokolle minimiert werden [355].

Die Sensitivität für das Staging des Primärtumors mit der Cholin-PET und PET/CT reichte bei 4 Studien von 58 – 100 % (Mittelwert 86%). Die Spezifität wurde nur bei einer Cholinstudie mit PET/CT angegeben und lag bei 66 %.

In einem weiteren Review von Lu et al. wurde die Wertigkeit der FDG-PET und PET/CT beim Blasenkarzinom mit einer Metaanalyse untersucht. Sechs Studien wurden eingeschlossen. Die eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Qualität analysiert (interne und externe Validität). Im Rahmen der Metaanalyse wurden Forest Plots für die Sensitivität und Spezifität für die (1) Detektion des primären Blasenkarzinoms und für das (2) Staging und Re-Staging beim Vorliegen von Metastasen angegeben [356].

Die gepoolte Sensitivität und Spezifität beim PET/CT für die Detektion des primären Blasenkarzinoms waren 0,9 (95 %, Konfidenzintervall: 0,7 – 0,99) und 1,0 (95 % Konfidenzintervall: 0,74 – 1,0).

Die gepoolte Sensitivität/Spezifität der FDG-PET oder PET/CT für die Detektion von Metastasen eines Blasenkarzinoms war 0,82 (95 %, Konfidenzintervall: 0,72 – 0,89) und 0,89 (95 %, Konfidenzintervall: 0,81 – 0,95).

Es liegen keine Studien vor, in denen prospektiv der Zusatznutzen der PET oder PET/CT im Vergleich zur CT untersucht wurden. Ein Zusatznutzen der PET oder PET/CT zum CT ist durch prospektive Studien deshalb nicht belegt. Die PET/CT kann in begründeten Einzelfällen im Rahmen der primären Diagnostik und des primären Stagings erfolgen.

5.8 Bildgebende Diagnostik beim metastasierten Harnblasenkarzinom

Siehe Kapitel 5.6.1 (Empfehlung und Hintergrund 5.15.).

5.9 Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des nichtmuskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Siehe Kapitel 12.1 (Empfehlung und Hintergrund 12.13., 12.14. und Tabelle 62).

5.10 Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Siehe Kapitel 12.2 (Empfehlung und Hintergrund 12.21

5.11 Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des metastasierten Harnblasenkarzinoms

Siehe Kapitel 12.3.2

6 Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms

6.1 Technik der transurethralen Blasentumorresektion

6.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **B**	Wenn technisch möglich, sollte eine Resektion kleiner Blasentumoren in toto durchgeführt werden.	
Level of Evidence **2+**	[357], [358], [359]	
	Starker Konsens	

6.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Wenn eine fraktionierte Resektion von Blasentumoren durchgeführt wird, sollte diese Detrusormuskulatur einschließen.	
Level of Evidence **2+**	[357], [358], [359]	
	Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Im Rahmen einer TUR kann eine separate Asservierung von Resektionsrand und Resektionsgrund (Detrusor) erfolgen.	
Level of Evidence **2+**	[357], [358], [359]	
	Konsens	

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Die transurethrale Blasentumorresektion kann mit einer monopolaren oder bipolaren Schlinge durchgeführt werden.	
Level of Evidence **2-**	[360], [361]	
	Starker Konsens	

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Im Rahmen einer transurethralen Blasenresektion sollen folgende Befunde dokumentiert werden: geschätzte Größe des Tumors (in cm), Lokalisation und Anzahl der Tumoren.	
	Konsens	

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Den Pathologen soll das Erscheinungsbild des Tumors sowie das Vorhandensein weiterer Schleimhautauffälligkeiten und Informationen zu vorangegangenen Therapien mitgeteilt werden.	
	Starker Konsens	

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **B**	Bei einer transurethralen Resektion von Primärtumoren unter Weißlichtbedingungen und im Vorfeld entnommener negativer Urinzytologie sollte eine Durchführung unselektiver Resektionsbiopsien aus zystoskopisch unauffällig erscheinender Blasenmukosa (sog. „Blasenmapping“) nicht vorgenommen werden.	
Level of Evidence **2+**	[362]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 6.1, 6.2 und 6.3
In der retrospektiven Arbeit von Richterstetter et al. 2012 konnte an 305 standardisiert vorgenommen TUR-Bs gezeigt werden, dass bei einer fraktionierten Resektion

von Blasentumoren (laterale und tiefe Resektionsbiopsien zusätzlich zur Resektion des Primärtumors) die Rate an alleinigen, positiven Grundbiopsien bei Patienten mit pTa-Blasenkarzinomen 0 % betrug (0/145) und lediglich bei einer Resektion (0.7 %) ein positiver lateraler und tiefer Resektionsrand bestand [357]. In einer weiteren retrospektiven Arbeit wurde bei Patienten mit pTa-T1 Tumoren die differenzierte Resektion mit separat entnommenen lateralen Resektionsrandbiopsien sowie tiefen Grundbiopsien (N=67) mit einer undifferenzierten Abtragungsweise verglichen (N=97), welche keine separate Einsendung von lateralen und tiefen Proben beinhaltete. Hier zeigte sich eine signifikant verringerte Rate an residualen Tumoren im Rahmen einer Zweitresektion nach 6-10 Wochen (p=0.03) bei differenzierter Resektionsweise [358].

In einer weiteren retrospektiven Arbeit konnte ferner bei 473 Patienten mit nicht-muskelinvasiven Blasentumoren (pTa-T1) gezeigt werden, dass der Nachweis von Detrusorgewebe im Resektat mit einem verringerten Risiko für ein Rezidiv in der ersten Nachsorgezystoskopie assoziiert war [Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, Mishriki SF, N'Dow J, Grigor KM; Edinburgh Urological Cancer Group et al. 2012]. Die bisher publizierten Serien zur en-bloc Resektion von Blasentumoren mittels lasergestützter oder monopolarer Resektionstechnik beinhalten derzeit keine prospektiv randomisierten Daten im Vergleich zur konventionellen Resektion.

All diesen größtenteils retrospektiven Vergleichsstudien/ monozentrischen Einzelfallserien liegt ein hohes Risiko für einen Selektionsbias im Hinblick auf die Auswahl geeigneter Patienten zugrunde. Die generelle Durchführbarkeit einer en-bloc Resektion hängt stark von der Tumorlokalisation, der Infiltrationstiefe, Vorresektionen und Tumorgröße ab. Ferner ist die en-bloc Bergung von Präparaten bei Tumoren größer 3 cm nur eingeschränkt möglich [363], [364].

In einer retrospektiven Arbeit wurden 97 Patienten ausgewertet, die bei neu diagnostiziertem, nicht-muskelinvasiven Blasentumor einer Laserresektion mittels 2µm Faser (Gruppe 1, N=30), einer Holmium-Laserresektion (Gruppe2, N=25) und einer konventionellen monopolaren TUR-B (Gruppe 3, N=42) unterzogen wurden. Der maximale Tumordurchmesser war in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2 und 3 (Mittelwert ± Standardabweichung: Gruppe 1 vs. 2 vs. 3: 2.23cm ±0.76 vs. 1.38 ±0.58 vs. 1.54±0.66; p<0.001). Die pathologischen und klinischen Tumorcharakteristika waren zwischen den drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (T-Kategorie, Tumorgrad, Tumorfokalität, präoperativer Hämoglobinwert). Es zeigte sich, dass der postoperative Hb-Abfall in Gruppe 1 und 2 signifikant niedriger war als in Gruppe 3. Kein Unterschied zwischen den Gruppen wurde hinsichtlich Operationszeit, Blasenperforation, Katheterverweildauer, Hospitalisationszeit und Rate an Harnröhrenstrikturen festgestellt. Limitationen der Studie stellen die relativ kleinen Gruppengrößen und der retrospektiv bedingte hohe Selektionsbias dar. Auffallend ist ferner die im Vergleich zur europäischen/nordamerikanischen Literatur längere durchschnittliche Krankenhausliegezeit, die von den Autoren durch die Besonderheiten des chinesischen Gesundheitssystems erklärt wird (in Tagen, Mittelwert ± Standardabweichung: Gruppe 1 vs. 2 vs. 3; 6.43 ±2.43 vs. 5.0 ±2.12 vs. 6.55±3.73; p=0.10) [365].

In einer weiteren Arbeit wurden 212 konsekutive Patienten mit neu diagnostiziertem, nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom retrospektiv verglichen. Hierbei wurden 101 Patienten mittels Holmium-Laser (HoLRBT)-Resektion und 111 Patienten mittels monopolarer, konventioneller TUR-BT behandelt. Die Ho-LRBT-Resektionen wurden durch insgesamt 3 Operateure vorgenommen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Zusammensetzung der beiden Kohorten hinsichtlich Geschlecht, Alter (p=0.069), Tumormultifokalität, Tumorgröße, T-Kategorie, Tumorgrad, assoziiertem

Carcinoma in situ und EORTC-Risikostratifizierung. Patienten mit HoLRBT hatten eine signifikant längere Operationszeit (30.69 ±16.10 Minuten vs. 24.90 ±14.44 Minuten; p=0.038). Ferner hatten Patienten in der HoLRBT –Gruppe ein signifikant höheres Risiko für die Auslösung eines Obturatorreflexes, eine verlängerte Blasenirrigationszeit, eine längere Katheterverweildauer, und eine längere Hospitalisationszeit. Keine Unterschiede wurden im Hinblick auf die Rezidiv und Progressionsrate innerhalb der jeweiligen EORTC Risikogruppen festgestellt. Ähnlich zur oben genannten Studie von Zhong et al stellen Limitationen der Studie die relativ kleinen Gruppengrößen und der retrospektiv bedingte Selektionsbias dar [366].

In einer französischen, retrospektiven Studie konnte anhand einer pathologischen Reevaluation von 340 Patienten mit der Erstdiagnose eines pT1 Harnblasenkarzinoms gezeigt werden, dass die Rate des Vorhandenseins von Detrusormuskulatur im Resektatgewebe in direkter Assoziation mit der Erfahrung des Operateurs stand [367]. Von den 340 transurethralen Blasenresektionen wurden 237 durch einen Operateur mit Facharztstatus und 103 durch Operateure ohne Facharztstatus vorgenommen. Hierbei zeigte sich, dass die Rate an mitreseziertem Detrusorgewebe (pro Operation) in der Gruppe der Fachärzte (175/238) signifikant höher war als bei den Assistenzärzten (63/103) (73,8% vs. 61,3%, p=0.02). In der multivariaten Analyse war die Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs nach drei Monaten in der Gruppe der Fachärzte signifikant geringer (OR: 2.33; 1.45-3.74, p=0.01). Als beeinflussender Faktor der Studie ist anzumerken, dass eine Re-TUR-B bei Patienten mit Detrusormuskelnachweis nicht vorgenommen wurde, sondern lediglich eine zystoskopischen Kontrolle mittels flexibler Zystoskopie nach drei Monaten erfolgte. Dagegen wurden Patienten ohne Detrusornachweis im Primärresektatgewebe einer Re-TUR-B unterzogen. Ferner wurden in dieser Studie keine Daten zur Rolle der Re-TUR-B und des Upstagings im Hinblick auf das Überleben im T1-Stadium erhoben.

Dagegen zeigte sich in einer weiteren retrospektiven Studie , dass in einem Kollektiv von 221 Patienten die Rate an R1-Befunden unabhängig vom Erfahrungsgrad des Operateurs war, wenn die Resektion unter der Supervision eines erfahrenen Operateurs erfolgte (R1-Raten: 34.2% für die Gruppe der erfahrenden Operateure vs. 41.2% für Assistenzarztgruppe unter Supervision, p=0.28) [357].

In einer anderen retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von Detrusormuskulatur bei Patienten mit erstdiagnostizierten high- und low-risk NMIBC mit einem signifikant geringeren Risiko für ein Rezidiv assoziiert war [Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, Mishriki SF, N'Dow J, Grigor KM; Edinburgh Urological Cancer Group et al. 2012]. Hierbei hatten die als erfahren eingestuften Resekteure (Oberärzte/Assistenzärzte im 5. und 6. Jahr) signifikant höhere Raten an mitreseziertem Detrusorgewebe als die Gruppe der Assistenzärzte bis zum 4. Ausbildungsjahr. Eine wichtige Limitation der Studie ist, dass keine Subanalyse für low- und high-risk Karzinome bezogen auf das Vorhandensein von Detrusormuskulatur wie auch die klinische Erfahrung des Resekteurs vorgenommen wurde.

Hintergrund zu 6.4

In einer prospektiven, randomisierten Studie wurden 132 Patienten mit neu diagnostiziertem, nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom mittels monopolarer (mTURB, N=65) und bipolarer TURB (bTURB, N=67) behandelt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Harnwegsinfekt und nachgewiesener Detrusorinfiltration. Alle Patienten erhielten eine Frühinstillation innerhalb von sechs Stunden postoperativ. Die klinischen und pathologischen Charakteristika des Gesamtkollektivs zeigten keine signifikanten

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der primäre Endpunkt der Studie war der Nachweis einer Überlegenheit der bTURB im Hinblick auf Katheterverweilzeit, Zeitraum der Hospitalisation und prä- und postoperative Hämoglobindifferenz. Es zeigte sich, dass Patienten mit bTURB eine signifikant kürzere Katheterverweilzeit (bTURB 1.3 Tage, mTURB: 2.3 Tage, p=0.01) und eine kürzere stationäre Krankenhausverweildauer hatten (bTURB: 2.2 Tage; mTURB: 3.5 Tage, p=0.008). Die Rate an histologischen Retraktionsartefakten war in der bTURB-Gruppe signifikant niedriger als in der mTURB-Gruppe (p=0.01) Hingegen zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf die Differenz des prä- und postoperativen Hämoglobinwertes (p=0.36). In der Gruppe der mTURB ereigneten sich zwei Blasenperforationen und keine in der bTURB-Gruppe (p=0.11). Ein Obturatorreflex wurde jeweils bei einem Patienten in beiden Gruppen festgestellt. Alle 132 Patienten wurden mindestens 24 Monate onkologisch nachgesorgt. Das 2-Jahres intravesikale rezidivfreie Überleben lag bei 67% in der bTURB und bei 60% in der mTURB Gruppe (p=0.70). Als wesentliche Limitation der Studie ist die relative niedrige Anzahl an eingeschlossenen Patienten aufzuführen [360].

In einer retrospektiven Studie wurde untersucht, inwieweit eine Reduktion der Leistung von Plasmageneratoren bei der bipolaren Resektion im Hinblick auf das Risiko einer Auslösung eines Obturatorreflexes im Verhältnis zur Resektatqualität vorgenommen werden kann. Hierbei zeigte sich, dass durch eine Reduktion der Watt-Zahl (Herstellerempfehlung: von 160W für Schneidestrom/80W für Koagulationsstrom auf 50W Schneidestrom/40W für Koagulationsstrom) kein Obturatorreflex ausgelöst wurde (N=98) und die Qualität der Resektate im Hinblick auf deren pathologische Interpretation erhalten blieb [361].

Nebenbemerkung: Der Empfehlungsgrad zu dieser Empfehlung berücksichtigt die erfahrungsgemäß derzeit sehr heterogene Ausstattung der Kliniken in Deutschland mit bipolaren Resektoskopsystemen.

Hintergrund zu 6.5 und 6.6

Es existieren zum Zeitpunkt der Literaturrecherche dieser Empfehlung keine Daten, die einen onkologischen Einfluss der Übermittlung von klinischen Informationen zu eventuellen Vortherapien/ zystoskopischem Befund von Operateur zu auswertendem Pathologen (geschätzte Tumorgröße, Tumorlokalisation und Anzahl der Tumorbefunde, Tumorerscheinungsbild) systematisch nahelegen. Jedoch ist es aus der klinischen Betrachtungsweise auch im Hinblick auf eine möglichst akkurate Stratifizierung des Rezidiv- und Progressionsrisikos nach EORTC-Risikotabellen sinnvoll, diese Informationen im pathologischen Begleitschein bzw. Operationsbericht dezidiert aufzuführen.

Hintergrund zu 6.7

In einer retrospektiven Studie wurden bei 293 Patienten mit nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom zusätzlich Resektionsbiopsien aus suspekt (n=59) und unauffällig erscheinender Mukosa (n=234) neben der Resektion des Primärtumors vorgenommen [362]. Bei 23 der 59 Patienten mit suspekter Blasenschleimhaut zeigte sich Malignität im Resektionsmaterial. Neun der 23 Patienten hatten ein alleiniges Carcinoma in situ (39%), wobei drei der neun Patienten eine negative Urinzytologie hatten. Bei den 234 Patienten, die zusätzlich zur Resektion des Primärtumorbefundes multiplen Resektionsbiopsien aus unauffällig erscheinender Blasenschleimhaut erhielten, wurde bei 26 Patienten (11.1%) ein Blasenkarzinom festgestellt. Hierbei wurde bei 5 Patienten ein alleiniges CIS festgestellt, wobei bei diesen fünf Patienten die im Vorfeld

entnommen Urinzytologie positiv war. Bei keinem der 293 Patienten ergab sich durch den zusätzlichen Nachweis von Malignität in den unselektiv oder selektiv entnommenen Biopsien ein Upstaging bzw. Upgrading, noch wurde das therapeutische Vorgehen in Bezug auf den Primärtumorbefund dadurch geändert. Mögliche Limitationen dieser Studie stellen eine pathologische Inter- und Intraobserver-Variabilität in der Einstufung von Malignität, die institutionell bedingte Nicht-Durchführung einer Re-TURB, Chemo-Frühinstillation und BCG-Erhaltungstherapie während des untersuchten Zeitraums von 1998 bis 2005 dar.

Zur Frage einer gleichzeitigen Durchführung einer TUR-B bei Blasentumorverdacht und TUR-P bei gleichzeitig vorliegender Indikation zur TUR-P soll an dieser Stelle noch Bezug zur Literatur genommen werden. Hierzu gibt es eine randomisierte Studie von Singh et al. [368]. In dieser Studie wurden 48 Patienten 1:1 randomisiert. Die Rate an Tumorrezidiven in beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (12/24 Patienten (50%) in der Gruppe mit simultaner Resektion und 11/24 (43%) bei separater Resektion). In einer hauptsächlich auf retrospektiven Daten beruhenden Metaanalyse wurde untersucht, inwieweit eine simultane Durchführung einer TUR-B mit einer TUR-P bei BPS mit einem erhöhten Blasenkarzinomrezidiv und Rezidiv im Bereich des Blasenhalses und Prostataloge assoziiert war [368]. Hierfür wurden 483 Patienten mit TUR-B und TUR-P in einer Sitzung (Gruppe 1) gegenüber 500 Patienten mit zweizeitigen Vorgehen (Gruppe 2) aus insgesamt sechs Studien eingeschlossen. In der Metaanalyse war ein Tumorrezidiv bei 203 der 483 Patienten in Gruppe 1 (42%) und 256 der 500 Patienten (51.2%) in Gruppe 2 nachweisbar gewesen. Das intravesikale Rezidivrisiko war in Gruppe 1 signifikant niedriger als in Gruppe 2 (kombinierte Odds Ratio=0.67; 95%-CI: 0.52-0.88; p=0.003). Ein Tumorrezidiv in der resezierten Prostata trat bei 37 der 483 Patienten (7.7%) und 42 der 500 Patienten (8.2%) auf (kombinierte OR: 0.92; 95%CI: 0.57-1.49; p=0.74). Es konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Einfluss der Faktoren wie mittleres Alter, mittlerer Nachsorgezeitraum, Tumormultifokalität und Jahr der Publikation auf die Ergebnisse festgestellt werden [369].

An dieser Stelle soll auch Bezug zur Literatur hinsichtlich der Frage einer Resektion der paracolliculären Rinne/prostatischen Urethra bei positiver Zytologie und negativem zystoskopischen Befund Stellung genommen werden. Es existieren zum Zeitpunkt der Literaturrecherche dieser Empfehlung keine systematischen Vergleichsstudien zur Bedeutung einer paracolliculären Resektion bei positiver Zytologie und negativem zystoskopischen Befund. Dennoch erscheint es aus dem klinischen Kontext sinnvoll, neben einer Abklärung des oberen Harntraktes auch eine Biopsie aus den paracolliculären Anteilen bei klinischen Verdachtsmomenten zu erwägen, um ein mögliches Carcinoma in situ der prostatischen Harnröhre auszuschließen.

6.2 Neue Detektionstechniken des Blasenkarzinoms

6.2.1 Einfluss der fluoreszenzassistierten Diagnostik und des narrow-band imaging bei der transurethralen Resektion des Blasentumors

6.8	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **2++**	Die fluoreszenzassistierte TUR-B mit Hexylaminolaevulinat hat eine um ca. 20% höhere Tumor-Detektionsrate im Vergleich zur konventionellen Weißlicht-TUR-B.	
	[370], [371], [372]	
	Starker Konsens	

6.9	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **1-**	Die fluoreszenzassistierte TUR-B mit Hexylaminolaevulinat detektiert ca. 40% mehr Carcinomata in situ als die Weißlicht-TUR-B.	
	[373], [374], [375]	
	Starker Konsens	

6.10	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **1++**	Die Daten zum Einfluss der fluoreszenzassistierten TURB in Bezug auf die Verminderung der Rezidivrate und des rezidivfreien Überlebens sind nicht einheitlich.	
	[376], [377], [378], [379]	
	Konsens	

6.11	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **1++**	Ein Einfluss der fluoreszenz-assistierten TURB in Bezug auf die Progressionsrate, das progressionsfreie Überleben, das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben konnte nicht gezeigt werden.	
	[375], [380], [381]	
	Starker Konsens	

6.12	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Die fluoreszenzassistierte TUR-B mit Hexylaminolaevulinat sollte bei Patienten mit • multifokalen Tumoren • und/oder high-grade Tumoren in der Vorgeschichte • und/oder Verdacht auf Carcinoma in situ (z. B. positive Urinzytologie) ergänzend durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Einleitung

Die Weißlicht-Zystoskopie (WLC) der Harnblase stellt den Standard in der primären Diagnostik des Harnblasenkarzinoms dar. Die Sensitivität und Spezifität der Weißlicht-Zystoskopie in der Detektion von Harnblasenkarzinom ist limitiert und liegt untersucher-abhängig zwischen 6-84% (Sensitivität) und 43-98% (Spezifität). Vor allem die Diagnose kleiner papillärer Tumoren sowie der Carcinomata in situ (Cis) sind mit der Weißlicht-Zystoskopie erschwert [318].

Die photodynamische Detektion (PDD) von Blasentumoren mittels intravesikaler Instillation von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) wurde seit Beginn der 90er Jahre eingesetzt. Es zeigte sich eine verbesserte Tumordetektionsrate, eine Verminderung der Residualtumorrate in der Nachresektion und eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens im Vergleich zur Weißlichtzystoskopie [370]. Hexaminolävulinsäure (Hexvix®; HAL) ist ein Esterderivat von 5-ALA mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften. Es ist das einzige zurzeit zugelassene Medikament für PDD. Aufgrund der früheren Einführung von 5-ALA existieren zahlreiche Studien mit dieser Substanz, allerdings gibt es keine direkten vergleichenden Untersuchungen zwischen 5-ALA und HAL. In einer retrospektiven, vergleichenden Analyse mit 398 Patienten (WLC vs 5-ALA vs HAL) fanden Burger et al. mit beiden Substanzen eine signifikant niedrigere Residualtumorrate in der Nachresektion ($p< 0.01$) und eine signifikant höhere rezidivfreie Überlebensrate nach 3 Jahren ($p<0.1$) ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Substanzen [382]. Eine Metaanalyse fand vergleichbare Sensitivitäten und Spezifitäten für 5-ALA und HAL [371], so dass die Evidenz für 5-ALA als übertragbar auf HAL angesehen wird. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie existiert eine Metaanalyse und

ein Review, das sich ausschließlich auf HAL bezog [375], [383], [384]. Deshalb werden Teile der unten angegebenen Statements zwangsläufig mit Literaturzitaten belegt, die sich auf PDD (5-ALA und HAL) beziehen.

Hintergrund zu 6.8-6.11

Die HAL-gestützte TUR-B (HAL-TUR-B) zeigte in allen prospektiv randomisierten Untersuchungen eine höhere Tumor-Detektionsrate im Vergleich zur WL-TUR-B [379], [373], [375], [376], [383], [385]. Wie bei der TUR-B mit 5-ALA werden auch bei der HAL-TUR-B signifikant mehr Carcinoma in situ detektiert als bei der WL-TUR-B [373], [375], [377], [385]. Es gibt mehrere Studien, die einen Vorteil für Ta-Tumoren, Carcinoma in situ und multifokale Tumoren sehen, nicht jedoch für singuläre und T1-Tumoren [373], [375], [378], [383], [386]. Auch die Metaanalyse von Burger et al zeigte eine signifikant höhere Detektionsrate bezogen auf Ta-Tumoren (p<0.001) und CIS (p<0.001) im Vergleich zur WL-TUR-B, jedoch nicht für T1-Tumoren (p=0.050 [383]. Es muss jedoch beachtet werden, dass vor allem für die Detektion eines CIS die Studienergebnisse dadurch beeinträchtigt sind, dass nicht in allen Studien PDD mit Mapping-Biopsien verglichen wurde und die Sensitivität der Mapping-Biopsien in den Studien zwischen 0%-92% liegt [387]. Die meisten bisher publizierten, prospektiv randomisierten Studien fanden eine verminderte Rezidivrate bei den Patienten in der HAL-TUR-B Gruppe [379], [374], [376], [377], [378]. Eine große Multicenterstudie randomisierte 814 Patienten zwischen einer WL–TUR-B und einer HAL-TUR-B. Nach 9 Monaten lag die Rezidivrate im WL-Arm bei 56% und im HAL-Arm bei 47% (p=0.026) [376]. Eine retrospektive Langzeitanalyse dieser Studie (Follow-up WL-TUR-B 53 Monate, HAL-TUR-B 55 Monate) zeigte eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens um 7 Monate im Fluoreszenzarm (p=0.04) [388].

Zwei prospektiv randomisierte Studien fanden keinen Vorteil bezüglich der Rezidivrate nach Einsatz der HAL-TUR-B. Eine Studie randomisierte 130 Patienten mit primären oder rezidivierenden nichtmuskelinvasiven Blasentumoren. Weder eine routinemäßige Nachresektion noch eine Frühinstillation wurden durchgeführt. Nach einer medianen Nachsorgezeit von 24 Monaten lag die Rezidivrate bei den per Protokoll nachgesorgten Patienten (n=85) bei 45.9 % im WL-Arm vs. 37.5 % im HAL-Arm. Weder die Rezidivrate noch das rezidivfreie Überleben unterschieden sich statistisch signifikant (p=0.202) [389]. Eine britische Studie mit insgesamt 249 Patienten kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier wurden sowohl eine MMC-Frühinstillation bei allen geeigneten Patienten, als auch eine Nachresektion bei T1-Tumoren und eine BCG-Instillationstherapie bei high-risk Tumoren durchgeführt. Nach 12 Monaten Nachsorgezeit ergaben sich bei den 161 evaluierbaren Patienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens (p = 0.38) [O'Brien, T. et al. 2013]. Negative Studien wurden in der Vergangenheit auch mit 5-ALA publiziert. In einer skandinavischen Studie mit 300 Patienten wurden zwar unter 5-ALA signifikant mehr CIS (33 %), pT1 und Ta–Tumoren detektiert, jedoch fand sich nach 12 Monaten kein Unterschied bezüglich der Rezidivrate [390]. In der Studie von Stenzl et al war die Rezidivrate sogar unter WL niedriger als unter 5-ALA, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erlangen [372].

Die Metaanalyse von Burger errechnete auf der Basis von drei inkludierten Studien einen signifikanten Vorteil bezüglich der Rezidivrate für Patienten die HAL-gestützt reseziert worden waren im Vergleich zur Weißlicht-TUR (34.5 vs. 45.4 %, p = 0.006). Die Zeit bis zum Rezidiv unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe (p=0.276) und war in einer Studie nach HAL-TUR-B sogar kürzer [383]. Von den drei weiteren bisher publizierten Metaanalysen bezogen nur zwei prospektiv randomisierte Studien

Hexaminolaevulinat mit in die Analyse der Langzeiteffizienz ein: Eine Studie mit 1562 Patienten ermittelte eine statistisch signifikante Reduzierung der Rezidivrate in der HAL-Subgruppe (p<0.0001) und eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit für 5-ALA/HAL (3 Studien mit 759 Patienten) um 7,39 Wochen. Die Subgruppenanalyse ergab einen signifikanten Vorteil für multifokale Tumoren und Tumoren der mittleren und hohen Risikogruppe, jedoch nicht für singuläre und Niedrigrisikotumoren [380]. Die zweite Metaanalyse inkludierte 4078 Patienten in 14 Studien. Die Autoren fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen WL und Fluoreszenzresektion bezüglich der rezidivfreien Zeit nach 3 bzw. 12 Monaten follow-up [391]. Nahezu alle bisher publizierten prospektiv randomisierten Studien oder Metaanalysen sowohl mit Hexvix als auch mit 5-ALA konnten keinen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich der Progressionsrate, des progressfreien Überlebens oder des tumorspezifischen Überlebens demonstrieren [375], [380], [381]. Lediglich eine prospektiv randomisierte 5-ALA Studie mit 102 Patienten fand eine signifikante Reduzierung der Progressionsrate nach 42 Monaten um 10 % im 5-ALA Arm [392].

Hintergrund zu 6.12

Nahezu alle HAL-Publikationen zeigen, ähnlich wie die älteren Untersuchungen zu 5-ALA eine signifikant höhere Tumordetektionsrate für Carcinoma in situ, multifokale und high-grade Tumoren.

Aus der oben angegebenen Literatur ergibt sich zwar eine Verminderung der Rezidivrate nach HAL-TUR-B in den meisten Studien, jedoch keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich der Verlängerung der rezidivfreien Zeit. Die zwei negativen prospektiv randomisierten Studien und die negative Metaanalyse lassen eine generelle Empfehlung der HAL-TUR-B für alle Tumoren nicht zu [380], [383], [391].

Alternative Detektion mit Narrow-Band Imaging (NBI)

Neben der photodynamischen Diagnostik ermöglicht der Einsatz von Narrow-Band Imaging (NBI) eine Verbesserung der Detektionsrate im Vergleich zur Weißlichtzystoskopie. Die Evidenz dazu basiert ebenfalls auf der Auswertung von Metaanalysen im Vergleich zur Weißlichtzystoskopie [393], [394]. Hierbei zeigt sich eine verbesserte Detektionsrate sowohl bezogen auf die Anzahl diagnostizierter Patienten als auch der Anzahl der Tumore. Die Sensitivität der NBI liegt höher im Vergleich zur Weißlicht-Zystoskopie (94.3 % vs. 84.8 %), wobei die Spezifität in der Weißlicht-Zystoskopie höher ist (84.7 % vs. 87.0 %). Daten zu Rezidiv- und Progressionsraten aus den Metaanalysen liegen nicht vor. Bezüglich Rezidivraten existiert eine prospektiv randomisierte, bi-zentrische Studie mit 148 Patienten, die eine Reduktion der Rezidivhäufigkeit von 51.4 % unter Weißlicht auf 32.9 % unter NBI nach 1 Jahr beschreibt (OR = 0.62; p = 0.0141) [395]. Vergleichende Studien zwischen PDD und NBI liegen nicht vor, weshalb eine Empfehlung hierzu nicht gegeben werden kann. Insgesamt ist die Datenlage zu NBI weniger umfangreich als die zu PDD. Das fast völlige Fehlen von Daten zu Progress- und Rezidivraten lässt derzeit eine generelle Empfehlung der Technik nicht zu.

Tabelle 34: Ergebnisse der Metaanalysen zur Anwendung von Narrow-Band-Imaging (NBI)

Autor	Syst. Review/ Meta-Analysen	Anzahl Studien/ Patienten	Detektion zusätzlicher Tumoren (Patienten-Level)	Detektion zusätzlicher Tumoren (Tumor- level)	Detektion zusätzlicher Cis (Tumorlevel)	Sensitivität	Spezifität
Li [393],	Meta- Analyse	Studien: 7 Patienten: 1040	Random - effect estimate 17% (95% CI 10-25%)	Random - effect estimate 24% (95% CI 17-31%)	Random - effect estimate 28% (95% CI 14-45%)	n.a.	n.a.
Zheng [394],	Meta- Analyse	Studien: 8 Patienten: 1022	n.a.	n.a.	n.a.	Patienten- level: Alle Tumore NBI 0.943 (95% CI 0.914-0.964) Weisslicht 0.848 (95% CI 0.803-0.885) Cis: NBI 0.927 (95% CI 0.878 – 0.960)	Patienten- level: Alle Tumore NBI 0.847 (95% CI 0.812-0.878) Weisslicht 0.870 (95% CI 0.831-0.903) Cis: NBI 0.768 (95% CI 0.730 – 0.802)

Tabelle 35: Vergleich des rezidivfreien Überlebens (RF-ÜL), der Zeit bis zum Rezidiv und der progressionsfreien Überlebenszeit (PF-ÜL) zwischen PDD und Weißlicht-Zytoskopie (WLC) in prospektiven Studien

Studie	Substanz	n	Follow- Up Monate	RF-ÜL (%)		PF-ÜL (%)		Zeit bis zum Rezidiv (Monate)	
				PDD	WL	PDD	WL	PDD	WL
Babjuk 2005 [386]	5-ALA	122	24	40	28				
Daniltchenko 2005 [392]	5-ALA	115	2 60	84 41	59 25	92	82	12	5
Denziger 2007 [396]	5-ALA	301	48	84	64				
Denzinger 2008 [397]	5-ALA	46 (nur T1)	48	91	69				
Stenzl 2010 [376]	HAL	359	9	53	44				
Stenzl 2011 [372]	5-ALA	551	12	69	74 (ns)	89	90 (ns)		
Schumacher 2010 [398]	5-ALA	300	12	55	56 (ns)				
Geavlete 2010 [377]	HAL	362	12	78	68	98	96 (ns)		
Hermann 2011 [379]	HAL	145	12	83	70				
Grossmann 2012 [388]	HAL	516	PDD 55 WL 53	38	32 (ns)			16	9

6.3 Die TUR-Nachresektion beim nicht-muskelinvasiven Blasentumor

6.13	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **1-**	Bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom und mittlerer oder hoher Risikokonstellation (Definition siehe Empfehlung 6.15) verbessert die Nachresektion die diagnostische Genauigkeit in Bezug auf Ausdehnung und Tumorcharakterisierung.	
	[399], [398], [400]	
	Starker Konsens	

6.14	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **1-**	Bei Patienten mit einer niedrigen Risikokonstellation ist nicht erwiesen, dass die Nachresektion die diagnostische Genauigkeit verbessert.	
	[401], [402], [403]	
	Starker Konsens	

6.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Ist keine Zystektomie geplant, soll eine Nachresektion bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase mit folgender Konstellation durchgeführt werden: • bei Tumoren, bei denen die primäre TUR inkomplett war • wenn in der initialen TUR kein Muskel im histopathologischen Präparat nachweisbar war, außer pTa Low Grade • bei pT1-Tumoren • bei allen high-grade Tumoren, mit Ausnahme der Patienten mit primärem Carcinoma in situ (pTis)	
Level of Evidence **1-**	[398], [402]	
	Starker Konsens	

6.16	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Eine Nachresektion sollte innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Resektion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.17	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Die Nachresektion soll das Areal der ersten Resektion sowie alle makroskopisch suspekten Areale umfassen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Einleitung

Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Blasentumor stellen eine heterogene Gruppe dar, mit unterschiedlichen klinischen Verläufen in Bezug auf Rezidivrate, Progression und tumorfreiem Überleben. Das Ziel der transurethralen, fraktionierten Resektion (TUR) liegt neben der kompletten Tumorentfernung in der korrekten Einschätzung des Tumorstadiums. Die TUR hat ihre Limitationen, da Tumoren übersehen werden können und die Tiefe der Resektion, die entscheidend für den Anteil von Muskulatur in der pathologischen Probe ist, nicht eindeutig eingeschätzt werden kann. Multifokale Tumoren, schwierige anatomische Lage des Tumors, Trabekulierung und die Dicke der Blasenwand verhindern eine optimale Probengewinnung. Eine inkomplette TUR hat fraglos einen Einfluss auf den weiteren, klinischen Verlauf des betroffenen Patienten.

Hintergrund zu 6.13

Seit Anfang der 90er Jahre zeigten zahlreiche Studien einen hohen Anteil von Resttumoren, wenn nach einer initialen TUR eine Nachresektion durchgeführt wurde [399], [400], [404], [405]. Die Residualtumorrate lag zwischen 19% und 76%, wobei Resttumoren überwiegend (ca. in 80%) an der Stelle der alten Resektion gefunden wurden [406], [407]. Es gibt kaum Daten über den Einfluss des Operateurs. Die wenigen Studien, die dies untersuchten, fanden keinen Unterschied zwischen erfahrenen und weniger erfahrenen Resekteuren [401], [406]. Durch die Nachresektion kommt es zu einem signifikanten upstaging, auch bei Patienten, bei denen in der primären TUR muscularis propria nachgewiesen wurde [402].

Nur wenige Studien untersuchten Patienten mit einem Niedrigrisikoprofil. Ali et al. fanden in 40 % der initialen pTa-Tumoren und in 67 % der pT1-Tumoren Residualtumoren bei der Nachresektion [403]. Bei keinem der initialen Ta-Tumoren fand sich ein upstaging > pT1, wogegen 26 % der initialen pT1-Tumoren ein Stadium ≥ pT2 bei der Nachresektion aufwiesen. Zurkirchen et al. fand 27 % Resttumoren bei primären pTa-Tumoren vs 37 % nach primärem pT1-Befund in der Erstresektion [401]. Die erste und bislang einzige Metaanalyse von Vianello et al. untersuchte 2262 Patienten mit 36 %

pTa, 63.4 % pT1 und 0.6 % mit einem initialen Cis, die nach 2-8 Wochen nachreseziert wurden. Die Residualtumorrate und Rate der Tumoren mit höherem Grad bzw. Stadium lag bei initialen Ta-Tumoren bei 39 % und 14 %, bei pT1-Tumoren bei 47 % und 9 % [402]. Dennoch kann hieraus nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass alle pTa-Tumoren einer Nachresektion unterzogen werden sollten, da in nahezu allen Nachresektionsstudien ein starker Trend zum Einschluss von Hochrisikokarzinomen festzustellen ist. Neben dem Stadium wurden häufig Tumorgrad, aber auch Tumorgröße (≥ 3cm), Tumorzahl, Rezidiv- oder Primärtumor und begleitendes CIS verwendet.

Hintergrund zu 6.14

Ein Einfluss der Nachresektion auf die Rezidivrate wurde in vier Studien untersucht, zwei davon prospektiv randomisiert. Divrik et al. randomisierten 210 primäre T1-Tumoren, wobei alle mit 40mg Mitomycin frühinstilliert wurden und danach zwischen Nachresektion nach 2-6 Wochen und reinem Follow-up randomisiert wurden. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 66.1 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens (47 vs 12 Monate), des progressionsfreien Überlebens (73 vs 54 Monate) und des tumorspezifischen Überlebens (83 vs 69%) zugunsten der nachresezierten Patienten [408]. Kim et al. randomisierte 126 Patienten mit nicht-muskelinvasiven Hochrisiko-Blasenkarzinomen, wobei 33% der Patienten mit Nachresektion und 41% der Kontrollgruppe 6 Zyklen BCG erhielten. Nach einem Follow-up von 17 bzw. 16 Monaten fand sich ein signifikanter Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens für die Patienten, die nachreseziert worden waren, jedoch kein Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens [409]. Die nichtrandomisierten Studien, die Rezidiv- und Progressionsraten analysierten, fanden niedrigere Rezidiv- und Progressraten, sowie kürzere rezidivfreie Zeiten bei Patienten, die in der Nachresektion keinen Tumor aufwiesen [407], [410].

Hintergrund zu 6.15

Die Empfehlung zur Nachresektion bei inkompletter Resektion entspricht dem allgemeinen urologischen Standard, da zurückgelassener Tumor die Prognose des Patienten negativ beeinflusst. Das Fehlen von Muskulatur in den Präparaten der Erstresektion ist die führende Ursache für ein Unterschätzen des Tumorstadiums [398], [402]. T1-Tumoren haben eine deutlich schlechtere Prognose als Ta-Tumoren, vor allem bezüglich des Progressionsrisikos. Nahezu alle Nachresektions-Studien, die Ta mit T1-Tumoren verglichen, zeigen eine höhere Rate von Residualtumor und upstaging bei Patienten mit primären T1-Tumoren [398], [402]. Obwohl die meisten Ta-Tumoren ein niedriges Grading (low-grade) aufweisen, haben Patienten mit Ta high-grade Tumoren ein deutlich höheres Rezidiv-, Progressions- und tumorspezifisches Mortalitätsrisiko. Es gilt als erwiesen, dass ein Carcinoma in situ nicht durch TUR alleine geheilt werden kann, sondern entweder einer konsequenten BCG-Instillationstherapie oder einer Zystektomie bedarf, so dass im Fall eines isolierten CIS die Nachresektion als obsolet angesehen wird [122]. Ein begleitendes Carcinoma in situ gilt als ein starker Prognosefaktor sowohl bezüglich Rezidiv, Progression als auch tumorspezifischer Mortalität. Es gibt allerdings kaum Studien, die die Wertigkeit des begleitenden CIS für die Residualtumorrate bei der Nachresektion untersuchten. Takaoka et al. fanden in einer retrospektiven Analyse signifikant mehr Residualtumoren bei Patienten mit primärem begleitendem Carcinoma in situ und eine erhöhte Rezidivrate trotz BCG-Therapie, wenn CIS bei der Nachresektion detektiert wurde [411].

Hintergrund zu 6.16

In den meisten Studien wurde die TUR nach 2–6 Wochen durchgeführt. Gründe gegen eine frühere Nachresektion sind das erhöhte Perforationsrisiko aufgrund der stattgehabten Voroperation und artifizielle postoperative Veränderungen, die als tumorverdächtige Läsionen fehlinterpretiert werden könnten. Ein zu langer Zeitabstand würde mit der adäquaten postoperativen Therapie (Blaseninstillation, Beobachtung, Zystektomie) sowie mit einem der wichtigsten prognostischen Faktoren des nicht-muskelinvasiven Blasentumors, der Rezidivrate bei der 3-Monatszystoskopie, interferieren [398].

Hintergrund zu 6.17

In den vorliegenden Nachresektionsstudien wurde Residualtumor überwiegend (70 – 80%) an der Stelle der tumortragenden Erstresektion gefunden [400], [405]. Es gibt aber durchaus Studien, die weitaus höhere Raten, teilweise bis zu 70% von Residualtumoren außerhalb der alten Resektionsnarbe gefunden haben [403].

6.4 Postoperative Chemotherapie-Frühinstillation nach TUR-Blasenresektion

6.18	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Die Chemotherapie-Frühinstillation kann bei Patienten mit klinisch nicht-muskelinvasivem Blasentumor durchgeführt werden, sofern weder eine ausgeprägte Blutung noch eine Blasenperforation vorliegt.	
Level of Evidence **1++**	[412], [413], [414], [415], [416], [417], [418], [419]	
	Starker Konsens	

6.19	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **1-**	Patienten mit einem primären, unifokalen bzw. low risk Urothelkarzinom der Harnblase profitieren am meisten von einer Frühinstillation.	
	[420], [421]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 6.18 und 6.19

Die am häufigsten verwendete Einstufung des Risikos beim nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom (NMIBC) basiert auf der EORTC-Risikoklassifizierung, anhand derer mittels sechs prognostisch relevanter pathologischer und klinischer Parameter, eine Einstufung für das intravesikale Rezidiv und Progressionsrisiko in drei Risikogruppen (low risk, intermediate risk, high risk) erfolgt [422]. Die Analyse zur Erstellung dieser

Risikoklassifizierung hatte sieben prospektiv randomisierte Studien der EORTC zur Wirksamkeit einer adjuvanten intravesikalen Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen transurethralen Blasentumorresektion (TUR-B) herangezogen und die individuellen Patientendatensätze von insgesamt 2596 Patienten zusammengefasst [418], [419], [412], [413], [414], [415], [416]. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche zur Leitlinienerstellung konnten sechs prospektiv randomisierte Studien identifiziert werden, die die Wirksamkeit einer adjuvanten intravesikalen Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen transurethralen Blasentumorresektion (TUR-B) untersucht hatten. Hierbei konnte von den verschiedenen Autoren gezeigt werden, dass im Vergleich zur alleinigen TUR-B das Intervall bis zum Auftreten des ersten Tumorrezidivs durch die intravesikale Chemotherapie verlängert werden konnte [417], [421], [420]. Darüber hinaus kann auch die Rezidivrate (Anzahl an Tumorereignissen nach Primärbehandlung) verringert werden, wie weitere Untersuchungen zeigen konnten [398], [400], [403]. Die intravesikale Chemotherapie sollte dabei als Frühinstillation durchgeführt werden, d.h. innerhalb der ersten sechs Stunden postoperativ oder in den ersten 24 Stunden postoperativ [417], [421], [420].

In einer Metaanalyse der EORTC konnten Daten von insgesamt 1476 Patienten aus 7 randomisierten Studien zur postoperativen intravesikalen Frühinstillation ausgewertet werden, die mit einer alleinigen TUR-B oder einer TUR-B und anschließender einmaliger Instillation (Epirubicin, Mitomycin C, Doxorubicin, Thiotepa oder Pirarubicin) behandelt wurden [416], [423], [424], [425]. Das Vorliegen eines Carcinoma in situ war Ausschlusskriterium. Die Rezidivrate konnte in der Gruppe mit intravesikaler Frühinstillation nach TUR-B behandelten Patienten von 48% auf 37% gesenkt werden ($p \leq 0{,}0001$). Damit reduzierte die postoperative Frühinstillation das relative Rezidivrisiko um 39% gegenüber einer alleinigen TUR-B. Dieser Effekt zeigte sich sowohl für Patienten mit solitären als auch multiplen Tumoren. Das eingesetzte Therapeutikum hatte keinen Einfluss auf die Rezidivrate.

Da sich nach einem medianen Zeitraum von 3,4 Jahren in der Patientengruppe mit multiplen Tumoren eine mit 65% deutlich höhere Rezidivrate als mit 36% bei Patienten mit solitären Befunden zeigte, schlussfolgern die Autoren, dass eine Frühinstillation insbesondere für Patienten mit einem solitären low-grade Urothelkarzinom bezogen auf das Tumorrezidiv am sinnvollsten ist und als Initialbehandlung von Patienten mit Tumoren von höherer Risikogruppierung empfohlen wird. Als mögliche Verzerrungsfaktoren sind die unterschiedlichen Chemotherapieregime mit möglicherweise unterschiedlicher Effektivität (z.B. Thiotepa vs. Mitomycin C) aufzuführen, als auch der Einfluss und Dauer der postoperativen Blasenirrigation auf die Risikoreduktion. Insgesamt ist jedoch bei dieser Analyse von einem niedrigen Bias auszugehen.

Ein weiterer und aktuellerer systematischer Review kommt ebenfalls zu dieser Schlussfolgerung [417]. Hierbei konnten insgesamt 18 Studien mit insgesamt 3103 Patienten in die Analyse einbezogen werden. Die intravesikale Gesamtrezidivrate lag bei 43%. In der Gruppe mit alleiniger TUR-B hatten 50% ein Rezidiv entwickelt. Hingegen lag die Rezidivrate in der Gruppe mit zusätzlicher intravesikaler Chemotherapie bei 37%. Das „gepoolte“ relative Risiko lag bei 0.67 (95%-CI: 0.50-0.79). Diese Ergebnisse übersetzen sich in eine absolute Reduktion von 13% für das Auftreten eines intravesikalen Rezidivs, wenn die Patienten einer intravesikalen Chemotherapie zugeführt wurden. Die „number needed to treat“ (NNT) lag somit bei 7.2. Zudem schlussfolgerten die Autoren dieses systematischen Reviews, dass auch Patienten mit höheren Tumorstadien von einer Frühinstillation im Hinblick auf das Rezidiv profitierten. Die systematischen Reviews und Metaanalysen beziehen sich überwiegend auf die

Effizienz der Instillations-Behandlung. Gezielte vergleichende Daten zur Toxizität und Nebenwirkungen fehlen.

Kommentar: Einfluss der Frühinstillation auf die Progression und nachfolgender Frühinstillationen

Es existieren zum Zeitpunkt dieser systematischen Literaturrecherche keine Daten, die den Einfluss der Frühinstillation auf die Progressionsrate als primären Endpunkt im Rahmen randomisierter Studien oder Metaanalysen untersucht haben.

Trotz umfangreicher Studienlage kann keine klare Aussage über die Dauer und Intensität der Therapie gemacht werden, wenn sie bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil eingesetzt und fortgeführt wird. So zeigt beispielsweise eine Studie von Serretta et al., dass die zusätzliche Erhaltungs-Chemotherapie über ein Jahr keinen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich der Rezidivrate bei dieser Patientengruppe mit einem intermediären Risikoprofil mit sich bringt [421].

In einen systematischen Review zu diesem Thema gingen 879 Patienten ein, die initial in 3 randomisierten Studien therapiert wurden [420]. Um die Frage zu klären, ob eine zusätzliche Instillationstherapie zur Frühinstillation einen prognostischen Vorteil aufweist, konnten 598 Patienten aus dieser Gruppe ausgewertet werden. Innerhalb der Studien wurde die 12-monatige mit einer 6-, 3- oder 1-monatigen Instillationsbehandlung verglichen. Konklusive Empfehlungen konnten nicht abgeleitet werden.

In der zusammenfassenden Beurteilung scheint aber die Rolle einer Risikostratifizierung, wie sie etwa durch die EORTC-Risikotabellen vorgenommen wird, sinnvoll, um in zukünftigen Untersuchungen noch klarer den Vorteil der Frühinstillation für die Patienten zu belegen, die ein niedriges Progressionsrisiko haben.

6.5 Einsatz der adjuvanten intravesikalen Instillationsbehandlung

6.5.1 Einfluss der adjuvanten intravesikalen Instillationsbehandlung beim low-risk Tumor nach EORTC

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im low-risk Stadium soll nach TUR und Frühinstillation keine weitere adjuvante Chemotherapie-Instillation vorgenommen werden.	
Level of Evidence **1++**	[426], [427], [428], [429], [430]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 6.20

Bei Patienten mit einem low-risk Tumor für Rezidiv und Progression nach der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist die einmalige Frühinstillation einer Chemotherapie empfohlen. Eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie-Instillations-Therapie soll nicht durchgeführt werden.

Da das Progressions- und Rezidivrisiko bei Patienten mit einem "low-risk"-Tumor nach EORTC gering ist, soll die adjuvante Instillationstherapie bei dieser Patientengruppe kritisch abgewogen werden. Zwei große Meta-Analysen hatten zwar zeigen können, dass eine Instillationstherapie mit Bacille-Calmette-Guerin (BCG) das Risiko einer Tumorprogression senken kann und die BCG-Erhaltungstherapie möglicherweise auch das Rezidivrisiko stärker positiv beeinflusst, als das eine Instillationstherapie mit Mitomycin C (MMC) oder Epirubicin kann [430], [426], [427], [428], [429]. Dennoch sollte aber vor dem Hintergrund der hohen Rate an Nebenwirkungen einer intravesikalen MMC oder BCG Therapie im Langzeitverlauf der Einsatz kritisch abgewogen werden.

In einer prospektiven randomisierten Studie demonstrierten Au et al. (2001), dass die rezidivfreie Zeit durch Maßnahmen zur Erhhöhung der Konzentration von Mitomycin C signifikant verlängert werden kann. In dieser Phase 3 Studie wurden zunächst 6 mal in wöchentlichen Abständen entweder 20 mg oder 40 mg Mitomycin (jeweils gelöst in 20 ml) appliziert; dabei wurde die Gabe der höheren Dosierung pharmakokinetisch durch Flüssigkeitsrestriktion (8 Stunden vor Applikation) und Urinalkalisierung mit Natriumbikarbonat per os „optimiert“. Im 40 mg MMC Arm trat signifikant häufiger eine Dysurie auf, dies führte aber nicht zu einem häufigeren Abbruch der Therapie [431].

6.5.2 Einsatz der adjuvanten Instillationstherapie bei intermediate-risk Tumoren nach EORTC

6.21	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit einem erstdiagnostizierten Urothelkazinom der Harnblase im intermediate-risk Stadium sollte nach ausführlicher Beratung entweder eine Chemotherapie-Instillation oder eine Instillations-Therapie mit Bacille-Calmette-Guerin (BCG) durchgeführt werden.	
Level of Evidence **1++**	[432], [433], [434], [428], [435]	
	Starker Konsens	

6.22	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **B**	Rezidiv-Urothelkarzinome der Harnblase im intermediate-risk Stadium nach EORTC, die nach vorheriger oder unter Chemotherapie-Instillation auftreten, sollten mit einer BCG-Instillationstherapie für mindestens ein Jahr behandelt werden (6-wöchentliche Induktion gefolgt von 3-wöchentlichen Gaben nach 3, 6 und 12 Monaten).	
Level of Evidence **1++**	[432], [433], [434], [428], [435]	
	Konsens	

6.23	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **2+**	Wenn aufgrund des individuellen Risikos statt einer BCG-Therapie eine Chemotherapie gewählt wird, kann eine Erhaltungstherapie mit Chemotherapie-Instillation das Rezidivrisiko senken. Der Einfluss auf andere wesentliche Endpunkte (Nebenwirkungsrate, Lebensqualität) sowie die optimale Dauer der Erhaltungstherapie sind nicht ausreichend untersucht.	
	[436]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu Empfehlung 6.21 und 6.22

Beim Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im intermediären Risikostadium (intermediate risk) nach EORTC steht neben der Senkung der Rezidivrate auch die Vermeidung oder Verzögerung einer Progression im Vordergrund. Die BCG-Instillation ist in dieser Therapieoption ebenso geeignet, die Rezidivrate günstig zu beeinflussen, wie eine Instillationstherapie mit einer Chemotherapie. Hier muss aber neben den Vorteilen hinsichtlich der Wirksamkeit auch das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum der beiden verschiedenen Therapieoptionen abgewogen werden. Daher sind in den vorliegenden Empfehlungen trotz hohen Evidenzgrad der vorliegenden Metaanalysen auch Aspekte der Verträglichkeit und der Nebenwirkungen zu berücksichtigen, die bisher nur unzureichend in den hier aufgeführten Studien adressiert und statistisch belastbar ausgewertet worden sind.

Zudem ist anzumerken, dass im ursprünglichen EORTC-Risikokollektiv lediglich ca. 7% der Patienten tatsächlich einer BCG-Therapie unterzogen wurden und damit die Risikokalkulation das Rezidiv- und Progressionsrisiko vor der aktuellen Indikationsstellung dazu tendiert, das Risiko zu überschätzen [435]. Diese Umstände schlagen sich auch in der unterschiedlichen Graduierung der oben aufgeführten Empfehlungen nieder.

BCG-Instillations-Therapie, Instillationstherapie mit Chemotherapie und Rezidivrate

Die Überlegenheit hinsichtlich der Reduktion der Rezidivrate durch eine BCG-Instillationstherapie im Vergleich zur alleinigen TUR-B oder der TUR-B gefolgt von einer Chemotherapie-Instillation ist durch Metaanalysen und systematische Reviews randomisierter Studien gut belegt [428], [432], [433], [434]. So analysierte zum Beispiel die Meta-Analyse von Malmström und Kollegen die individual patient data (IPD) von neun Studien mit Daten zur Progression, Überleben und den Gründen für das Versterben [428]. Hier zeigte sich, dass die BCG-Instillation zwar die Rezidivrate signifikant besser senkt als eine Instillation von Mitomycin-C, dass es aber hinsichtlich der Progressionsrate keinen Unterschied zwischen diesen beiden Behandlungsoptionen gab. Die Überlegenheit scheint aber vor allem an die Durchführung einer Erhaltungstherapie geknüpft zu sein [428].

Aktuellere randomisierte klinische Studien, die Patienten mit Tumoren im intermediären und Hochrisiko-Stadium (intermediate- und high-risk nach EORTC) einschlossen, verglichen die BCG-Instillationstherapie mit entweder Epirubicin und Interferon, Mitomycin C (MMC) [437], oder der alleinigen Gabe von Epirubicin und konnten die Überlegenheit der BCG-Instillationstherapie hinsichtlich der Senkung der Rezidivrate zeigen [427], [437], [438]. Allerdings konnte auch aus diesen Studien eine Überlegenheit von BCG im Hinblick auf die Progression im Vergleich zur Chemotherapie im intermediären Risikostadium nicht aufgezeigt werden.

In einer explorativen Analyse von Sylvester et al. wurden die Patienten nach Risikogruppe ausgewertet; dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil bei intermediärem Risiko (relative Risikoreduktion 41%) während bei den Hochrisikotumoren (relative Risikoreduktion 31 %) nur ein statistischer Trend zugunsten von BCG festgestellt werden konnte [427].

Hintergrund zu Statement 6.23

Bereits historische Arbeiten hatten zeigen können, dass die weitere Chemotherapie-Instillation das rezidivfreie Überleben auch bei Patienten mit intermediate-risk Tumoren senken kann [420]. Eine große Meta-Analyse, die 3703 Patienten aus insgesamt 11 randomisierten Studien einschloss, konnte zeigen, dass eine hochsignifikante 35%-ige Reduktion des Rezidivrisikos nach einem Jahr erreicht werden konnte, wenn die alleinige TUR-B mit der Hinzunahme multipler Chemotherapie-Instillationen verglichen wurde [436].

Es gibt aber derzeit keine einheitlichen Empfehlungen zur Dauer und Frequenz der Chemotherapie-Instillationen und die Angaben zu verschiedenen Therapie-Regimen, die in der Literatur verglichen werden können, sind widersprüchlich. Ein systematischer Review randomisierter klinischer Studien, die verschiedene Regime einer intravesikalen Chemotherapie gegenübergestellt hatte, kam zu dem Schluss, dass die Frage zur optimalen Dauer und Intensität aufgrund der letztlich unklaren Datenlage unbeantwortet bleiben muss [439].

In einer prospektiven randomisierten Studie demonstrierten Au et al. (2007), dass die rezidivfreie Zeit durch Maßnahmen zur Erhhöhung der Konzentration von Mitomycin C signifikant verlängert werden kann. In dieser Phase-3-Studie wurden zunächst 6 mal in wöchentlichen Abständen entweder 20 mg oder 40 mg Mitomycin (jeweils gelöst in 20 ml) appliziert; dabei wurde die Gabe der höheren Dosierung pharmakokinetisch durch Flüssigkeitsrestriktion (8 Stunden vor Applikation) und Urinalkalisierung mit Natriumbikarbonat per os „optimiert“. Im 40 mg MMC Arm trat signifikant häufiger eine Dysurie auf, dies führte aber nicht zu einem häufigeren Abbruch der Therapie [431].

6.5.3 Einsatz der adjuvanten BCG-Instillation bei high-risk Tumoren nach EORTC

6.24	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Ist bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im high-risk Stadium keine Früh-Zystektomie indiziert, soll eine BCG-Instillationstherapie vorgenommen werden. Bei kompletter Remission nach der Induktionsphase soll zusätzlich eine Erhaltungstherapie für die Dauer von mindestens 1 bis höchstens 3 Jahren erfolgen.	
Level of Evidence **1++**	[426], [440], [441], [442], [430], [433], [434], [443]	
	Konsens	

6.25	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Das Ansprechen einer BCG-Induktions- und Erhaltungstherapie bei Patienten mit high-risk Urothelkarzinomen der Harnblase sollte über eine histologische Sicherung mittels transurethraler Resektion und Urinzytologie kontrolliert werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

BCG-Instillations-Therapie und Progression

Patienten mit einem high-risk-Urothelkarzinom der Harnblase nach EORTC weisen ein hohes Progressions- und Metastasierungsrisiko auf, weshalb eine BCG-Therapie bei diesen Patienten sinnvoller als eine Chemotherapie erscheint.

Die Senkung der Progressionsrate durch intravesikale BCG-Therapie im Vergleich zur reinen TUR-B oder der TUR-B mit Chemotherapie-Instillation wurde lange Zeit kontrovers diskutiert und konnte erst durch Metaanalysen geklärt werden [433], [434], [443], [440]. Zwei weitere Metaanalysen konnten eine Senkung der Rezidiv-und Progressionsrate durch eine intravesikale Immuntherapie mit BCG im Vergleich zur alleinigen TUR-BT oder TUR-BT mit nachfolgender intravesikaler Chemotherapie belegen [430], [426].

In einer Metaanalyse von 24 randomisierten Studien, die die EORTC durchgeführt hatte und in der auch high-grade Urothelkarzinome untersucht wurden, wurden 260 von 2658 BCG-therapierten Patienten progredient (9,8%) im Vergleich zu 304 von 2205 Kontrollpatienten (13,8%). Dies entsprach einer signifikanten Abnahme der relativen Progressionswahrscheinlichkeit um 27% durch die BCG-Instillationstherapie. Wie bereits in anderen vergleichenden Analysen bestand dieser Vorteil einer BCG-Therapie im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie mit Mitomycin C nur, wenn die BCG-Therapie als Erhaltungstherapie durchgeführt wurde [426]. Das Nebenwirkungsprofil

der unterschiedlichen Therapieregime ist auch in dieser Meta-Analyse nicht im Fokus gewesen.

Die Datenlage zur Dauer der Erhaltungstherapie ist bisher nicht einheitlich [441]. Zwei Metaanalysen von Böhle und Mitarbeiter zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit BCG mindestens ein Jahr durchgeführt werden sollte, um eine Überlegenheit gegenüber Mitomycin C bezogen auf Rezidiv- und Progressionssenkung nachweisen zu können [430], [440]. Darunter entwickeln die Patienten jedoch eine signifikant höhere Nebenwirkungsrate [402], [415].

In der prospektiv randomisierten Untersuchung der Southwestern Oncology Group durch Lamm et al. zur Erhaltungstherapie mit BCG über insgesamt 36 Monate entwickelten 26% der Patienten unter Erhaltungstherapie schwerwiegende Nebenwirkungen, sodass nur 16% der Patienten die Therapie über insgesamt 36 Monate durchführen konnten [442].

6.6 Einfluss der verschiedenen adjuvanten BCG-Instillations-Schemata auf die Rezidiv- und Progressionsrate

6.26	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **B**	Eine BCG-Therapie sollte nach folgendem Schema verabreicht werden: • Induktionszyklus mit 6 BCG-Instillationen in wöchentlichen Abständen • Erhaltungstherapie mit jeweils 3 BCG-Instillationen in wöchentlichen Abständen 3, 6 und 12 Monate nach Beginn des Induktionszyklus • Bei high-risk Tumoren weitere 3 BCG-Instillationen in wöchentlichen Abständen jeweils 18, 24, 30 und 36 Monate nach Beginn des Induktionszyklus nach Abwägung von Nutzen und Risiken bzw. Nebenwirkungen	
Level of Evidence **1+**	[444], [439], [442], [427]	
	Starker Konsens	

6.27	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **1+**	Eine BCG-Therapie (Induktions- und Erhaltungstherapie) reduziert bei intermediate und high-risk Tumoren die Rezidivrate signifikant gegenüber einer Chemotherapieinstillation. Ein Einfluss auf die Progressionsrate ist nicht gesichert.	
	[428], [445], [427], [446]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 6.26

Das hier empfohlene Therapieregime wurde in mehreren großen, prospektiv randomisierten Studien untersucht. Dabei erwies sich dieses Schema der Erhaltungstherapie als überlegen gegenüber einer alleinigen BCG-Induktionstherapie und gegenüber einer Epirubicin-Chemotherapie (einschließlich Maintenance über 3 Jahre) [427], [442]. In der bisher größten Studie zur Instillationstherapie mit BCG nach diesem Schema wurden 1/3 Dosis des Stammes OncoTICE mit der vollen Dosis (5 x 108 CFU) über 1 oder 3 Jahre Erhaltungstherapie miteinander verglichen [439].

Während in den meisten Studien ein Induktionsschema von 6 Instillationen in wöchentlichen Abständen gewählt wurde, unterscheiden sich die Erhaltungsschemata erheblich. Dabei wurden u.a. monatliche Instillationen über einen Zeitraum von 4 Monaten bis zu 2 Jahren, 3-monatliche Instillationen über 1-2 Jahre sowie 6 wöchentliche Instillationen alle 6 Monate über 2 Jahre eingesetzt [445], [447].

In der Studie von Lamm fand sich eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens um absolut 19 % (41 % vs. 60 %) nach 5 Jahren, wenn eine Erhaltungstherapie nach der Induktionstherapie verabreicht wurde [442].

In einer aktuellen CUETO-Studie erwies sich eine Erhaltungstherapie mit jeweils 1 BCG-Instillation (Stamm: Connaught) alle 3 Monate über 3 Jahre als unzureichend; es fand sich kein signifikanter Vorteil in Bezug auf Rezidiv- und Progressionsrate gegenüber einer alleinigen BCG-Induktionstherapie. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die beobachtete relative Reduktion der Rezidivrate von 17 % (statistische Planung: Nachweis einer Reduktion der Rezidivrate von 60 % auf 40 % entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 44 %) eine Erhaltungstherapie von einer Instillation alle 3 Monate über 3 Jahre nicht rechtfertigt [444].

Hintergrund zu 6.27

Insgesamt 5 Meta-Analysen zeigen Vorteile für eine BCG-Therapie gegenüber einer Chemotherapie-Instillation [446]. Auf der Basis der individuellen Daten von 2820 Patienten aus 9 randomisierten Studien verglichen Malmström et al. [428] in ihrer Meta-Analyse BCG mit einer Mitomycin C Instillation. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 32 % durch die BCG-Therapie gegenüber Mitomycin C, wenn BCG als Erhaltungstherapie verabreicht wurde. Der Vorteil für BCG war davon unabhängig, ob die Patienten die Instillationsbehandlung primär oder nach einer früheren Chemotherapie-Instillation erhielten. Kein Vorteil wurde in Bezug auf die Tumorprogression beobachtet.

Für die Leitlinie der American Urological Association wurde eine Metaanalyse durchgeführt, bei der die Mitomycin Instillation mit Erhaltungsschema mit der BCG-Therapie verglichen wurde. Dabei ergab sich eine signifikante Reduktion der Rezidivrate um 17 % durch eine BCG-Induktions- und Erhaltungstherapie gegenüber Mitomycin C [445].

In der dreiarmigen EORTC 30911-Studie wurden BCG, BCG plus Isoniazid und Epirubicin bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko miteinander verglichen. Als BCG-Stamm wurde TICE eingesetzt. Für den Vergleich zwischen BCG und Epirubicin bezüglich der Langzeitergebnisse wurden die Daten der beiden BCG-Arme zusammengefasst. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für BCG in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Rezidiv (relative Risikoreduktion 38 %). In einer explorativen Analyse wurden die Patienten nach Risikogruppe ausgewertet; dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil bei intermediärem Risiko (relative Risikoreduktion 41%) während bei den Hochrisikotumoren (relative Risikoreduktion 31 %) nur ein statistischer Trend zugunsten von BCG festgestellt werden konnte. Bezüglich der weiteren onkologischen Endpunkte ergaben sich scheinbar widersprüchliche Ergebnisse: während sich bezüglich des progressionsfreien Überlebens kein signifikanter Unterschied fand, waren Zeit bis zur Fernmetastasierung, krankheitsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben signifikant besser unter BCG-Therapie [427].

6.7 Maßnahmen zur Reduktion der Nebenwirkungen und Steigerung des Therapieeffekts einer BCG-Instillationstherapie

6.28	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **1-**	Der Einfluss von Maßnahmen zur Reduktion von Nebenwirkungen bei einer BCG-Instillationstherapie (z.B. Dosismodifikationen, begleitende Antibiotikagabe) auf die Rezidiv- und Progressionsrate ist unzureichend untersucht.	
	[448], [449], [450], [451], [439], [452]	
	Starker Konsens	

6.29	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Eine BCG-Therapie soll in voller Dosis und ohne begleitende prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen.	
Level of Evidence **1-**	[448], [449], [450], [451], [439], [452]	
	Starker Konsens	

6.30	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Ein Unterschied zwischen den verfügbaren BCG-Stämmen in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate ist derzeit nicht belegt.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 6.28 und 6.29

Dosismodifikation

In verschiedenen Studien wurde geprüft, ob eine reduzierte Dosis von BCG mit einer geringeren lokalen und systemischen Toxizität einhergeht.

Martinez-Pinero et al. beobachteten bei 155 Patienten mit Hochrisiko NMIBC signifikant weniger Nebenwirkungen bei gleicher Effektivität. Dabei wurde der Connaught Stamm in einer Dosierung von 81 bzw. 27 mg appliziert (6 x wöchentlich und 6 x in zweiwöchentlichen Abständen als Erhaltungstherapie) [449]. In einer weiteren Studie wurden nach dem gleichen Schema 27 mg BCG mit 13,5 mg BCG (jeweils Stamm Connaught) sowie 30 mg Mitomycin C bei 430 Patienten mit intermediärem Risiko

verglichen. Dabei war BCG in der 27 mg Dosierung einer Chemotherapie-Instillation mit Mitomycin in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben überlegen. Dagegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen BCG 27 mg und 13,5 mg bzw. 13,5 mg BCG und Mitomycin C. Die Autoren folgerten, dass 27 mg die minimal effektive Dosierung für Patienten mit intermediärem Risiko ist (Überlegenheit gegenüber Mitomycin C, keine Überlegenheit von BCG 13,5 mg gegenüber Mitomycin C, aber höhere Toxizität) [452].

In der EORTC 30962-Studie wurden eine Dritteldosis BCG mit einer vollen Dosis und 1 Jahr mit 3 Jahren Erhaltungstherapie verglichen. Es wurde das unter Empfehlung 6.26 empfohlene Schema angewandt. Als BCG Stamm wurde OncoTICE in einer Dosierung von 5 x 108 CFU (Colony Forming Units) eingesetzt. Die Studie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie in Bezug auf den Endpunkt krankheitsfreies Intervall konzipiert. Die wesentlichen Schlussfolgerungen dieser Studie waren [439]:

- eine Dritteldosis BCG über ein Jahr ist als Behandlung unzureichend
- für Patienten mit intermediärem Risiko sind 3 Jahre Erhaltungstherapie nicht effektiver als ein Jahr, wenn in voller Dosis instilliert wird
- für Patienten mit Hochrisiko NMIBC wird das Rezidivrisiko durch die Gabe von 3 Jahren Erhaltungstherapie reduziert, wenn eine volle Dosis gegeben wird, aber nicht wenn Dritteldosis verabreicht wird.

Entgegen den Erwartungen war die Toxizität in dieser Studie in allen Gruppen vergleichbar. Von den Patienten, die BCG über ein Jahr erhielten, schlossen 61,8% die Therapie ab; in den Armen mit 3 Jahren Erhaltungstherapie lag diese Rate nur bei 36,4%.

Lokale Nebenwirkungen traten bei 62,8% (58,4-67,2%) der Patienten auf, am häufigsten bakterielle oder chemische Zystitis, Pollakisurie und Makrohämaturie. Systemische Nebenwirkungen wurden bei 69,5% (66,2-72,1%) der Patienten beobachtet, vor allem allgemeines Unwohlsein (15,5%) und Fieber (8,1%). Das Auftreten einer pulmonalen Infektion bzw. einer Sepsis war mit 0,4 bzw. 0,3% selten [450].

Zusammenfassend kann eine Dosismodifikation i. S. einer Dosis-Reduktion aufgrund der Daten der EORTC 30962-Studie derzeit nicht empfohlen werden. Die älteren Studien der CUETO Gruppe wurden zwar mit einem anderen Schema und einem anderen BCG Stamm durchgeführt; aufgrund der kleinen Patientenzahl (nicht als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert) erlauben diese Studien jedoch keine definitive Aussage bezüglich der Effektivität insbesondere in Bezug auf das krankheitsfreie Intervall.

Prophylaktische Antibiotikagabe

Zu den häufigsten lokalen Nebenwirkungen der BCG Therapie gehört das Auftreten einer bakteriellen oder chemischen Zystitis. Es wurde daher versucht, die Nebenwirkungsrate durch eine prophylaktische Antibiotikagabe zu reduzieren. In einer Studie von Colombel et al. wurden jeweils 2 x 200 mg Ofloxacin 6 und 18 Stunden nach der ersten Miktion im Anschluss an die BCG Instillation mit einer Placebogabe verglichen. Bei 115 Patienten mit intermediate und high risk Blasenkarzinom (6+3 Instillationen, BCG Stamm Connaught) konnte die Inzidenz moderater und schwerer Nebenwirkungen zu bestimmten Zeitintervallen während der Therapie reduziert werden. Mit einem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr fand sich kein signifikanter Unterschied in der Rezidiv-bzw. Progressionsrate [448].

In der EORTC 30911 Studie wurde eine prophylaktische Gabe mit Isoniacid 300 mg p.o. am Tag vor, am gleichen Tag sowie einen Tag nach der BCG Instillation mit einer BCG Instillation allein sowie einer Epirubicin-Instillation verglichen. Als BCG Stamm wurde OncoTICE in einer Dosierung von 5 x 108 CFU nach dem Schema in SF5.1 verwandt. Dabei konnte Isoniacid weder die lokalen noch die systemischen Nebenwirkungen reduzieren. Bei BCG bzw. BCG plus Isoniacid lagen die Rate einer Zystitis bei 42 und 45% sowie die Häufigkeit von Fieber bzw. allgemeinem Unwohlsein bei 31 und 36% [451].

Zusammenfassend kann eine Antibiotikaprophylaxe aufgrund der vorliegenden bzw. unzureichender Datenlage nicht empfohlen werden.

Mit der Frage, ob sich durch Kombination bzw. sequentielle Therapie von BCG und anderen Substanzen, eine Steigerung des Therapieeffektes erreichen lässt, wurden zahlreiche Studien (überwiegend mit kleinerer Patientenzahl) durchgeführt. Darüber hinaus liegt eine aktuelle Metaanalyse zu dieser Fragestellung vor [436]. Untersucht wurden:

- BCG und Mitomycin vs. BCG
- BCG und Mitomycin vs. Mitomycin
- BCG und Epirubicin vs. BCG
- BCG und Interferon α-2b.

Dabei fand sich lediglich bei der Kombination von BCG und Epirubicin gegenüber BCG allein ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit, aber nicht die progressionsfreie Überlebenszeit. Von den 3 berücksichtigten Studien waren 2 randomisierte Studien (1 retrospektive Analyse) mit zusammen 202 Patienten; die Instillationsschemata waren in den Studien unterschiedlich. Aufgrund der insgesamt schwachen Datenlage, kann die Kombination bzw. Sequenz aus Epirubicin und BCG nicht empfohlen werden.

Bei den anderen o.g. Kombinationen fand sich jeweils weder ein Vorteil in Bezug auf die rezidivfreie noch die progressionsfreie Überlebenszeit. Kombinationstherapien mit BCG können also nicht empfohlen werden.

Hintergrund zu 6.30

Die folgenden BCG Stämme und Dosierungen sind in Europa zugelassen:

- BCG-medac, Stamm RIVM 2 x 108 CFU
- OncoTICE, Stamm TICE BCG, 2-8 x 108 CFU
- ImmuCyst 81 mg, Stamm Connaught, 81 mg Trockengewicht, 1,8-15,9 x 108 CFU

Aufgrund von Produktionsschwierigkeiten waren zwischenzeitlich bzw. sind nicht alle BCG Stämme durchgängig verfügbar. BCG sollte jeweils in voller Dosierung bzw. ohne begleitende Antibiotikatherapie verabreicht werden.

Es wird immer wieder diskutiert, ob einzelne BCG-Stämme wirksamer sind als Andere. Zu dieser Frage liegen kaum Daten vor. Eine ältere Meta-Analyse legt nahe, dass keine großen Unterschiede zwischen den Stämmen Connaught, TICE und RIVM (sowie Pasteur und Frappier) bestehen [426].

Rentsch et al. publizierten experimentelle Daten aus einem Mausmodell, die eine Überlegenheit von BCG Connaught gegenüber TICE in Bezug auf die Immunantwort nahe legen [453]. In der gleichen Publikation werden die Daten einer prospektiv randomisierten Studie berichtet, in der das rezidivfreie Intervall signifikant länger mit BCG Connaught im Vergleich zu TICE war. Die Studie weist allerdings zahlreiche methodische Probleme auf, u.a. kleine Patientenzahl (nur 142 von 300 geplanten Patienten über einen Zeitraum von 12 Jahren rekrutiert), Auswertung nach vollständiger Therapie per Protokoll (keine ITT-Analyse, Patienten mit Toxizitäts-bedingtem Therapieabbruch ausgeschlossen), Imbalancen zwischen den Studienarmen (71 vs. 60 Patienten, mehr isolierte Carcinoma in situ im TICE-Arm). Aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos lässt die Studie nicht den Schluss zu, dass ein BCG-Stamm dem Anderen überlegen ist. Zudem wurde keine Erhaltungstherapie verabreicht, so dass die Daten auf die heutige klinische Situation nicht übertragbar sind.

6.8 Diagnostik und Therapie beim isolierten Carcinoma in situ der Harnblase

6.31	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Bei positiver Harnzytologie ohne Nachweis eines Carcinoma in situ der Harnblase sollte eine Abklärung des oberen Harntrakts erfolgen.	
	Starker Konsens	

6.32	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Bei positiver Harnzytologie ohne Nachweis eines Carcinoma in situ der Harnblase kann zusätzlich zu der Weißlicht-Diagnostik eine photodynamische Diagnostik in TUR-Bereitschaft durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.33	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Bei alleinigem Carcinoma in situ soll eine BCG-Therapie nach dem Induktions- und Erhaltungsschema erfolgen.	
Level of Evidence **3**	[454], [425], [455]	
	Konsens	

6.34	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Alternativ zur BCG-Therapie kann beim alleinigen Carcinoma in situ nach umfassender Aufklärung über die Vor-und Nachteile eine radikale Zystektomie durchgeführt werden.	
Level of Evidence **3**	[454]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 6.31 – 6.34

CIS ist eine gering differenzierte und tumorbiologisch aggressive flache Neoplasie des Urothels [456], [457], [458].

Aufgrund ihrer fehlenden Erhabenheit kann diese Läsion bei der endoskopischen Diagnostik relativ leicht übersehen werden. Auch die randomisierte Biopsie erlaubt hier keine sichere Aussage [459]. Daher wurden Techniken etabliert, welche die Weißlicht-basierte Endoskopie ergänzen, namentlich die photodynamische Diagnostik und das narrow-band imaging [383], [394], [460], [373]. Während für erstere Technik eine breitere Datenlage zur Wertigkeit besteht, ist das narrow-band imaging technisch weniger aufwändig und bedarf keiner Instillation eines Fluoreszenzfarbstoffs [383], [394].

Für die photodynamische Diagnostik zeigt sich in einer rohdatenbasierten Metaanalyse basierend auf den bis dato publizierten randomisierten klinischen Studien ein Vorteil bei der Detektion von CIS- Läsionen (OR: 12.372; 95% CI, 6.343-24.133). Ein systematischer Review basierend auf den bisherigen publizierten Daten beschreibt auch für das narrow- band imaging einen Vorteil (OR: 4.545; 95% CI 2.820-7.325) [383], [394]. Beide Techniken sind auch als Ergänzung flexibler Endoskopie verfügbar.

Aufgrund der relativ geringen Kohärenz der Zellen ist hingegen eine urinzytologische Diagnostik bei niedrig differenzierten Karzinomzellen des Urothels effektiv und relativ sensitiv wie ausgesprochen spezifisch [459]. Während die Urinzytologie noch keine Diagnose eines CIS stellen kann (welche eine histologische Sicherung im Biopsat oder TUR- Resektat erfordert) bietet sie dennoch einen starken Hinweis auf das Vorliegen eines high-grade Urothelkarzinoms oder eines CIS [459]. Für die Urinzytologie sollten aufgrund zytolytischer Effekte kein Morgenurin und in jedem Fall entsprechende Fixiermedien verwandt werden.

Bei Vorliegen einer positiven Urinzytologie bei negativer Zystoskopie sollte eine Abklärung des oberen Harntrakts erfolgen [457]. Bei unklarem Ergebnis der Urinzytologie, zum Beispiel nach BCG-Therapie, kann eine FISH (fluorescence in situ hybridisation) ergänzende Aussagen treffen [456]. In einer prospektiven Studie waren Sensitivität und Spezifität einer kombinierten Standard- und FISH-Urinzytologie (UroVysion) einer Standard- Urinzytologie mit 94% bzw. 93% gegenüber 78% bzw. 83% überlegen [456].

Weitere Urinmarker wurden für die CIS-Diagnostik nicht etabliert. Da CIS synchron im gesamten Harntrakt auftreten kann, sollte bei Vorliegen eines CIS allgemein auf eine Abklärung des gesamten Harntrakts geachtet werden, wobei die optimale Modalität unklar ist (siehe auch Hintergrund 5.12) [457].

CIS kann prinzipiell als alleinige- und als begleitende Tumorform vorliegen [461], [462]. Bei alleinigem CIS stellt eine Behandlung mit BCG nach dem Induktions- und Erhaltungsschema die Therapie der Wahl dar. Ebenso kann auch eine radikale Zystektomie erwogen werden [425], [450], [463], [464], [465], [466]. Die Zystektomie bietet gute tumorspezifische Überlebensraten, stellt aber in einigen Fällen eine Überbehandlung dar [455], [454]. Eine intravesikale Chemotherapie ist der BCG- Therapie unterlegen und sollte nur bei Kontraindikation einer BCG-Therapie erwogen werden [428], [442], [467], [468]. CIS als Begleitung eines NMIBC stellt eine ungünstige Konstellation mit hohem Progressionsrisiko dar [2], [469]. Beim MIBC wird prinzipiell eine Zystektomie empfohlen. Auch bei Vorliegen eines das MIBC begleitenden CIS soll analog zum bei Vorliegen eines MIBC ohne begleitendes CIS eine radikale Zystektomie durchgeführt werden (siehe Kapitel 6.10) [2], [442], [469].

6.9 Gemcitabin als adjuvante intravesikale Instillationsmaßnahme sowie alternative Verfahren

6.35	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Gemcitabin soll nicht bei Patienten mit erstdiagnostizierten high-risk nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom als primäre adjuvante intravesikale Instillationsmaßnahme eingesetzt werden.	
Level of Evidence **1+**	[470]	
	Starker Konsens	

6.36	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Bei Patienten mit BCG-vorbehandeltem, rezidivierendem Urothelkarzinom der Harnblase, die nicht einer radikalen Zystektomie zugeführt werden können oder diese ablehnen, kann Gemcitabin als intravesikale adjuvante Zweitlinienbehandlung im Rahmen eines „Off-label use“ anstatt einer alleinigen Mitomycin-C-Behandlung oder einer BCG-Reexposition appliziert werden.	
Level of Evidence **2-**	[471], [472]	
	Konsens	

6.37	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Die adjuvante intravesikale Mitomycin-C-Behandlung unter mikrowelleninduzierten Hyperthermie Bedingungen ist ein experimentelles Verfahren und soll nur im Rahmen von prospektiven Studien angewendet werden.	
Level of Evidence **1-**	[473], [474], [475], [476]	
	Starker Konsens	

6.38	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Bei Patienten mit T1 Urothelkarzinom der Harnblase, die für eine adjuvante intravesikale BCG-Behandlung vorgesehen sind, kann alternativ eine sequentielle Behandlung mittels BCG und elektromotiv gestützte Mitomycin-C Applikation erwogen werden.	
Level of Evidence **1+**	[477]	
	Konsens	

6.39	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Die elektromotiv gestützte intravesikale Applikation von Mitomycin C soll mit Ausnahme der Indikation zu 6.38 bei nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom nur im Rahmen von prospektiven Studien durchgeführt werden.	
Level of Evidence **1+**	[477]	
	Konsens	

Hintergrund

Frühinstillation mit Gemcitabin

In einer prospektiv-randomisierten, doppel-blinden, placebokontrollierten Studie wurden 355 Patienten mit primären oder rezidivierenden pTa-T1, G1-G3 Urothelkarzinom untersucht [478]. Gemcitabin (GEM; 2g in 100ml 0.9% NaCl) wurde unmittelbar nach TUR-BT über einen Zeitraum von 30-40 Minuten appliziert, gefolgt von einer kontinuierlichen Blasenirrigation mit physiologischer Kochsalzlösung über mindestens 20 Stunden. Es erfolgte eine Stratifizierung der Patienten nach primärer und rezidivierender Erkrankung [N (GEM)=124, N(Placebo)=124]. Der primäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS). Sekundäre Endpunkte waren Art des Rezidivs, Progression und unerwünschte Nebenwirkungen. In die Auswertung wurden auch Patienten zugelassen, die sich einer Nachresektion (N=78, 23.8%) ohne Chemoinstillation und/oder adjuvanten BCG-Instillationen im Verlauf unterzogen hatten. Die primären Tumor- und Patientencharakteristika unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. In der GEM-Gruppe lag das mittlere applizierte Volumen bei 98.8ml. Die mediane Instillationszeit lag in beiden Armen bei 35 Minuten. Der Anteil an Patienten mit einer Irrigationszeit <20h lag bei 12.1% im GEM-Arm und 7.3% im Placebo-Arm (p-Wert nicht berichtet). Der Anteil an Patienten, die BCG im Verlauf erhielten, lag im GEM-Arm bei 10.5% und im Placebo-Arm bei 16.9% (p-Wert nicht berichtet). Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da lediglich 94 der 197 zu erwartenden Rezidive [N (GEM)=48, N(Placebo)=46] nach 24 Monaten eintraten. Das mediane RFS betrug im

GEM-Arm 37.2 Monate (N=124) und 40.2 Monate im Placebo-Arm (N=124, HR: 0.946, 95%-CI: 0.64-1.39; p=0.78). Die Gesamtrezidivrate lag im GEM-Arm bei 35.5% und im Placebo-Arm bei 36.3%. Die berichtete pT2-Progressionsrate lag bei 2.4% in der GEM-Gruppe und 0.8% im Placebo-Arm (p-Wert nicht berichtet). Subanalysen zeigten keine signifikanten Unterschiede im RFS bezüglich Risikogruppen (G1/G2 vs. G3), Anzahl an Tumoren (1 vs. ≥1), Tumortyp (primär vs. rezidivierend), Nachresektion vs. keine Nachresektion, BCG vs. kein BCG und Studienort (Deutschland vs. Türkei). Limitationen der Studie stellt die fehlende Aufführung der genauen Randomisationsweise, die verwendeten Lösungsvolumen von Gemcitabin 2g in 100ml (im Gegensatz zu anderen Gemcitabin-Studien, in denen 50ml für die intravesikale Applikation verwendet wurden), die relative kurze Einwirkzeit, die relativ lange Blasenirrigationszeit sowie der Anteil von 7.3% und 8.0% an Patienten mit GEM- und Placebo-Arm, die nach Randomisation GEM bzw. Placebo nicht erhielten [479]. Insgesamt ist das Bias-Risiko in dieser Studie als niedrig einzustufen [478].

Hintergrund zu 6.36

In einer unizentrischen, prospektiv, randomisierten Studie wurden 74 Patienten mit high-risk NMIBC untersucht. Von den 74 Patienten wurden 64 final randomisiert (Ta-T1G3, n=54; T1G3 und/oder Cis, n=10). Alle Patienten lehnten die Zystektomie als kurative Maßnahme ab. Die Randomisation erfolgte durch einen Zufallsgenerator in einen Arm mit sechsmaligen, wöchentlichen Instillationen von 2g Gemcitabin/50ml NaCl über 2h (n=32) oder sechsmaliger BCG-Gabe (5x108 CFU, in 50ml NaCl, n=32). Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Eine Erhaltungstherapie wurde in jeder Gruppe für alle nicht-rezidivierten Patienten nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten vorgenommen. Alle Patienten wurden zunächst transurethral reseziert mit einer zusätzlichen Nachresektion nach 4 Wochen. Das Nachsorgeschema beinhaltete 3-monatliche Kontrollen in den ersten beiden Jahren, gefolgt von 6-monatlichen Kontrollen in den folgenden 3 Jahren und hiernach jährlich. Die erste 3-Monatskontrolle beinhaltete die Durchführung einer Urethrozystoskopie, Urinzytologie und kalten Biopsie aus suspekt erscheinenden Schleimhautveränderungen. Bei unauffälligem Befund beschränkte sich hiernach die Nachsorge auf eine Urethrozystoskopie und Urinzytologie. Die Tumorcharakteristika (T-Kategorie, Grading, Vorhandensein von CIS) unterschieden sich nicht signifikant. Der Altersunterschied war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Weitere Charakteristika zwischen beiden Gruppen werden in der Publikation nicht aufgeführt. Das rezidivfreie Überleben war in der GEM-Gruppe signifikant niedriger als in der BCG-Gruppe (25.6 vs. 39.4 Monate, p=0.042). Dagegen zeigte sich im Hinblick auf eine Regression des primären Stadiums (pT/Grading; BCG vs. GEM: 55.5% vs. 52.9%) und hinsichtlich der Persistenz einer high-risk Erkrankung kein signifikanter Unterschied (BCG vs. GEM: 44.4% vs. 41.1%). Es wurde Patienten mit Progress unter GEM ein Wechsel zu BCG erlaubt. Eine lokale bzw. systemische Toxizität, welche zu einer Verschiebung bzw. Abbruch der intravesikalen Applikationen führte, trat bei insgesamt 3 bzw. 1 Patienten in der BCG-Gruppe und keinem Patienten in der GEM-Gruppe auf (p<0.05). Als mögliche Verzerrungsfaktoren der Studie sind vornehmlich die relative niedrige Anzahl an Patienten, die fehlende Verblindung der Patienten und die fehlende Durchführung einer verblindeten Analyse aufzuführen. Insgesamt ist das Bias-Risiko in dieser Studie als niedrig einzustufen [470].

Zahlreiche retrospektive Serien existieren zur Behandlung von high-risk Patienten mit Gemcitabin (GEM) vs. Bacille-Calmette-Guerin (BCG) [479], [480]. Für die vorliegende Empfehlung wurde vornehmlich auf randomisierten Studien zurückgegriffen.

In einer prospektiv-randomisierten Studie wurden 120 Patienten mit rezidivierendem Urothelkarzinom der Harnblase im Stadium pTa-T1, G1-G3 untersucht, die unter BCG (GEM: n=46; MMC: n=45) oder Epirubicin (GEM: n=8; MMC: n=10) rezidivierten bzw. progredient waren. Es wurden vor Randomisation nach Alter (nach Lebensdekaden), pT-Kategorie (pTa vs. T1) und Tumorgrad (G1/G2 vs. G3) stratifiziert. Nach Ausschluss von 11 Patienten (fehlende Einschlusskriterien: 3 Pat.; Ablehnung Studieneinschluss: 4 Pat.; andere Gründe: 4 Pat.) wurden insgesamt 109 Patienten randomisiert. Sie wurden 1:1 in einen GEM-Arm (N=54; 2g/50ml NaCl, intravesikale Einwirkzeit: 1h) oder Mitomycin-C-Arm (n=55; MMC; 40mg/50ml; intravesikale Einwirkzeit 1h; 1.Gabe innerhalb von 2 Tagen nach TUR-B gefolgt von weiteren 4 Instillationen im wöchentlichen Abstand) randomisiert. Das mittlere Alter ± Standardabweichung lag im GEM-Arm bei 64.9 ±10.55 Jahren und im MMC-Arm bei 67.9 ± 10.2 Jahren. Der mediane Nachsorgezeitraum lag bei 36 Monaten. Beide Gruppen zeigten keinen Unterschied hinsichtlich ihrer Zusammensetzung (Geschlecht, Alter, Anzahl rezidivierender Tumoren (1 vs. ≥1 Läsion), Größe der größten Tumorläsion, T-Kategorie, Tumorgrad, vorherige intravesikale Instillation (BCG vs. Epirubicin)). In der Kaplan-Meier Analyse war das krankheitsfreie Überleben in der GEM-Gruppe signifikant höher als in der MMC-Gruppe (p=0.0021). In der Subgruppe der Patienten mit G3-Tumoren war das krankheitsfreie Überleben signifikant höher als in der MMC-Gruppe (p=0.049). Anzumerken ist, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rezidivrate bezogen auf 100 Patientenmonate festgestellt wurden (GEM: 1.26; MMC: 1.72; p=0.31), wobei in der GEM-Gruppe die mediane Zeit bis zum Rezidiv nicht erreicht wurde und diese in der MMC-Gruppe bei 15.0 Monaten lag. Im Hinblick auf die Progression zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (MMC: 10 Patienten, GEM: 6 Patienten, p=0.14). Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Toxizität der applizierten Behandlungen. Die Rate an chemischer Zystitis war signifikant niedriger im GEM- als im MMC-Arm (GEM: 5.5%; MMC: 21.1%; p=0.013) und Dysurie (GEM: 9.2%; MMC: 20.0%; p=0.023). Insgesamt lag die Rate unerwünschter Nebenwirkungen bei 38.8% im GEM-Arm und 72.2% im MMC-Arm (p=0.021). Als mögliche Verzerrungsfaktoren der Studie sind vornehmlich die relative niedrige Anzahl an Patienten, die fehlende Verblindung der Patienten und die fehlende Durchführung einer verblindeten Analyse aufzuführen. Ferner werden in der Arbeit keine Gründe für die Nicht-Durchführung einer Zystektomie im Kollektiv aufgeführt. Insgesamt ist das Bias-Risiko in dieser Studie als eher niedrig einzustufen [472].

In einer prospektiv-randomisierten, multizentrischen, open-label Studie wurden 92 Patienten mit high-risk NMIBC (nach EORTC) untersucht, die nach mindestens einem BCG-Kurs rezidivierten [471]. Alle Patienten waren entweder aus Altersgründen, Komorbiditäten oder anästhesiologischen Gründen nicht zystektomiefähig oder lehnten diese ab. Die Behandlung startete 4-6 Wochen nach der letzten TUR-B. Zwölf Patienten wurden vor Randomisation ausgeschlossen (fehlende Einschlusskriterien: 8 Pat.; Ablehnung Studieneinschluss: 3 Pat.; andere Gründe: 1 Pat.). Jeweils 40 Patienten wurden in einen GEM-Arm (2g/50ml NaCl; 6x wöchentlich und danach 3x wöchentlich nach 3, 6 und 12 Monaten) und einen BCG-Arm (81mg BCG Connaught/50ml; gleiches Instillationsschema wie GEM) mit Hilfe eines Computers randomisiert. Das mediane Follow-up war zwischen beiden Gruppen ähnlich (GEM: 15.2 Monate, 6-22; BCG:15.8, Range: 7-21). Es wurden keine Unterschiede in den primären Tumorcharakteristika zwischen beiden Gruppen festgestellt. Das mediane Alter betrug im GEM-Arm 69 Jahre und im BCG-Arm 71 Jahre.

52.5% der Patienten im GEM-Arm entwickelten ein Rezidiv und 87.5% im BCG-Arm (p=0.002). Die Zeit bis zum ersten Rezidiv war zwischen beiden Gruppen nicht

signifikant (p=0.09). Das 2-Jahres rezidivfreie Überleben (definiert als histologisch gesichertes Urothelkarzinom-Rezidiv) war in der GEM-Gruppe signifikant höher (19%, 95%-CI: 5-39) als in der BCG-Gruppe (3%, 95-%CI: 0-21; p=0.008). Im Hinblick auf die Progression zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (GEM vs. BCG, 33% vs. 37.5%, p=0.12). Die Rate an Grad 2/3 Nebenwirkungen war insgesamt niedrig und (GEM: 12/3; BCG: 13/3) nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen.

Als mögliche Verzerrungsfaktoren der Studie sind die relative niedrige Anzahl an Patienten, die fehlende Verblindung der Patienten und die fehlende Durchführung einer verblindeten Analyse aufzuführen. Ferner werden in der Arbeit keine Gründe für die Nicht-Durchführung einer Zystektomie im Kollektiv aufgeführt. Insgesamt ist das Bias-Risiko in dieser Studie als niedrig bis intermediär einzustufen [471].

Hintergrund zu 6.37

Die prognostische Bedeutung einer mikrowelleninduzierten Hyperthermie (C-HT) begleitend zu einer intravesikalen Instillationstherapie wurde in einem systematischen Review untersucht [476]. Hierbei konnten die Daten von 22 Arbeiten extrahiert werden. Die am häufigsten unter Hyperthermiebedingungen untersuchte Substanz war Mitomycin-C (MMC). Drei Studien wurde zur Errechnung des relativen Risikos unter C-HT zusammengefasst. Hierbei handelt es sich um zwei retrospektive und eine randomisierte Phase-3 Studie. Die relative Risikoreduktion für ein intravesikales Rezidiv unter C-HT MMC wurde mit 59% errechnet (OR: 0.41, 95%-CI: 0.290-0.579) [473], [474], [475].

Ein Blasenerhalt konnte in acht für diesen Endpunkt berücksichtigten Studien bei 47.4%-98.0% der Patienten erzielt werden (pooled bladder preservation rate: 87.6%). Von 357 ausgewerteten Patienten wurden 38 (10.6%) einer Zystektomie unterzogen, wobei dies lediglich bei einem Patienten aufgrund von LUTS-Beschwerden und bei einem wegen verminderter Blasencompliance (Volumendehnbarkeit) erfolgte. Die Nebenwirkungen (vornehmlich LUTS und Hämaturie) waren unter C-HT MMC höher als unter MMC alleine, jedoch meistens nicht limitierend für die Behandlung. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen einer MMC-basierten C-HT auf die Progressionsraten berichtet, wobei in den meisten Arbeiten ein vorheriges BCG-Versagen keinen signifikanten Einfluss auf das Progressionsrisiko unter C-HT hatte. Tendenziell zeigte sich in den untersuchten Arbeiten ein geringerer Einfluss von MMC unter C-HT-Bedingungen auf die Progression als mit Mitomycin-C alleine. Aus den Daten des vorliegenden systematischen Review müssen folgende Punkte als wesentliche Limitationen der untersuchten Arbeiten aufgeführt werden:

- Dosisunterschiede: In einer randomisierten Studie wurde bei Patienten mit intermediate- bis high-risk NMIBC 20mg MMC im adjuvanten Schema als prophylaktische Dosis nach kompletter TUR-B mit 20mg MMC unter C-HT verglichen [473]. Ferner ist zu erwähnen, dass aus derselben Arbeitsgruppe im Rahmen von Markerläsionsstudien 40mg MMC untersucht wurden. Diese Dosis scheint vor dem Hintergrund der bisherigen Empfehlungen zu MMC-Behandlung (40mg) im intermediate- bis high-risk NMIBC zu gering zu sein.
- Unterschiedliche Risikokollektive: Die meisten Studien schließen Patienten mit einem weiten Risikobereich (intermediate bis high-risk NMIBC nach EORTC) ein.
- Kurzer Nachbeobachtungszeitraum: Acht der 15 final ausgewerteten Studien haben ein medianes Follow-up von weniger als 24 Monate.

Aufgrund dieser Limitationen muss das Risiko für einen Bias als intermediär bis hoch eingestuft werden.

Hintergrund zu 6.38

In einer prospektiv-randomisierten Studie wurde bei 212 Patienten mit T1 Urothelkarzinom (darunter 57 Patienten mit alleinigem Tis) die Wirkung von alleinigem BCG (n=105; Connaught 81mg; Einwirkzeit: 120 Minuten; 6-wöchentliche Induktion gefolgt von 10-monatlichen Erhaltungen mit 81mg bei Respondern) im Vergleich zu einer sequentiellen Applikation von BCG und elektromotiv gestützte MMC-Applikation (n=107; 40mg/100ml über 30 Minuten; elektromotiv gestützte Applikation: 40-60mA/s bis zu einem Maximum von 20mA) untersucht [477]. Die Induktion erfolgte in einem 9-Wochen Schema bestehend aus 3 Zyklen. Ein Zyklus bestand aus 2-wöchentlich vorgenommenen BCG-Instillationen gefolgt von einer elektromotiv gestützten Mitomycin-Gabe. Die Erhaltung wurde bei Respondern nach 3 Monaten mit insgesamt neun monatlich vorgenommen intravesikalen Applikationen mit 2 aufeinanderfolgenden elektromotiv gestützte Mitomycin-C-Applikationen gefolgt von einer BCG-Gabe vorgenommen. Die Randomisierung erfolgte über einen Zentralrechner. Das Follow-up beinhaltete eine Ultraschalluntersuchung, eine Zystoskopie und Urinzytologie in 3-monatlichen Abständen in den ersten 3 Jahren und hiernach alle 6 Monate. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf ihre Tumor- und Patientencharakteristika. Als primärer Studienendpunkt wurde das krankheitsfreie Überleben festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Progress (pT2), das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben. Für alle primären und sekundären Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die sequentielle Behandlung mit BCG und elektromotiv gestützter MMC (krankheitsfreies Überleben: 69 [95% CI 55-86] vs 21 [95% CI 15-54] Monate, p=0,0012; Zeit bis zum Progress: 9,3% [95% CI 3,8-14,8] vs. 21,9% [95% CI 17,9-25,9], p=0,0047; Gesamtüberleben 21,5% [95% CI 13,5-29,5] vs 32,4% [95% CI 23,4-41,4]). Das mediane Follow-up betrug 88 Monate.

In den Subgruppenanalysen für ein Rezidiv zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Gruppen pT1G2pTis, pT1G3 ±pTis und pTis mit Ausnahme für die Gruppen pT1G2 ohne pTis. In den Subgruppenanalysen für die Progression, das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Gruppen pT1G3pTis, und alleiniges pTis, jedoch kein signifikanter Unterschied in der Gruppe der Patienten mit pT1G3 ohne pTis und pT1G2 ±pTis. Die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Insgesamt ist die Studie im Hinblick auf möglichen Bias mit einem niedrigen Risiko einzustufen.

Hintergrund zu 6.39

In einer prospektiv-randomisierten Studie wurden Patienten mit multifokalen pTis (n=108, davon 98 mit begleitendem pT1) in drei Gruppen (8 Strata) randomisiert: a) MMC passiv (40 mg in 100ml NaCl, intravesikale Einwirkzeit: 1h), elektromotiv gestützte MMC-Applikation (40 mg in 100ml NaCl, 20mA, intravesikale Einwirkzeit 30 Minuten) und BCG (81mg, BCG Pasteur, 50ml NaCl, intravesikale Einwirkzeit: 120 Minuten) [481]. Alle Patienten wurden zunächst transurethral reseziert und bei V.a. inkomplette Resektion nachreseziert. Der primäre Endpunkt der Studie war die komplette Ansprechrate nach 3 und 6 Monaten. Als sekundäre Endpunkte galten die Zeit bis zum Rezidiv, die Zeit bis zum Progress und das Gesamtüberleben. Die Nachsorge bestand aus Blasenbiopsien nach 3 und 6 Monaten gefolgt von Zystoskopien und

Urinzytologien in 3 monatlichen Intervallen in den ersten beiden Jahren, 6-monatlichen Intervallen im 3.-5. Jahr und jährlichen Intervallen danach. Das mediane Follow-up zwischen den drei Gruppen war vergleichbar (BCG: 43 Monate, elektromotiv gestützte -MMC: 45 Monate, passives MMC: 42 Monate).

Bei nachgewiesenem komplettem Ansprechen nach den ersten 6 Gaben wurde ein Erhaltungsschema mit 10 Applikationen im monatlichen Abstand vorgenommen. Bei Tumorpersistenz nach der ersten Induktionsphase nach 3 Monaten wurde eine erneute Induktion mit 6 Gaben derselben Substanz vorgenommen. Bei erneuter Tumorpersistenz nach 6 Monaten wurde ein Cross-over vorgenommen. Hierbei erhielten Patienten mit BCG elektromotives MMC und Patienten mit MMC/elektromotivem MMC folglich BCG.

Die Rate unerwünschter Nebenwirkungen (Pollakisurie, medikamenten-induzierte Zystitis, Makrohämaturie, Malaise, Fatigue) war im BCG-Arm signifikant höher als in den beidem MMC-Armen, wobei tendenziell unerwünschte Nebenwirkungen im elektromotiv gestützten Arm höher waren als im passiven MMC-Arm. Eine Modifikation der Behandlung (hauptsächlich in Form einer verzögerten Durchführung aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen) war vornehmlich im BCG-Arm festzustellen.

Die komplette Ansprechrate nach 3 und 6 Monaten war in der BCG- und elektromotiv gestützten MMC-Gruppe signifikant höher als im passiven MMC-Arm (55.5%/63.9% vs. 52.8%/58.3% vs. 27.8%/30.5%), wohingegen sich für Patienten, die einem Cross-over unterzogen wurden, kein signifikanter Vorteil zeigte (p=0.51). Die mediane Zeit bis zum Rezidiv lag in der elektromotiv gestützten MMC Gruppe bei 35 Monaten (95%-CI: 21-46), in der BCG-Gruppe bei 26 Monaten (95%-CI: 21-37) und bei 19.5 Monaten im passiven MMC-Arm (95%-CI: 12-27). Keine signifikanten Unterschiede ließen sich für die Zeit bis zum Progress, für das blasenkarzinomspezifische Überleben und das Gesamtüberleben feststellen. In den pharmakokinetischen Analysen zeigte sich, dass in den elektromotiv gestützten MMC Gruppen die höchste Plasmakonzentration bereits nach 30 Minuten (42.9 ±7.1 ng/ml) erreicht wurde, wohingegen dies im passiven MMC-Arm erst nach 60 Minuten (7.8 ± 1.7 ng/ml) der Fall war.

11 Patienten im BCG-, 12 Patienten im MMC- und 9 Patienten im elektromotiv gestützten MMC Arm starben während des Nachsorgezeitraums. Von den 20 Patienten, die im Verlauf zystektomiert wurden, starben 19 (95%) am metastasierten Blasenkarzinom, von denen wiederum 16 Patienten kein Ansprechen unter zweimaliger Induktion und nachfolgendem Cross-over zeigten.

Mögliche Limitationen der Arbeit stellt neben der geringen Patientenanzahl, der Konzentrationsunterschied zwischen 40mg MMC in 100ml NaCl für beide MMC-Arme dar, da in der Literatur meist eine Dosis von 40mg/50ml verwendet worden ist. Vorteilhaft scheint die geringere Toxizität von elektromotiv gestützter Applikation bei primär ähnlicher Ansprechrate zu MMC zu sein. Jedoch war die Re-Induktion bzw. Cross-over Behandlung von Patienten mit primär fehlendem Ansprechen nach 3 Monaten mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Metastasenbildung trotz Salvage-Zystektomie assoziiert. Daher ist im Hinblick auf die verwendeten Behandlungspfade bei Nichtansprechen der Primärbehandlung von einem Verzerrungspotential im Hinblick auf die beobachteten Überlebensunterschiede für Progress, blasenkarzinomspezifischen Überleben und Gesamtüberleben auszugehen. Daher kann lediglich der primäre Studienendpunkt Response nach 3 Monaten mit einem niedrigen Bias eingefügt werden.

In einer prospektiv, multizentrisch, randomisierten Studie wurden 398 Patienten mit erstdiagnostizierten pTa-T1 Urothelkarzinom der Harnblase im Hinblick auf eine einmalige elektromotiv gestütztenMMC-Behandlung (40mg/100ml) vor TUR-B untersucht [482]. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten, die nach TUR-B keine Frühinstillation bzw. eine MMC-Frühinstillation (40mg) nach TUR-B („passive diffusion MMC“, PD MMC) erhielten. Es wurden zur Erzielung einer prognostischen Parität anhand einer präoperativ entnommenen kalten Biopsie und präoperativen Urinzytologie sechs Strata definiert (uni vs. multifokal, G1 vs. G2 vs. G3). Alle Patienten erhielten postoperativ eine Blasenirrigation mit NaCl für 8-18 Stunden. Die Applikationen wurden in den jeweiligen MMC-Gruppen wie folgt vorgenommen: elektromotiv gestützte MMC prä-TUR-B: 40mg/100ml MMC (Dauer: 30 Minuten, Beginn 30 Minuten vor Anästhesieeinleitung, Stromstärke: 20mA); PD-MMC nach TUR-B: 40mg /50ml, innerhalb von 6 Stunden nach TUR-B. Die adjuvante Behandlung richtete sich nach der EORTC Risikostratifizierung. In der low-risk Gruppe wurde keine adjuvante Instillationstherapie vorgenommen. In der intermediate risk Gruppe wurde eine MMC-Induktion (6 Gaben wöchentlich, 40mg MMC/50ml, Dauer: 120 Minuten) vorgenommen. In der high-risk Gruppe wurde eine BCG-Induktion (6 wöchentliche Gaben, 81mg BCG Connaught/50ml NaCl, intravesikale Einwirkdauer: 120 Minuten) vorgenommen. Nach Abschluss der BCG/MMC- Induktion wurden weitere 10 Gaben im monatlichen Abstand durchgeführt. Die primären Endpunkte waren die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Progress (pT2), krebsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben. Das Follow-up beinhaltete 3-monatliche zystoskopische und urinzytologische Kontrollen in den ersten drei Jahren, halbjährlich hiernach bis zum 5. Jahr und jährlich danach.

Es zeigte sich, dass die Anzahl an Rezidiven sowie das rezidivfreie Überleben in der elektromotiv gestützten Gruppe signifikant niedriger waren als in den beiden anderen Gruppen. Substratifiziert nach Risikogruppe und Tumorfokalität zeigte sich der prognostische Vorteil für das rezidivfreie Überleben lediglich in der intermediären und Hochrisikogruppe mit multifokalen Tumoren (>1 Tumor). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für die Progression, das krebsspezifische und das Gesamtüberleben. Die Anzahl an Blasenperforationen unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen [482].

Zwar legen diese Daten nahe, dass die aktuelle Praxis einer adjuvanten Frühinstillation mit Mitomycin-C nach TUR-B einer elektromotiv gestützten Vorbehandlung mit Mitomycin-C vor TUR-B unterlegen ist. Aus diesen Daten geht jedoch nicht hervor, ob die passive Applikation von Mitomycin-C vor Durchführung einer TUR-B ebenfalls einen Einfluss auf die oben erwähnten Studienendpunkte hätte haben könnte. Ein weiterer Kritikpunkt an dieser Studie ist der lange Rekrutierungszeitraum von genau 10 Jahren an drei Zentren, was einen Selektionsbias nicht ausschließt. Daher muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass weitere randomisierte Studien in dieser Hinsicht zur Klärung der prognostischen Relevanz einer elektromotiv gestützten MMC Applikation vor TUR-B bei den oben aufgeführten Patientensubgruppen notwendig sind. Daher können aus dieser einzigen Studie keine eindeutigen Rückschlüsse zum additiven klinischen Nutzen der elektromotiv gestützten Applikation bei einer intravesikalen Applikation von Mitomycin-C vor TUR-B gezogen werden.

6.10 Alternativtherapie bei Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom

6.40	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Bei einem Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom sollen die Patienten ausgiebig über die verschiedenen Therapieoptionen und mögliche Konsequenzen informiert werden.	
Level of Evidence **2+**	[483], [484], [485], [486]	
	Starker Konsens	

6.41	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **2+**	Bei einem Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom ist die Zystektomie eine Therapieoption.	
	[483], [484], [485], [486]	
	Starker Konsens	

6.42	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Bei einem Frührezidiv oder einer Tumorpersistenz mit Hochrisikokonstellation eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms nach Bacillus Calmette-Guerin Induktionstherapie soll eine Zystektomie durchgeführt werden.	
Level of Evidence **2-**	[487]	
	Konsens	

Hintergrund zu 6.40 bis 6.42

Auch ohne den Nachweis einer Muskelinvasivität kann eine radikale Zystektomie bei isoliertem Vorliegen nicht-muskelinvasiver Tumorstadien indiziert sein. Dies wird in der Literatur oftmals als Frühzystektomie bezeichnet [486], [488], [489], [490], [491]. Diese Herangehensweise wird durch die Evidenz gestützt, dass einerseits bei bis zu 50% der pT1 NMIBC im TUR-Präparat ein inkorrektes Staging erfolgt und das zeitig nachfolgende Präparat ein sog. Upstaging zu MIBC zeigt und dass andererseits ein hohe Progressionsrisiko in frühinvasiven Tumorstadien und bei Vorliegen eines CIS

besteht [2], [483], [484], [492], [493], [494], [495], [496], [497], [498], [499], [500]. Diese Tumorkonstellationen sind prinzipiell zwar auch einer blasenerhaltenden Therapie mit Kontroll-TURB und einer BCG-Instillationstherapie zugänglich; es besteht jedoch die Evidenz, dass Patienten mit einem Tumorrezidiv nach diesem Vorgehen ein der frühzeitigen Zystektomie unterlegenes Ergebnis zeigen [485], [501], [502], [503], [504], [505], [506], [507].

Bei entsprechender Risikokonstellation für eine Progression, welche üblicherweise als Hochrisiko-NMIBC bezeichnet wird, sollte die Frühzystektomie also erwogen werden [183], [457], [485], [487], [490], [508], [509], [510], [511], [512], [513], [514], [515], [516], [517], [518]. Wenn die Entscheidung zu einer Zystektomie getroffen wird, sollte zwischen Diagnosestellung des Hochrisiko-NMIBC und der Zystektomie ein Zeitraum kleiner drei Monate liegen [490].

Ein Hochrisiko-NMIBC mit einer entsprechenden Indikation zur Erwägung einer Frühzystektomie besteht bei [2], [183], [199], [411], [457], [469], [484], [485], [491], [508], [509], [515], [518], [519]

- multifokalen und/oder > 3 cm messenden pT1 high grade/G3 NMIBC im TUR-Präparat
- pT1 high grade/G3 NMIBC im TUR- Präparat mit begleitendem CIS
- dem Befund eines pT1 high grade /G3 NMIBC im TUR-Präparat nach BCG- Induktionstherapie in der Dreimonats-Kontrolle, dem sog. „Frührezidiv“, welches einem Versagen der BCG-Therapie entspricht.
- dem Rezidiv eines pT1 high grade /G3 NMIBC im TUR-Präparat unter laufender BCG-Erhaltungstherapie oder nach abgeschlossener BCG-Therapie.

Für die Bewertung der Indikation einer Frühzystektomie für die beiden letztgenannten Punkte gilt, dass der Empfehlungsgrad vor dem folgenden Hintergrund zu sehen ist:

Es bestehen zur genannten Indikation keinerlei prospektive Daten, sodass naturgemäß eine eingeschränkte Evidenzlage besteht. Allerdings wird insbesondere ein Versagen der BCG-Instillationstherapie als prognostisch ungünstig bzgl. einer Progression zu einem muskelinvasiven Karzinom gewertet [469], [494], [501], [502], [520], [521]. Und es wurde bisher keine sichere alternative Behandlungsmöglichkeit etabliert, die bei dieser prognostisch ungünstigen Konstellation eine hinreichend sichere onkologische Effektivität bietet. Eine Instillationstherapie mit Chemotherapeutika unter Hyperthermie als mögliche Alternative bei BCG-Versagen wurde bisher nur in kleineren unkontrollierten Serien beschrieben [522]. Von daher besteht trotz der für diese Fragestellung mangelnde Evidenz die Empfehlung einer Frühzystektomie bei BCG- Versagen.

Weiterhin sollte eine radikale Zystektomie bei jeglicher ungewöhnlicher Histologie erwogen werden [491]. Die Zystektomie muss aufgrund ihrer Invalidität und Morbidität vor dem Hintergrund des individuellen Patienten betrachtet und diskutiert werden [523], [495], [524], [525]. Während die funktionelle Einschränkung einer Harnblase, wie sie nach längerer BCG-Therapie auftreten kann, eher für die Frühzystektomie spricht, wäre eine Anwendung bei deutlicher comorbiden Patienten zurückhaltender zu sehen [183], [486], [507], [513], [526].

Wegen der weitreichenden Konsequenzen hinsichtlich der zukünftigen Lebensqualität sind Patientinnen und Patienten ihren individuellen Erfordernissen entsprechend ausführlich zu informieren und in die Entscheidung miteinzubeziehen. Über

therapieunterstützende Beratungsangebote – auch mit Erfahrungsberichten Betroffener aus Selbsthilfeorganisationen – soll hingewiesen werden.

Multimodale, primär organerhaltende Therapie als Behandlungsoption

Patienten mit einem Hochrisiko-NMIBC erleiden in bis zu 84% Rezidive oder in bis zu 45% einen Progress ihrer Erkrankung innerhalb von 5 Jahren [2]. Die etablierte konservative Therapie besteht in der Instillation von BCG. Für Patienten mit höchstem Risiko oder nach Versagen der Instillationstherapie wird in der Regel die radikale Zystektomie empfohlen [122]. Für alle Patienten mit Hochrisiko-NMIBC, die weder einer suffizienten Instillationstherapie noch der radikalen Zystektomie zugeführt werden können, kann die multimodale, primär organerhaltende Therapie (TUR gefolgt von Radiochemotherapie, Salvage-Zystektomie bei invasivem Rest- oder Rezidivtumor) als eine Behandlungsalternative erwogen werden. Der Einsatz der multimodalen Therapie stützt sich auf folgende Hypothese. Die multimodale Therapie ist effektiver als eine Instillationstherapie (mit oder ohne weitere technische Hilfsmittel) aber weniger radikal als die Zystektomie. Im Gegensatz zur nachgewiesenen Effektivität der multimodalen Therapie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom fehlen bis dato valide prospektive Studien oder große Serien für den Wirksamkeitsnachweis beim Hochrisiko-NMIBC [527], [528], [529], [530], [531], [532], [533], [534]. Die einzige, im Jahr 2007 erschienene, prospektive Studie randomisierte Patienten mit singulären T1 G3 NX M0 NMIBC in einen Beobachtungsarm und einen Behandlungsarm mit einer alleinigen Radiotherapie. Patienten mit multiplen T1 G3 NX M0 NMIBC oder zusätzlich assoziierten Carcinoma in situ erhielten entweder eine Instillationstherapie (Mitomycin C oder BCG) oder eine alleinige Radiotherapie. Im Gesamtkollektiv (204 Patienten) lagen die Rezidivraten zw. 87-88% und die Progressionsraten zwischen 44 und 51%. Die alleinige Radiotherapie führte in dieser Arbeit zu keiner Verbesserung der Behandlungsergebnisse [535]. Allerdings gibt es zahlreiche Kritikpunkte an der Studie und letztendlich sind die Ergebnisse in allen Studienarmen höchst unbefriedigend und daher für die Praxis schwer einzuordnen. Eine alleinige Radiotherapie kann aber auch in älteren Arbeiten im Vergleich mit einer Instillationstherapie keine signifikante Verbesserung der Ergebnisse zeigen [536]. Einige Serien zur kombinierten perkutanen Radiotherapie und interstitiellen Brachytherapie berichten über die mögliche Effektivität dieses hochspezialisierten, nur an wenigen Zentren verfügbaren Vorgehens [537], [538], [539], [540]. Die einzige Serie zur multimodalen Therapie des Hochrisiko-NMIBC mit 141 Patienten konnte Remissionsraten von 88% erreichen. Nach 5 Jahren erlitten 19% der Patienten eine Tumorprogression und 49% ein Lokalrezidiv. Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 82%. In über 80% der überlebenden Patienten konnte die Harnblase erhalten werden [541]. Diese Ergebnisse sind mit aktuellen Serien zur Instillationstherapie und mit den Resultaten einer frühen Zystektomie vergleichbar [486], [489], [542], [543], [544], [545], [546], [547].

Zusammenfassend sind der Wert und die Effektivität einer multimodalen Therapie in der Hochrisiko-Situation beim NMBIC aber nicht ausreichend belegt. Allerdings zeigt eine aktuelle Versorgungsstudie aus den USA, die 28.691 Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinom einschloss, eine signifikante Abnahme radikal kurativer Therapien (definiert als Zystektomie oder Radio(chemo)therapie) mit steigenden Alter. Während die Patienten bis 70 Jahre noch in 60% der Fälle eine radikale Zystektomie erhielten, war das nur noch in etwa 45% der Patienten im Alter von 71-80 und in etwas mehr als 20% für Patienten zwischen 81 und 90 Jahren der Fall [548]. Man kann annehmen, dass diese Daten auch für das Hochrisiko-NMIBC gelten und daher jede alternative Therapieoption mit kurativen Potential wie z.B. die multimodale Therapie für die Hochrisiko Situation erwogen werden kann.

7 Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

7.1 Prognosefaktoren des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

7.1.1 Einflussfaktoren der perioperativen Morbidität und Mortalität

7.1	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **2+**	Zur Einschätzung des Risikos für das Auftreten von peri- und postoperativen Komplikationen sollte nicht nur das chronologische, sondern auch das biologische Alter unter Berücksichtigung bestehender Komorbiditäten herangezogen werden.	
	[549], [550], [551], [518], [552]	
	Starker Konsens	

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **B**	Perioperative Komplikationen der radikalen Zystektomie mit Harnableitung sollten standardisiert klassifiziert werden. Für die postoperativen Komplikationen eignet sich die Clavien-Klassifikation.	
Level of Evidence **2+**	[553], [554], [555], [556], [552], [557]	
	Starker Konsens	

7.3	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Die Anzahl jährlich durchgeführter radikaler Zystektomien in einer Klinik sowie die Erfahrung des multiprofessionellen Teams korreliert mit einer geringeren Morbidität und Mortalität.	
	[558], [559], [560], [549], [555], [561]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die radikale Zystektomie ist mit einer hohen Frühkomplikationsrate von bis zu 58 % behaftet [518], [551], [562], [563]. Der Terminus „perioperativ“ umfasst die präoperative, intraoperative und postoperative Phase. Es existiert keine einheitliche Definition des Begriffes „perioperativ“ in Bezug auf einen Zeitraum nach der Operation. „Frühkomplikationen“ bezieht sich hier auf die ersten drei postoperativen Monate. Die am häufigsten auftretenden Frühkomplikationen sind ein postoperativer Ileus, Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen sowie kardiopulmonale und thrombembolische Ereignisse [557], [564]. Spätkomplikationen der radikalen Zystektomie jenseits dieses Zeitraumes stehen hauptsächlich in Zusammenhang mit der Form der Harnableitung [458]. Die postoperative Mortalitätsrate nach radikaler Zystektomie bzw. Beckenexenteration beträgt nach 30 Tagen 0,4% und nach 60 bzw. 90 Tagen 2-2,6% [551], [565].

Es wurden durch die systematische Recherche 22 relevante Studien identifiziert, deren Endpunkte die Morbidität und Mortalität der radikalen Zystektomie darstellten [518], [552], [550], [551], [557], [553], [554], [556], [562], [563], [564], [458], [565], [566], [567], [568], [569], [570], [571], [572], [573], [574]. Von diesen Studien konnten wiederum 11 identifiziert werden, die die Evidenz darlegen, dass die Morbiditäts- und Mortalitätsrate der radikalen Zystektomie im Wesentlichen durch das Patientenalter, vorbestehende Komorbiditäten und durch die Form der Harnableitung beeinflusst werden. [549], [551], [553], [561], [565], [566], [570], [571], [573], [575], [576]. Es handelt sich dabei um 6 rein retrospektive Studien, eine gemischt retro- und prospektive Studie, 2 prospektive Studien sowie 2 systematische Übersichtsartikel bzw. Meta-Analysen [549], [551], [553], [561], [565], [566], [570], [571], [573], [575], [576].

Die postoperative Mortalitätsrate wird maßgeblich vom Alter zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie und den vorhandenen Komorbiditäten beeinflusst. Beide Faktoren konnten an 12.274 operierten Patienten in einer multivariaten Analyse als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden [566].

Die postoperative Komplikationsrate wird durch unterschiedliche individuelle Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten beeinflusst. Zu diesen zählen unter anderem kardiovaskuläre Vorerkrankungen, eine Niereninfuffizienz, Autoimmunerkrankungen und abdominale Voroperationen, lokal fortgeschrittene Tumorstadien sowie eine Adipositas [563], [577]. Ob eine vorherige Radiotherapie des Beckens das Komplikationsrisiko relevant erhöht, wird kontrovers diskutiert [574], [577]. In einer multivariaten Regressionsanalyse zur Identifikation von Risikofaktoren für schwere Komplikationen wurden das Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen [Odds ratio (95% CI) 1,83 (1,24–2,70); p=0,002] sowie die Wahl der Harnableitung [z.B. Ileum-Conduit vs. Neoblase; Odds ratio (95% CI) 1,63 (1,06–2,58); p=0,031] als relevante Prädiktoren identifiziert [565]. Andere Studien bestätigen den Einfluss der Form der Harnableitung auf die Spätkomplikationsrate (> 90 Tage postoperativ) [458]. Zu den häufigsten Langzeitkomplikationen zählen Probleme mit der entero-enteralen sowie uretero-enteralen Anastomose mit nachfolgender Obstruktion durch narbige Strikturen. Weitere Komplikationen können durch Schleimbildung, Infektionen und Hernien verursacht werden [569]. Zuverlässige Prädiktoren für das Auftreten von Langzeitkomplikationen nach der Harnableitung wurden bisher nicht identifiziert.

Kontrovers ist ein möglicher Einfluss der Operationstechnik auf die Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Nach Durchführung der radikalen Zystektomie in minimal-invasiver Operationstechnik (konventionell laparoskopische oder roboter-assistierte radikale Zystektomie) wurden trotz längerer Operationszeit häufig geringere

Frühkomplikationsraten berichtet [553], [554], [567], [571]. Während nach einem laparoskopischen Eingriff die Komplikationsraten ähnlich hoch wie nach offener Operation liegen [556], [571], zeigte die Interims-Analyse einer prospektiv randomisierten Studie zum Vergleich der offenen mit der roboter-assistierten laparoskopischen Technik, dass durch die minimal-invasive Zystektomie ein geringerer Blutverlust [400 ml (IQR 300–762,5) vs. 800 ml (IQR 400–1,100)] sowie eine kürzere postoperative Aufenthaltsdauer (65% vs. 90% postoperativer Aufenthalt länger als 5 Tage) erreicht werden kann (siehe Kapitel 7.2) [556], [571], [573]. In der Mehrheit sind die Komplikationen nach roboter-assistierter radikaler Zystektomie nicht schwerwiegend. Jedoch betragen die Mortalitätsraten auch mit diesem Operationsverfahren nach 30 Tagen 1,3 % und nach 90 Tagen 4,2 % [571].

Hintergrund zu 7.1

Die Ergebnisse von fünf Studien wurden zur Erstellung dieses Statements herangezogen [518], [552], [549], [550], [551]. Es handelt sich um 3 retrospektive Studien und 2 Übersichtsartikel bzw. Metaanalysen [518], [552], [549], [550], [551].

Die Mortalitätsrate der radikalen Zystektomie wird neben den vorhandenen Komorbiditäten vom Patientenalter beeinflusst. In einer multivariablen Analyse an 220 Patienten, die zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie mindestens 75 Jahre alt waren, zeigte sich eine erhöhte Mortalitätsrate von 12,7% innerhalb von 90 Tagen nach der Operation [550]. Jedoch kann ein hohes chronologisches Alter als alleiniger Parameter nicht als Kontraindikation für die Durchführung einer radikalen Zystektomie angesehen werden.

Eine retrospektive Analyse von 1054 Patienten ergab nach Einteilung in vier verschiedene Altersgruppen (<60, 60-69, 70-79 und ≥80 Jahre), dass bei älteren Patienten zwar die Frühkomplikationsrate höher (in den jeweiligen 4 Gruppen 24%, 25%, 37% und 30%; p=0,002), die Spätkomplikationsrate bei Älteren jedoch signifikant niedriger als bei Jüngeren war (36%, 30%, 22% und 14%; p<0,001). Die Mortalitätsraten in den jeweiligen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (1%, 3%, 4% und 0%; p=0,14) [568]. Das chronologische Alter eignet sich demzufolge nicht als Prädiktor für eine erhöhte Morbidität oder Mortalität. Wichtiger erscheint es, vorhandene Komorbiditäten als Risikofaktoren bei der Bestimmung eines „biologischen Alters“ zu berücksichtigen.

An einer größeren retrospektiven Kohorte konnte hingegen gezeigt werden, dass die postoperative Mortalitätsrate sowohl vom Alter zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie als auch von den vorhandenen Komorbiditäten abhängt (siehe Hintergrundtext zu Statement 7.1) [566]. Eine weitere retrospektive Studie an 605 zystektomierten Patienten zeigte, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation mindestens 80 Jahre alt waren, im Vergleich zu jüngeren Patienten kein reduziertes rezidivfreies-, krankheitsspezifisches- und Gesamtüberleben hatten [570].

Durch die Berücksichtigung von individuellen Komorbiditäten in Klassifikationssystemen kann das Operations- und Komplikationsrisiko inklusive des Mortalitätsrisikos der radikalen Zystektomie besser eingeschätzt werden [550], [566]. Zu den gängigen Klassifikationssystemen zählen der ASA (American Society of Anesthesiologists)-Score [578], der alterskorrigierte Charlson-Index (Charlson Comorbidity Index; CCI; http://touchcalc.com/calculators/cci_js), der Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE27)-Index und der Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG; http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status) [572], [579]. Der

CCI berücksichtigt die Summe aller relevanten vorbestehenden Erkrankungen hinsichtlich der Einschränkung der Lebenserwartung. Es werden in diesem Score insgesamt 19 Krankheitsbilder erfasst und unterschiedlich gewichtet. Bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase nach radikaler Zystektomie hatte der ASA-Score als unabhängiger Prognosefaktor in einem head-to-head-Vergleich der oben angeführten Scores die höchste prädiktive Genauigkeit zur Vorhersage der postoperativen Mortalität [572].

Hintergrund zu 7.2

Es konnten 6 Studien identifiziert werden, anhand deren Ergebnisse eine Empfehlung abgeleitet wurde [552], [557], [553], [554], [555], [556]. Es handelt sich um 2 retrospektive Studien, 2 systematische Übersichtsarbeiten und um 2 prospektive Kohortenstudien [552], [557], [553], [554], [555], [556] Komplikationen, die während der radikalen Zystektomie und innerhalb von 90 Tagen danach auftreten, können sowohl nach dem betroffenen Organsystem sowie nach dem entsprechenden Schweregrad eingeteilt werden. Die mit dem operativen Eingriff assoziierten Komplikationen können nach der modifizierten Clavien-Klassifikation eingeteilt werden [552] (s. folgende Tabelle). Es handelt sich um eine standardisierte Erfassung von postoperativen Komplikationen. Sie geht über eine subjektiv beeinflusste Einteilung in „leichte“ und „schwerwiegende“ Komplikationen hinaus. Die Klassifikation erfasst alle relevanten Komplikationen und wurde bei Patienten nach radikaler Zystektomie in geringen Modifikationen angewendet [556], [562]. Hautmann et al. berichteten anhand der Clavien-Klassifikation standardisiert die Komplikationsrate von 1000 Patienten, die offen zystektomiert wurden und eine Neoblase erhielten [562]. 22% der Patienten zeigten demnach schwerwiegende Komplikationen (Grade 3-5). Khan und Mitarbeiter wendeten das System bei 50 prospektiv untersuchten Patienten, die einer roboter-assistierten laparoskopischen radikalen Zystektomie unterzogen wurden, an [556]. Es traten maximal Komplikationen des Schweregrades 3 auf und 10% der Patienten waren davon betroffen. Die Anwendung der Clavien-Klassifikation bietet 2 Vorteile: Einerseits ist sie im klinischen Alltag einfach praktikabel und andererseits erlaubt sie eine standardisierte Vergleichbarkeit bei der Anwendung in klinischen Studien.

Tabelle 36: Clavien-Klassifikation postoperativer Komplikationen

GRAD	Erläuterung
Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf; keine Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch) notwendig
Grad II	Leichte Komplikation; medikamentöse Intervention, Bluttransfusion oder parenterale Ernährung notwendig
Grad III IIIa IIIb	Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen ohne Vollnarkose mit Vollnarkose
Grad IV IVa IVb	Lebensbedrohliche Komplikation; intensivmedizinische Therapie notwendig Versagen eines Organs Versagen mehrerer Organe
Grad V	Komplikation, die zum Tode führt.

Adaptiert nach Dindo et al. [580]

Hintergrund zu 7.3

Es wurden zur Erstellung des Statements 5 retrospektive Studien und eine systematische Übersichtsarbeit, die insgesamt 10 Beobachtungsstudien einschloss, identifiziert [549], [555], [561], [558], [559], [560]. Dementsprechend niedrig ist das Evidenzlevel dieser Aussage, da prospektive vergleichende Studien fehlen. Demnach beeinflussen die Anzahl jährlich durchgeführter radikaler Zystektomien in einer Klinik, die Erfahrung des Operateurs und patientenindividuelle Faktoren die Rate sowie die Art und Schwere der perioperativen Komplikationen [549], [555], [561], [558], [559], [560]. Sowohl die perioperative Morbiditäts- als auch die Mortalitätsraten der radikalen Zystektomie sind geringer, wenn sie von erfahrenen Operateuren bzw. in Kliniken mit hoher Fallzahl durchgeführt wird. In einer Analyse von 6.308 radikalen Zystektomien, die in England in einem Zeitraum von 5 Jahren durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass eine signifikante inverse Assoziation zwischen der Fallzahl eines Operateurs und der Mortalitätsrate besteht [561]. Die Gesamtmortalitätsrate betrug 5,53%. Es war eine Mindestanzahl von 8 radikalen Zystektomien pro Operateur und Jahr notwendig, um die Mortalitätsrate bestmöglich zu senken [581]. Eine weitere Erhöhung der Fallzahl könnte dem statistischen Modell zufolge keine weitere Senkung der Mortalität erreichen.

Aufgrund der konsistenten Daten der einbezogenen retrospektiven Studien sollte die radikale Zystektomie nur unter der Leitung eines erfahrenen Operateurs erfolgen. Bei der Beurteilung des Effektes einer vermeintlich höheren Erfahrung in einer Klinik sollten mögliche Interaktionen zwischen der Fallzahl, den im Klinikvergleich unterschiedlichen Patientenkollektiven (z.B. bezüglich der vorliegenden Komorbiditäten) und

operateurspezifische Faktoren berücksichtigt werden. Da eine Mindestanzahl von jährlich durchgeführten radikalen Zystektomien bisher nur in einer retrospektiven Studie definiert werden konnte und diese Ergebnisse bisher nicht validiert wurden, kann hinsichtlich der erforderlichen Mindestanzahl an Eingriffen pro Operateur und Jahr keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden [561].

7.1.2 Prognosefaktoren nach radikaler Zystektomie

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Für die Einschätzung der Prognose nach radikaler Zystektomie soll die TNM-Klassifikation in der jeweils aktuellen Fassung verwendet werden.	
Level of Evidence **3**	[581], [582], [583], [584], [585], [586], [587], [588], [589], [590], [591], [592], [593], [500], [518], [525], [572]	
	Starker Konsens	

7.5	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Die beiden wichtigsten Prognosefaktoren für das rezidivfreie- und das krankheitsspezifische Überleben nach radikaler Zystektomie sind die pathologische Tumorkategorie (pT) und der pathologische Lymphknotenstatus (pN). Der Resektionsstatus ist zusätzlich ein wichtiger Prognosefaktor.	
	[518], [525], [555], [559], [564], [565], [574], [590], [592], [594]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die radikale Zystektomie in Verbindung mit einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie ist die Standardtherapie mit kurativer Intention für das lokal begrenzte muskelinvasive Harnblasenkarzinom und für selektierte Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Tumor. Trotz verbesserter Operationstechniken liegt die 5-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate bezogen auf alle pathologischen Tumorstadien bei maximal 66% [525]. Die krankheitsspezifische Überlebensrate beträgt nach alleiniger radikaler Zystektomie bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien mit Lymphknotenmetastasen 16,7% und bei nicht-muskelinvasiven Tumoren 90,5% [595].

Studien, die zur Identifizierung von Prognosefaktoren nach der radikalen Zystektomie durchgeführt wurden, sind nahezu alle retrospektiv. Es fand sich lediglich eine relevante prospektive Studie zur Validierung eines molekularen Markerpanels für die verbesserte Prognoseeinschätzung bezüglich des rezidivfreien und krankheitsspezifischen Überlebens [582]. Nach der Indikationsstellung sollte die radikale Zystektomie baldmöglichst, in der Regel innerhalb von 12 Wochen, durchgeführt werden, da eine Verzögerung jenseits dieses Zeitraumes als negativer Prognosefaktor identifiziert

wurde [583], [584]. Es wurden in retrospektiven Studien zahlreiche weitere negative Prognosefaktoren identifiziert, die mit einem Rezidiv, dem krankheitsspezifischen Überleben sowie mit dem Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie korrelieren. Dazu zählen allgemeine klinische Parameter (z.B. das weibliche Geschlecht, ein höheres Alter, Adipositas, ein reduzierter Allgemeinzustand und das Vorhandensein von Komorbiditäten, verschiedene Laborparameter (z.B. CRP-Wert im Serum), histopathologische Parameter (z.B. pT-, pN-Kategorie, R-Status und das Vorhandensein einer lymphovaskulären Invasion (LVI) und molekulare Marker (z.B. Zellzyklusregulatoren und Apoptosemarker [518], [525], [572], [576], [581], [595], [582], [585], [586], [587], [588], [589], [590], [591], [592], [593], [596], [597].

Mit dem Ziel, die Prognosegenauigkeit der TNM-Klassifikation zu verbessern, wurden Nomogramme als Vorhersageinstrumente entwickelt [598], [599], [600]. Diese berücksichtigen gleichzeitig mehrere potenzielle Prognosefaktoren. Dadurch wird eine genauere Korrelation der onkologischen Ausgangssituation mit dem rezidivfreien und krankheitsspezifischen Überleben möglich. Nomogramme wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen entwickelt und validiert [598], [599]. Die Vorhersagegenauigkeit bezüglich einer Rezidivbildung im Vergleich zur alleinigen TNM-Klassifikation kann signifikant gesteigert werden und erreicht Werte von 75-78% [598], [599]. Gleichermaßen kann die Vorhersagegenauigkeit einer krankheitsspezifischen Mortalität auf 79% gesteigert werden und übersteigt deutlich das Prognosevermögen einzelner klinischer Parameter. Obwohl sie momentan die genauesten Vorhersageinstrumente darstellen, sind Nomogramme bisher nicht in der klinischen Routine etabliert, weil prospektive Studien fehlen, die zeigen, dass deren Einsatz patientenrelevante Endpunkte signifikant verbessert. Nomogramme sind jedoch von hohem wissenschaftlichen Interesse bei der Planung klinischer Studien zur Bildung homogener Patientengruppen. Die Nomogramme von Karakiewicz et al., Bochner et al. und Shariat et al. können für diese Zwecke herangezogen werden [598], [599], [600].

Zu prognostischen Markern in anderen Indikationsstellungen siehe Kapitel 4.2

Hintergrund zu 7.4

Das TNM-Klassifikationssystem basiert auf dem histopathologischen Befund der radikalen Zystektomie und wird universell verwendet und ist zur Einschätzung der Prognose geeignet [500], [518], [525], [572], [576], [581], [595], [582], [583], [584], [585], [586], [587], [588], [589], [590], [591], [592], [593].

Exemplarisch stratifizierten drei retrospektive Studien an repräsentativen, großen Patientenkollektiven Patienten anhand der TNM-Klassifikation [518], [525], [595]. Es zeigte sich konsistent, dass Patienten mit niedrigeren pT-Stadien und einem pN0-Status ein signifikant längeres rezidivfreies und krankheitsspezifisches Überleben zeigten als Patienten mit hohen T-Stadien und/oder Lymphknotenmetastasen. Patienten, die zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie eine Fernmetastasierung aufweisen, sind prognostisch am ungünstigsten einzuschätzen.

Es existiert neben der TNM-Klassifikation keine weitere validierte Form der Risikoeinteilung. Bei 51 % der Patienten wird eine Diskrepanz zwischen dem präoperativen klinisch-pathologischen Tumorstadium auf Grundlage des histopathologischen Befundes der transurethralen Resektion (TUR) und dem pathologischen Tumorstadium des Zystektomiepräparates beobachtet [500]. Von diesen Patienten zeigen 40% ein zuvor nicht diagnostiziertes organüberschreitendes Tumorstadium im Zystektomiepräparat (upstaging). Das Vorhandensein einer LVI im TUR-Präparat erhöht das Risiko für das

Auftreten eines upstagings. Dieses ist wiederum signifikant mit einem reduzierten krankheitsspezifischen Überleben assoziiert [500].

Hintergrund zu 7.5

Das pathologische Tumorstadium (pT) ist ein unabhängiger Prognosefaktor für das rezidivfreie- und das krankheitsspezifische Überleben nach radikaler Zystektomie [518], [525], [595]. Eine retrospektive Studie untersuchte die krankheitsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate von Patienten, die weder neoadjuvant noch adjuvant behandelt wurden. Sie beträgt im Stadium pT0/pTa/pTis/pT1 und pN0 90,5 %, bei pT2a/b und pN0 66,8 %, bei pT3a/b und pN0 59,7 %, bei pT4a/b und pN0 36,6 % sowie bei pN+ unabhängig von der pT-Kategorie 16,7 % [595]. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der hohen prognostischen Relevanz der pT-Kategorie zeigt eine weitere retrospektive Auswertung von 1054 Patienten nach radikaler Zystektomie [518]. Sofern das Harnblasenkarzinom organbegrenzt ist (Stadium pTa-T2b und pN0), beträgt das rezidivfreie 10-Jahres-Überleben 77 % und das Gesamtüberleben 54 %. Wenn hingegen ein organüberschreitendes Tumorwachstum vorliegt (Stadium pT3a-4a und pN0), beträgt das rezidivfreie 10-Jahres-Überleben 55 % und das Gesamtüberleben 27 % [518]. Innerhalb der gleichen pT-Kategorie kann eine weitere Subklassifikation zur genaueren Prognoseeinschätzung durchgeführt werden (z.B. pT3a vs. pT3b mit signifikant schlechterer Prognose bei Patienten mit dem Stadium pT3b) [601]. Insbesondere für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen scheint die Unterteilung der Tumorstadien pT2 und pT3 in die jeweiligen Kategorien pT2a/b und pT3a/b weitere prognostische Informationen zu bieten [602], [603].

Das Vorhandensein einer lymphogenen Metastasierung zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie ist ebenfalls ein wichtiger negativer Prognosefaktor [518], [525], [595]. Analog zu den höheren Tumorstadien sinkt die Überlebensrate von Patienten mit Lymphknotenmetastasen auf unter 25 % nach 10 Jahren [518], [595]. Patienten, die keine Lymphknotenmetastasen, jedoch eine mikroskopische lymphovaskuläre Invasion (LVI) durch Tumorzellen aufweisen, haben eine signifikant schlechtere Prognose als diejenigen ohne LVI im histopathologischen Präparat des Tumors [555], [559], [574].

Inwiefern die Technik der pelvinen Lymphadenektomie einen Einfluss auf die Prognose nach radikaler Zystektomie hat, ist bisher aufgrund fehlender Daten aus prospektiven randomisierten Studien nicht eindeutig definiert. Die Ergebnisse aus retrospektiven und nicht kontrollierten prospektiven Studien sprechen dafür, dass eine extendierte im Vergleich zu einer Standard-Lymphadenektomie zu einem verlängerten rezidivfreien Überleben führt [604]. Dies könnte gleichermaßen aus Surrogatparametern, wie z.B. der Lymphknotendichte (lymph node density; LND) abgeleitet werden [594].

Ein positiver Resektionsstatus der Schnittränder (R1/2 vs. R0) ist prognostisch ungünstig und mit einer höheren Rezidivrate und krankheitsspezifischen Mortalität assoziiert [585].

Molekulare Marker als Prognosefaktoren

Durch zunehmende Informationen über die molekularen Charakteristika des Urothelkarzinoms der Harnblase wurden zahlreiche molekulare Marker als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert [581]. Dazu zählen Zellzyklusregulatoren (z.B. p53, p21, p27 und Cyclin E), Proliferations- (z.B: Ki-67) und Apoptosemarker (z.B. Survivin)

sowie unterschiedliche Wachstumsfaktoren (z.B. VEGF-Familie). Molekulare Marker können die Vorhersagegenauigkeit für eine Rezidivbildung und die krankheitsspezifische Mortalität nach radikaler Zystektomie im Vergleich zur Anwendung klinischer Parameter und der TNM-Klassifikation potenziell verbessern [582], [605]. Aufgrund einer unzureichenden Validierung konnten diese Marker bisher nicht in die klinische Routine implementiert werden. Im Jahr 2013 wurde die erste prospektive Validierungsstudie eines prognostischen Biomarker-Panels (Kombination der Marker Cyclin E, CDKN1A, p27, Tp53 und MKI67) publiziert [582]. Neben dem Vorhandensein einer lymphovaskulären Invasion konnte in der multivariablen Analyse die Anzahl der alterierten Markerexpressionen (≤2 vs. >2) als unabhängiger Prognosefaktor für die Rezidivbildung und die krankheitsspezifische Mortalität identifiziert werden. Die Vorhersagegenauigkeit für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer dieser Endpunkte nach radikaler Zystektomie konnte durch die Einbeziehung des Markerpanelstatus von 80% auf 83% gesteigert werden [582]. Dennoch wird die klinische Praxis bisher nicht durch die Erhebung des molekularen Markerstatus verändert. Dies liegt darin begründet, dass die Erhebung des molekularen Markerstatus nur unzureichend standardisiert ist und bisher nicht multizentrisch validiert werden konnte.

7.2 Radikale Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten

7.6	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Bei der radikalen Zystektomie sollen in der Regel die gesamte Blase und unmittelbare Nachbarorgane, beim Mann Prostata und Samenblasen, bei der Frau Uterus, Adnexe und Anteile der vorderen Vaginalwand, entfernt werden.	
	Konsens	

7.7	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥pT2) soll eine radikale Zystektomie angeboten werden. Zu der Form der Harnableitung siehe Kapitel 8.	
	Konsens	

7.8	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Bei der Frau kann in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und Ausdehnung auf die Entfernung der vorderen Vaginalwand verzichtet werden, bzw. in Abhängigkeit vom Menopausenstatus auf die Entfernung der Adnexe.	
	Starker Konsens	

7.9	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Patienten mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (≥pT2) kann eine laparoskopische (konventionell oder roboterassistiert) radikale Zystektomie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

7.10	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Die Schonung autonomer sympathischer und parasympathischer Nervenfasern kann zum Erhalt der Sexualität und der Sphinkterfunktion beitragen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 7.6 bis 7.7

Die offene radikale Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie gilt als Standardtherapie mit kurativem Ansatz beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ohne klinischen Hinweis auf eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung [518], [525], [595], [600]. Beim Mann werden üblicherweise nebst Harnblase die Prostata, Samenblasen, proximale Samenleiter und die distalen Harnleiter entfernt [606]. Bzgl. der Indikation zur Urethrektomie verweist dieser Text auf Kapitel 7.6. Bei der Frau werden üblicherweise nebst Harnblase, der Uterus, die Ovarien, das ventrale Scheidendrittel und die distalen Harnleiter entfernt [606].

Studienergebnisse von prospektiven, randomisierten Studien, die die offene Zystektomie mit einem konservativen Vorgehen verglichen hätten fehlen und sind aufgrund der ethischen Fragwürdigkeit eines solchen Ansatzes nicht zu erwarten. Somit basieren sämtliche onkologische Langzeitergebnisse auf Quellen von Fallserien und Kohortenauswertungen. Das rezidivfreie 5- und 10-Jahres-Überleben wird bei organbeschränktem Tumorbefall mit 62-68% und 50-66% berichtet [523], [516], [518], [595]. Das Überleben korreliert hierbei mit dem pathologischen Stadium nach Zystektomie. Hautmann et al. berichten in einer großen Serie mit 1100 Patienten ohne Lymphknotenbefall und ohne (neo-)adjuvante Chemotherapie von einem krankheitsspezifische 10-Jahresüberleben von 90,5% (pT0, pTa, pT1), 66,8% (pT2), 59,7% (pT3) und 36,6% (pT4) [595]. Lymphknotenpositive Patienten (pTX, N+) weisen in selbiger Serie eine sehr schlechte krankheitsspezifische 10-Jahres Überlebensrate von ca. 16,7% auf [523]. Demgegenüber liegt die Sterberate zwei Jahre nach Diagnosestellung ohne Therapie (keine Zystektomie, keine Radiatio, keine Chemotherapie) bei ca. 85% [607]. Die größte Serie auf Basis der SEER-Datenbank weist eine krankheitsspezifische 10-Jahres Überlebensrate von Patienten nach radikaler Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie von ≥80% (pTa, PT1, PTis), 71,5% (pT2), 43,7% (pT3) und 35,1% (pT4) auf [608].

Die Komplikationen nach Zystektomie und Harnableitung betreffen im wesentlichen folgende Organsysteme bzw. Kategorien: Blutungen, kardiale, gastrointestinale bzw. urogentiale Ereignisse, Infektionen, neurologische und pulmonale Probleme, chirurgische Komplikationen, thrombembolische Ereignisse sowie Wundheilungsstörungen. Tabelle 37 zeigt die Komplikationen entsprechend der Clavien-Einteilung aufgeteilt nach offener, laparaskopischer und robotischer Operationstechnik aus prospektiven Studien [609], [610], [611].

Tabelle 37: Komplikationsraten der raikalen zystektomie und Harnableitung nach operativer Methode entsprechend der Clavien-Graduierung

Komplikationen	Offen	Robotisch	Laparoskopisch
Grade 2-5	20-65%	30-63%	10,5-40%
Grade 3-5	10-21%	20-21%	5,3-18%

Hintergrund zu 7.8

Die Literaturrecherche zu diesem Thema ergab 8 retrospektive, 6 prospektive Fallserien und einen deskriptiven Artikel bzgl. Indikation, Technik und Ergebnisse.

Ergebnisse aus prospektiven, randomisierten Studien fehlen [215], [612], [613], [614], [615], [616], [617], [618], [619], [620], [621], [622], [623], [624], [625].

In Abhängigkeit von individuellen Faktoren wie Tumorlokalisation und Menopausenstatus kann bei der Frau auf die Entfernung der vorderen Vaginalwand und/oder der Adnexe verzichtet werden. Potentielle Vorteile sind der Erhalt der Eierstockfunktion, Verbesserung der Neoblasenfunktion sowie eine Verringerung der sexuellen Dysfunktion [612], [613], [614], [615], [616], [617], [618], [619]. Die Relevanz des Nutzens ist nach der aktuellen Studienlage jedoch unklar und muss gegenüber dem Risiko eines klinischen Understagings und einer verschlechterten Tumorkontrolle abgewogen werden [215], [620], [621], [622], [624], [625], [626]. Mögliche Auswahlkriterien zum Erhalt der reproduktiven Organe sind ein unifokaler, nicht Blasenwand überschreitender Tumorbefund (≤cT2b), welcher entfernt vom Blasenhals, Trigonum bzw. Blasenboden liegt [620], [621], [626].

Hintergrund zu 7.9

a. Laparoskopische radikale Zystektomie

Zusammenfassung der Evidenzlage

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche bezüglich der Unterschiede in der onkologischen Qualität zwischen der laparoskopischen (LRC) und der offenen radikalen Zystektomie (ORC) konnten zwei systematische Reviews als relevante Arbeiten identifiziert werden [567], [627].

In die Arbeit von Chade et al. wurden sowohl Arbeiten zur LRC (n=6) als auch zur roboter-assistierten radikalen Zystektomie (RARC) (n=5) mit Arbeiten zur ORC (n=7) verglichen [627]. Die eingeschlossenen Arbeiten zur LRC wurden zwischen 2004 und 2008 publiziert und, die Patientenzahlen lagen zwischen 10 und 85. Die eingeschlossenen Arbeiten zur ORC wurden zwischen 2001 und 2007 (n=290-2289 Patienten), die Arbeiten zur RARC zwischen 2008 und 2009 (n=20-58) publiziert. Komparative Untersuchungen zum Vergleich der einzelnen Techniken wurden in diesem systematischen Review nicht eingeschlossen.

Dagegen wurden in den systematischen Review von Aboumarzouk et al. ausschließlich komparative Studien (n=8, Zeitraum 2004–2010, alle Arbeiten retrospektiv), die die LRC mit der ORC vergleichen eingeschlossen [567]. Zusätzlich wurden die Daten der einzelnen komparativen Studien zusammengefasst und eine Meta-Analyse zum Vergleich zwischen LRC und ORC hinsichtlich demographischer und perioperativer Parameter durchgeführt.

Weiterhin wurde im Rahmen der systematische Literaturreche eine prospektiv randomisierte Studie (RCT) identifiziert, in der 35 LRC-Patienten mit 35 ORC-Patienten verglichen wurden [628]. Weiterhin fanden sich 3 komparative Studien zum Vergleich der LRC mit der ORC: eine matched-pair Analyse (jeweils 54 Patienten in der LRC bzw. ORC-Gruppe) sowie zwei retrospektive Kohortenvergleiche (LRC: 51 und 75 Patienten, ORC: 63 und 80 Patienten) [629], [630], [631], [632].

Zusätzlich zu den bereits aufgeführten Untersuchungen wurde ein weiterer systematischer Review mit Metaanalyse herangezogen, der nach Abschluss der systematischen Recherche publiziert wurde [567]. Die Autoren haben ebenso wie in der Arbeit von Aboumarzouk nur komparative Untersuchungen eingeschlossen. Insgesamt untersuchten die Autoren dieses Reviews 16 Studien aus dem Zeitraum von 2001-2011.

Die Patientenzahlen der einzelnen untersuchten Arbeiten lagen dabei zwischen 8 und 108 Patienten in der jeweiligen LRC-Gruppe und 8 und 63 Patienten in den ORC-Gruppen.

Lymphknotenzahl und Resektionsränder

In den systematischen Reviews sowie der Metaanalyse konnten die Autoren keine Unterschiede hinsichtlich der Zahl der entnommenen Lymphknoten bei der LRC bzw. der ORC finden [567], [627], [633]. Auch in den komparativen Untersuchungen fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Zahl der entfernten Lymphknoten zwischen LRC und ORC [628], [629], [630], [632], [634]. Im RCT bzw. in drei der retrospektiven Untersuchungen wurde die mittlere/mediane Zahl der entfernten Lymphnoten mit 10-18 (LRC) bzw. 11-16 Lymphknoten (ORC) angegeben [628], [629], [632], [634]. Allerdings scheint die maximale Anzahl der im Rahmen einer ORC entnommenen Lymphknoten in der Regel höher als bei einer LRC zu sein. So konnten Chade et al. in ihrer systematischen Literaturrecherche zeigen, dass die Zahl der maximal entnommen Lymphknoten bei den ORC-Serien mit 43 Lymphknoten verglichen mit der 18 Lymphknoten bei der LRC deutlich höher liegt.

Ein Unterschied in Bezug auf die Rate an positiven Absetzungsrändern konnten weder in der Meta-Analyse von Aboumarzouk et al. noch im systematischen Review von Chade et. al. nachgewiesen werden [567], [627]. In letzterer Arbeit wird die Inzidenz für einen positiven Schnittrand bei der LRC mit 0-5%, bei der ORC mit 4-5% angegeben. Dies entspricht auch den Beobachtungen aus dem RCT sowie den retrospektiven Vergleichsstudien [628], [629], [630], [632], [634]. Bei diesen wird die Inzidenz positiver Schnittränder bei der LRC mit 0-11%, bei der ORC mit 3-13% angegeben [628], [629], [632].

Lediglich in der Metaanalyse von Tang et al. zeigte sich hinsichtlich der Rate an positiven Schnitträndern ein Vorteil der LRC gegenüber der ORC [633]. Kritisch an dieser Meta-Analyse ist jedoch anzumerken, dass keine randomisierten sondern lediglich 4 prospektive und 3 retrospektive Kohortenvergleiche als Datengrundlage dienten. In vier der sieben Untersuchungen lagen die Patientenzahlen der einzelnen Kohorten deutlich unter 50 Patienten. Hinsichtlich des klinischen Tumorstadiums waren die zur Meta-Analyse herangezogenen Studien nach Angaben von Tang et al. nicht vergleichbar, die Daten wurden nicht auf dem Niveau individueller Patientendaten analysiert. Daher ist bei dieser Meta-Analyse ein Selektions-Bias nicht auszuschließen.

Lymphadenektomiefelder

Wie unter Kapitel 7.5 erläutert, scheint die Prognose eines Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom abhängig von der Ausdehnung der Lymphadenektomie zu sein. Hinsichtlich der Fragestellung nach der Ausdehnung der entfernten Lymphknotentemplates im Vergleich von LRC und ORC finden sich nur wenige Daten in der Literatur. Die Autoren der komparativen Untersuchungen beschreiben alle, dass die Lymphknotenfelder einer Lymphadenektomie im Rahmen der LRC denen der ORC entsprechen [628], [629], [630], [632], [634]. Hingegen konnten Chade et al. in ihrem systematischen Review zeigen, dass in allen eingeschlossenen ORC Serien eine Lymphadenektomie bis zur distalen A. iliaca communis durchgeführt wurde, dies aber nur bei zwei Dritteln der LRC Serien der Fall war [627]. Eine Lymphadenektomie bis zur proximalen A. iliaca communis erfolgte bei der Hälfte der ORC-Serien und keiner der LRC Serien.

Ob sich die im Rahmen einer LRC durchgeführte Lymphadenektomie hinsichtlich Prognose des Patienten letztlich von der einer ORC unterscheidet, ist nach gegenwärtiger Lage jedoch unklar.

Progressionsfreies und Gesamtüberleben

Hinsichtlich onkologischer Langzeitparameter betrug das mediane Follow-up der Patienten in den Untersuchungen, die Chade et al. in ihren systematischen Review einschließen konnten zwischen 18 und 38 Monaten in der LRC-Gruppe verglichen mit 34 bis 122 Monaten in der ORC Gruppe [627]. Bezüglich der Rate an Lokalrezidiven fanden die Autoren in zwei von sechs Untersuchungen zur LRC Angaben (3,5% und 5,9%). Vier der sieben ORC-Serien gaben die Rate an Lokalrezidiven mit 3,1% bis 10,7% an. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die aktuellen Daten der LRC-Serien zwar ermutigend (>80% nach 2-3 Jahren in vier der sechs eingeschlossenen Studien), aufgrund der Kürze des Follow-ups sowie des hohen Risikos eines Bias jedoch nicht valide genug für eine abschließende Bewertung dieser Frage sind.

Aboumarzouk et al. konnten in ihrer Metaanalyse mehrere Publikationen identifizieren, in denen sich Angaben zur Rate an Lokalrezidiven, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben fanden [567]. Allerdings wurde von den Autoren lediglich die Rate an Lokalrezidiven in ihre Metaanalyse eingeschlossen und weiter ausgewertet bzw. diskutiert. Hier konnten die Autoren keine Unterschiede in der Lokalrezidivrate zwischen LRC und ORC finden. Unterschiede zwischen der Rate an Lokalrezidiven und dem tumorspezifischen Überleben konnten Tang et al. in ihrer Metaanalyse ebenfalls nicht feststellen [633]. Ein mediane Follow-up-Zeit über alle in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien geben die Autoren nicht an, für die ORC-Kohorten der einzelnen Studien lag das Follow-up zwischen 19 und 24, für die LRC-Kohorten zwischen 19 und 40 Monaten.

Angaben zur Rate der Lokalrezidive finden sich in der randomisiert-kontrollierten Studie von Lin et al. nicht [628]. Das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren in dieser Untersuchung zwischen LRC (78,5% und 73,8%) und ORC (70,9% und 67, 4%) bei einem medianen Follow-up von 26 (LRC) und 32 Monaten (ORC) nicht unterschiedlich.

Auch in den retrospektiven komparativen Studien fand sich kein Unterschied zwischen LRC und ORC hinsichtlich der Rate an Lokalrezidiven, dem rezidivfreien Überleben und dem Gesamtüberleben [629], [632].

Perioperative Morbidität und Mortalität

In den Meta-Analysen von Aboumarzouk et al. und Tang et al. konnte hinsichtlich der perioperativen Morbidität und Mortalität kein Unterschied festgestellt werden [567], [633]. Lediglich hinsichtlich der „minor complications“ (wobei in beiden Arbeiten dieser Parameter nicht näher definiert wird) scheint ein niedrigeres Risiko im Rahmen einer LRC zu bestehen.

Im RCT von Lin et al. fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf die perioperative Morbidität und Mortalität [628]. Dies entspricht im Wesentlichen auch den Ergebnissen der retrospektiven Untersuchungen von Aboumarzouk et al. und Albisinni et al [567], [632].

Die Mortalitätsrate liegt in modernen Serien zur radikalen Zystektomie und Harnableitung bei 1,7 - 2% [609], [611].

Die Lebensqualität nach Zystektomie wird neben der Form der Harnableitung unter anderem vom Patientenalter und Komorbidität bestimmt. In zwei aktuellen Studien ist die orthotope Harnableitung mit einer geringfügig signifikant besseren Lebensqualität im Vergleich zum Ileum-Conduit vergesellschaftet [635], [636].

Lernkurve

Eine laparoskopische Zystektomie ist kein Standardeingriff und sollte von einem erfahrenen Operateur durchgeführt werden. Auch wenn es für die laparoskopische Zystektomie in der aktuellen Literatur kaum Daten gibt, ist in Analogie zu anderen laparoskopischen urologischen Operationen zu erwarten. dass eine suffiziente laparoskopische Zystektomie eine gewisse Lernkurve erfordert [637]. Eine Mindestzahl, die einen „erfahrenen Operateur“ definiert, ist in der aktuellen Literatur nicht beschrieben. Zu dieser Thematik konnte nur eine retrospektive Fallserie identifiziert werden, in der die ersten 30 mit den folgenden 30 Eingriffen eines Operateurs verglichen wurden. Dabei zeigten sich abgesehen von einer verkürzten Operationszeit in der zweiten Patientengruppe (303 ±28 min vs. 285 ±23 min, p=0,002) keine weiteren Unterschiede hinsichtlich sämtlicher sonstiger untersuchter Parameter [638].

b. Roboter-assistierte radikale Zystektomie

Zusammenfassung der Evidenzlage

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche bezüglich der Unterschiede in der onkologischen Qualität zwischen der roboterassistierten (RARC) und der offenen radikalen Zystektomie (ORC) konnten zwei systematische Reviews einschließlich Metaanalysen als relevante Arbeiten identifiziert werden [553], [639]. In beiden Arbeiten wurden ausschließlich komparative Untersuchungen eingeschlossen. Bei Tang et al. waren dies eine randomisiert-kontrollierte Studie sowie 7 prospektive und 6 retrospektive Kohortenvergleiche (RARC: n=11-83 Patienten, ORC: 14-104 Patienten, Publikationszeitraum 2006-2012), bei Li et al. eine randomisiert-kontrollierte Studie sowie 8 prospektive und 4 retrospektive Kohortenvergleiche (RARC: n=11-83 Patienten, ORC: 14-120 Patienten, Publikationszeitraum 2006-2012).

Weiterhin wurde im Rahmen der systematische Literaturreche eine prospektiv randomisierte Studie (RCT) identifiziert, in der 20 RARC-Patienten mit 20 ORC-Patienten verglichen wurden [573]. Eine weitere prospektiv randomisierte Studie mit gleicher Fallzahl ist bereits in den beiden Reviews eingeschlossen, eine dritte prospektiv-randomisierte Studie mit deutlich höherer Fallzahl ist bislang lediglich als Korrespondenzartikel veröffentlicht und berichtet bislang nicht über onkologische Ergebnisse (ClinicalTrials.gov number, NCT01076387) [640], [641].

Weiterhin fanden sich 4 komparative Studien zum Vergleich der RARC mit der ORC: ein nach unterschiedlichen Einflussfaktoren gewichteter Paarvergleich (Propensity Score Matching) einer RARC-Kohorte mit einer ORC-Kohorte und drei retrospektive Kohortenvergleiche [642], [643], [644], [645].

Zusätzlich zu den aufgeführten Arbeiten wurden zur Darstellung von Überlebensraten nach RARC vier retrospektive Fallserien hinzugezogen [571], [646], [647], [648]. Die Arbeiten wurden initial im Rahmen der systematischen Literaturrecherche

identifiziert, erfüllen jedoch nicht das Einschlusskriterium eines Vergleichs zwischen RARC und ORC.

Lymphknotenzahl und Resektionsränder

In beiden Metaanalysen zeigte sich für die RARC eine signifikant höhere Zahl an entnommenen Lymphknoten verglichen mit der ORC [553], [639]. Allerdings wenden die Autoren beider Arbeiten ein, dass dies durchaus auf einem Selektionsbias beruhen kann. Insbesondere Li et al. diskutieren ihre Ergebnisse dahingehend kritisch, dass es keinen Unterschied zwischen der ORC und der RARC-Gruppe in der von ihnen eingeschlossenen randomisiert-kontrollierten Studie gibt und ausführliche Daten zum jeweiligen Umfang der Lymphadenektomie fehlen. Hinsichtlich der Rate an positiven Absetzungsrändern finden sich in beiden Metaanalysen keine Unterschiede zwischen RARC und ORC.

In der randomisiert-kontrollierten Studie von Parekh et al. finden sich keine Unterschiede in der medianen Zahl der entnommenen Lymphknoten (RARC: n=11 LKs; ORC: n=23, p=0,135) und der Rate an positiven Absetzungsrändern (RARC: 5% LKs; ORC: 5%, p=0,135) [573]. In drei der retrospektiven komparativen Untersuchungen konnten ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich der Zahl der entfernten Lymphknoten (RARC: 18-21 Lymphknoten, ORC:16-21 Lymphknoten) festgestellt werden [642], [643], [644]. In der vierten Arbeit lag die Zahl der entfernten Lymphknoten mit 7 in der RARC- verglichen mit 18 in der ORC-Gruppe deutlich niedriger [645].

Lymphadenektomiefelder

Zur Frage nach der Vergleichbarkeit der Lymphadenektomiefelder einer RARC und einer ORC findet sich in den Metaanalysen keine vergleichende Untersuchung, da in keiner der eingeschlossenen Studien Unterschiede zwischen der Ausdehnung der Lymphadenektomiefelder beschrieben worden sind [553], [639]. Auch im RCT von Parekh et al. sowie den übrigen retrospektiven Untersuchungen werden die Lymphadenektomiefelder von ORC und RARC als identisch beschrieben [573], [642], [643], [644]. Allerdings wird in keiner der Arbeiten eine Lymphadenektomie oberhalb der mittleren A. iliaca communis beschrieben, so dass die Lymphadenektomie im Rahmen einer ORC potentiell extendierter durchgeführt werden kann.

Progressionsfreies und Gesamtüberleben

Das onkologische Ergebnis bezüglich der Rate an Lokalrezidiven sowie dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben wird in den beiden Meta-Analysen nicht zwischen ORC und RARC verglichen. Ebenso finden sich zu dieser Fragestellung weder im RCT von Parekh et al. noch in den komparativen Studien von Kader et al. und Knox et al. diesbezügliche Daten [553], [573], [639], [642], [644].

In der Untersuchung von Ahdoot et al. war das Gesamtüberleben im Paarvergleich zwischen 51 RARC-und 51 ORC-Patienten nicht unterschiedlich, allerdings war der mediane Nachbeobachtungszeitraum in der RARC-Gruppe deutlich kürzer [645]. Zu dem gleichen Ergebnis kommen Niegisch et al. in ihrem retrospektiven Kohortenvergleich [643]. Auch hier fand sich kein Unterschied im Gesamtüberleben sowie im progressionsfreien Überleben. Auch hier ist allerdings der kurze mediane Nachsorgezeitraum der RARC-Kohorte von nur 9,1 Monaten zu berücksichtigen.

Nach den aktuellen Ergebnissen von drei großen deskriptiven, nicht komparativen Fallserien (n=121-175 Patienten, medianer Nachbeobachtungszeitraum 24-66

Monate) liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben sowie das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben nach RARC bei 48-72% bzw. 63-71% [646], [647], [648].

Perioperative Komplikationen

In beiden Meta-Analysen zeigte sich eine Reduktion der Gesamtkomplikationsrate zugunsten der RARC [553], [639]. Aufgeteilt nach Minor- und Major-Komplikationen entsprechend der Klassifikation von Clavien et al. zeigt sich dieser Unterschied bei Tang et al. nur hinsichtlich der Minor-Komplikationen, bei Li et al. nur hinsichtlich der Major-Komplikationen (Clavien-Grad ≥3) [580]. Während Tang et al. diese Ergebnisse nicht weiter kommentieren, betonen Li et al. jedoch ausdrücklich, dass die Gesamtrate an Komplikationen im Rahmen einer RARC mit 50,5% und die Mortalitätsrate mit 1,6% durchaus mit den Ergebnissen großer, nicht-komparativer Fallserien zur ORC vergleichbar sind.

In der randomisiert-kontrollierten Studie von Parekh et al. sowie einer retrospektiven komparativen Arbeit zeigte sich kein Unterschied zwischen RARC und ORC hinsichtlich der perioperativen Komplikationsrate, in zwei weiteren retrospektiven Untersuchungen lag die Morbiditätsrate für die RARC niedriger [573], [642], [643], [644]. Die perioperative Komplikationsrate war in allen Untersuchungen nicht unterschiedlich.

In der bislang größten multizentrischen Analyse (n=939) zur perioperativen Morbidität und Mortalität der RARC zeigte sich, dass insgesamt 41% der Patienten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage eine Komplikation erleben, die 90-Tage-Rate betrug 48% [571]. Bei 19% der Patienten handelte es sich um eine Major-Komplikation (Clavien-Grad ≥3). Die 30-Tage-Mortalität betrug 1,3%, die 90-Tage-Mortalität 4,2 %.

Lernkurve

Eine roboter-assistierte Zystektomie ist kein Standardeingriff. Eine Lernkurve von etwa 20-30 Eingriffen wird von verschiedenen Autoren beschrieben [649], [650], [651]. Sie sollte daher nur von einem Operateur, der diese Erfahrung mit sich bringt, durchgeführt oder angeleitet werden. Eine Mindestzahl, die einen „erfahrenen Operateur“ definiert, ist in der aktuellen Literatur nicht beschrieben.

Hintergrund zu 7.10

Die autonome sympathische Innervation des Urogenitaltraktes entstammt aus den Rückenmarkssegmenten Th10–L2. Die Fasern ziehen lateral und ventral der Aorta zum Plexus hypogastricus superior, welcher ventral der Aortenbifurcation liegt. Aus dem Plexus hypogastricus superior ziehen die Nn. hypogastrici dexter und sinister medial entlang der Ureteren. Sie bilden jeweils einen rechten und linken Plexus hypogastricus inferior. Diese werden zur jeweiligen Seite mit parasympathischen Nervenfasern aus den Rückenmarkssegmenten S2-4 über die Nn. pelvici splanchnici gespeist. Gemeinsam bilden sie den Plexus pelvicus, der somit einem neuronalen Netzwerk aus sympathischen und parasympathischen Nervenfasern entspricht und lateral von Rektum, Blase, Samenblasen, Prostata und Vagina lokalisiert ist. Das Wissen über die nervale Versorgung der Beckenregion und des Ureters ist essentiell zur Durchführung einer nervschonenden Zystoprostatektomie. Eine Schonung der Nn. hypogastrici dexter und sinister kann erreicht werden, indem die Lymphadenektomie streng lateral der Ureteren durchgeführt wird. Bei ausgedehnteren Lymphadenektomien sollte dem Operateur die Verletzungsgefahr nervaler Strukturen im Bereich der Bifurkation der Aa. Iliacae communes sowie im Bereich der Aortenbifurkation bewusst sein. Die Prostata versorgenden Nervenäste liegen im laterodorsalen Anteil, wohingegen die

Nn.cavernosi weiter kaudal im sog. „neurovaskulären Bündel“ zwischen M. levator ani, Prostata und Rektum liegen. Der Erhalt der Nn. cavernosi im Bereich der Prostata, Samenblasen und im Bereich des apikalen Absetzungsrandes der Harnröhre ist von hoher Bedeutung beim männlichen Nerverhalt [652], [653].

Publikationen weisen darauf hin, dass ein Nerverhalt bei der radikalen Zystektomie keine Kompromittierung des onkologischen Ergebnisses nach sich ziehen muss. So korreliert die Lokalrezidivrate mit der Tumorlast (≤pT2, pN0 vs. >pT2, pN0 vs. pTx, pN+) [654], [655], [656], [657]. Mit ca. 5–13% ist sie vergleichbar mit Serien ohne Nervschonung [518], [658]. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass keine Studien zum direkten Vergleich vorliegen. Die Ergebnisse basieren auf Fallserien mit unterschiedlichen Kohortengrößen, Patientencharakteristika und Risikofaktoren.

In einer Fallserie mit konsekutivem Patienteneinschluss konnten die Kontinenzraten bei orthotopem Blasenersatz in männlichen Patienten durch uni- bzw. bilaterale Nervschonung um das 1,4-fache verbessert werden [659]. Allerdings sind multiple Faktoren unabhängig vom Nerverhalt zum Wiedererlangen der Kontinenz entscheidend. So spielt das Alter des Patienten eine signifikante Rolle. Sowohl der Erhalt des Sphinktermechanismus als auch die Sensibilität der proximalen Harnröhre tragen zu besseren Kontinenzraten bei [659]. Die Bedeutung des Nerverhalts bei Frauen mit orthotopen Blasenersatz ist umstritten. In einer kleinen Serie (n = 15) von Mills und Studer konnten Tages- und Nachtkontinenzraten von 100% bzw. 89% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten registriert werden [660]. Demgegenüber stehen Berichte mit Tageskontinenzraten von 87–95% und Nachtkontinenzraten von ca. 85% bei Patientinnen, die ohne Nerverhalt zystektomiert wurden [661], [662]. Stenzl et al. berichtete in einer retrospektiven Analyse von 102 Patientinnen über eine Katheterisierungsrate von 72% ohne Nerverhalt im Gegensatz zu 9% mit Nerverhalt [663]. Es muss angemerkt werden, dass es sich um ein sehr heterogenes Kollektiv handelte, da sowohl Patientinnen mit Harnblasenkarzinom als auch mit diversen gynäkologischen Krankheitsbildern eingeschlossen wurden.

Potenzraten von 33 % bis 100 % werden nach Nerverhalt bei männlichen Patienten berichtet [655]. Ein Vergleich der Ergebnisse mit Studien ohne Nerverhalt ist unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage nicht zulässig, da die Selektionskriterien der Patienten teilweise deutlich divergieren. Patienten <65 Jahre scheinen im Besonderen von einem Nerverhalt zu profitieren [655]. Zur weiblichen Sexualität nach nervschonender radikaler Zystektomie liegen nur wenigen Daten vor, sodass kein abschließende Bewertung vorgenommen werden kann.

7.3 Partielle Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Eine partielle Zystektomie soll aufgrund nicht nachgewiesener Gleichwertigkeit nicht als Standardtherapie empfohlen werden.	
Level of Evidence **2+**	[664], [665]	
	Konsens	

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Nach partieller Zystektomie soll eine lebenslange Tumorkontrolle der Harnblase erfolgen.	
Level of Evidence **2-**	[666], [667], [668]	
	Starker Konsens	

7.13	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Das lokal begrenzte Urachuskarzinom der Harnblase sollte mittels partieller Zystektomie unter en bloc Resektion des Ligamentum umbilicale medianum und pelviner Lymphadenektomie behandelt werden.	
	Konsens	

Hintergrund zu 7.11

Vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur, die sich sämtlich auf retrospektive Daten bezieht, wurden verschiedene Kriterien zur Patientenselektion bezüglich einer partiellen Zystektomie identifiziert.

In der größten Serie, die eine matched-pair Analyse auf der Basis der SEER Daten unter Einschluss von 7243 Patienten (n = 5670 Zystektomie; n= 1573 partielle Zystektomie) vornahm, wurde folgende Kriterien hinsichtlich einer vergleichbaren Tumorkontrolle der partiellen zur radikalen Zystektomie identifiziert: solitärer Blasentumor, der mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm exzidiert werden kann und Ausschluss

eines Carcinoma in situ. Sofern eine Anpassung der Daten nach Alter, ethnischer Zugehörigkeit, pathologischem Tumorstadium, Lymphknotenbefall, Tumordifferenzierung und Operationsjahr durchgeführt wurde, zeigte sich keine Kompromittierung im 5-Jahres Überleben der partiell zystektomierten (Gesamtüberleben 57,2%, krankheitsspezifisches Überleben 76,4%) gegenüber den radikal zystektomierten Patienten (Gesamtüberleben 50,2 %, krankheitsspezifisches Überleben 65,8 %) [669]. Die Publikation erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die operative Technik oder deren Standardisierung. Des Weiteren trifft sie keine Aussagen zur erwarteten Lebensqualität und Funktionalität der Harnblase. Bei ausschließlich retrospektiven Datenanalysen ist eine substantielle Aussage zu Morbidität und perioperativer Mortalität nicht möglich.

Holzbeierlein et al. identifizierten in einer retrospektiven Datenanalyse an 58 Patienten und einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten ein begleitendes Carcinoma in situ (im TUR-Präparat oder im Präparat der partiellen Zystektomie) neben dem Vorhandensein von tumorbefallenen Lymphknotenmetastasen als unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko fortgeschrittene Tumorrezidive nach partieller Zystektomie zu erleiden (pT2-4 und/oder Metastasen) [665]. Das 5-Jahres Gesamtüberleben betrug 69%. Sieben (12%) Patienten zeigten im Rahmen der Nachsorge ein nicht muskel-invasives Tumorrezidiv, wohingegen 15 (25%) Patienten fortgeschrittene Tumorrezidive aufwiesen.

In einer kleineren, retrospektiven Fallserie (n=37) von Kassouf et al. konnte eine erhöhte pathologisches T-Kategorie (keine weitere Spezifizierung) im histologischen Präparat der partiellen Zystektomie als unabhängiger Parameter für ein erhöhtes Rezidivrisiko fortgeschrittener Tumoren (≥pT2, fortgeschrittenes Lokalrezidiv, Fernmetastasen) nachgewiesen werden. Interessanterweise korrelierte der Parameter nicht mit dem krankheitsspezifischen und Gesamtüberleben [668].

In einer weiteren kleinen Fallserie partiell zystektomierter Patienten (n=25) konnte die Tumorgröße zum Zeitpunkt der transurethralen Resektion (2.1±0.9 cm vs. 4.7±2.9 cm, p=0.03) in einer univariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor für eine Rezidiventwicklung identifiziert werden [667].

Mehrere kleine Fallserien berichten über die technische Möglichkeit der laparoskopischen und roboterassistierten partiellen Zystektomie, vornehmlich bei der chirurgischen Behandlung des Urachuskarzinoms [670], [671], [672], [673], [674]. Eine laparoskopische/roboterassistierte partielle Zystektomie ist kein Standardeingriff und sollte von einem erfahrenen Operateur durchgeführt werden. Auch wenn es für die laparoskopische/roboterassistierte partielle Zystektomie in der aktuellen Literatur kaum Daten gibt, ist in Analogie zu anderen laparoskopischen/roboter-assistierte urologischen Operationen zu erwarten, dass eine suffiziente laparoskopische/roboterassistierte partielle Zystektomie eine gewisse Lernkurve erfordert [673], [674].

Zusammenfassend ist anzumerken, dass keine prospektiven, randomisierten Studien existieren und Selektionskriterien lediglich aus retrospektiven Serien erhoben wurden. Vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Studien sollten Patienten, die für eine partielle Zystektomie in Frage kommen, kein Carcinoma in situ aufweisen. Eine solitäre Tumorformation ohne wandüberschreitenden Tumor und klinisch unauffälligen Lymphknoten scheinen günstige Prädiktoren zu sein.

Hintergrund zu 7.12

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden drei Studien identifiziert, die Ergebnisse bezüglich intravesikaler Rezidive nach partieller Zystektomie aufweisen [668], [666], [667]. Allerdings unterscheiden sich alle drei Studien hinsichtlich Studiengröße und -design. Während Knoedler et al. eine retrospektive matched-pair Analyse von 86 partiell gegenüber 167 radikal zystektomierten Patienten präsentierten und ihre Patienten nach Alter, Geschlecht, pathologischer T-Kategorie und neoadjuvanter Chemotherapie stratifizierten, beziehen sich die Aussagen von Smaldone et al. auf 25 konsekutiv partiell zystektomierte Patienten, die präoperativ eine fokale Radiotherapie (25 Gy) sowie eine Instillation mit Thiopeta erhielten und postoperativ mit 6 Zyklen BCG instilliert wurden [666], [667]. Aussagen zur Nachsorge von Kassouf et al. beziehen sich auf retrospektive Daten von 37 Patienten, die zwischen 1982 und 2003 partiell zystektomiert wurden und in 35% eine adjuvante Therapie in Form einer systemischen Chemotherapie, Radiatio und/oder BCG-Instillationstherapie erhielten [668].

In der Serie von Knoedler et al. traten in einem Nachbeobachtungszeitraum von ca. 6 Jahren in 33/86 (38%) Patienten intravesikale Rezidive auf. Hierbei konnte bei 16/33 (48%) Patienten ein muskel-infiltrierender Tumor nachgewiesen werden [666]. 16/86 (19%) Patienten wurden im Rahmen der Nachbeobachtung salvage-zystektomiert. In der Hälfte dieser Patienten wurde ein wandüberschreitendes Harnblasenkarzinom (≥pT3) gefunden. Kein Patient hatte zum Zeitpunkt der radikalen Salvage-Zystektomie positive Lymphknotenmetastasen. Insgesamt trat ein Lokalrezidiv außerhalb der Blase nach partieller Zystektomie in dieser Serie nur in 4 Patienten (5%) auf. Nach matched-pair Analyse konnte keine Unterlegenheit der partiellen Zystektomie gegenüber der radikalen Zystektomie insbesondere hinsichtlich Tumorkontrolle und Metastasenfreiheit nach 10 Jahren (partielle Zystektomie 61% vs. radikale Zystektomie 66%) nachgewiesen werden. Das krankheitsspezifischer und Gesamtüberleben unterschied sich in beiden Gruppen ebenso nicht signifikant (partielle Zystektomie vs. radikale Zystektomie: krankheitsspezifisches Überleben: 58% vs. 63% (p =0.67), Gesamtüberleben: 36% vs. 36% (p=0.39).

In der Serie von Smaldone et al. traten intravesikale Rezidive nicht muskel-invasiver Tumoren in 2 Patienten (8%) auf [667]. Vier Patienten (16%) wiesen Rezidive lokal fortgeschrittener Tumoren auf. Einer dieser Patienten entwickelte einen muskel-invasiven Tumor erst nach 51 Monaten. Fernmetastasen wurden in lediglich 1 Patienten (4%) nachgewiesen. Der durchschnittliche Nachsorgezeitraum betrug ca. 45 Monate. Zum Ende der Datenerfassung waren 4 der 5 Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden verstorben. In der multivariaten Analyse war die Tumorgröße zum Zeitpunkt der transurethralen Resektion der maßgebliche Faktor für eine Rezidiventwicklung (2.1±0.9 cm vs. 4.7±2.9 cm, p=0.03).

In der Serie von Kassouf et al. wiesen 9/37 (24%) Patienten ein nicht muskel-invasives Rezidiv nach partieller Zystektomie in einem Nachsorgezeitraum von über 72 Monaten auf [668]. Weitere 9/37 (24%) Patienten entwickelten ein fortgeschrittenes Tumorleiden. Drei Patienten verstarben an muskel-invasiven Spätrezidiven (41, 44 und 138 Monate nach partieller Zystektomie).

Alle drei Studien kommen zu dem Ergebnis, dass eine partielle Zystektomie Patienten mit hoher Compliance verlangt. Die Daten weisen zudem auf signifikante Spätrezidive hin. Somit erscheint eine lebenslange Nachsorge unerlässlich. Vor dem Hintergrund der bestehenden Daten sollte eine postoperative Tumorkontrolle

Urethrozystoskopien, Urinzytologien und bildmorphologische Stagings umfassen. Eine Aussage hinsichtlich der zeitlichen Intervalle ist auf Basis der Datenlage zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich und bedarf einer individuellen Patientenführung.

Hintergrund zu 7.13

Mehrere Fallserien weisen vergleichbare Überlebensdaten bei der partiellen Zystektomie unter en bloc Resektion des Ligamentum umbilicale medianum und des Bauchnabels beim lokal begrenzten Urachuskarzinom zur radikalen Zystektomie auf [675], [676], [677]. Direkte prospektive Vergleichstudien liegen dazu nicht vor. Aufgrund der Datenlage werden lokal begrenzte Urachuskarzinome wie folgt definiert: scharfe Demarkationslinie zwischen Tumor und Oberflächenepithel, singulärer Tumorbefund innerhalb der Harnblase bzw. entlang des Ligamentum umbilicale medianum, Fehlen von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Herr et al. berichteten über eine krankheitsfreie 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 93% bei Patienten, deren Tumoren auf die Blase und/oder Urachus zum Zeitpunkt des chirurgischen Vorgehens beschränkt waren [677]. Demgegenüber weisen Patienten mit einer peritonealen Infiltration, positiven Absetzungsrändern und/oder Lymphknotenbefall schlechte Langzeitdaten auf. Die Lokalrezidivrate basierend auf retrospektive Datenanalysen wird bei diesen Patienten mit 15–18 % angegeben [677], [678]. Eine Salvage-Zystektomie kann in bis zu 50% bei diesen Patienten ein Langzeitüberleben sichern [675]. Keinen Überlebensvorteil haben neo- und adjuvante Chemotherapien gezeigt [675]. Die Bedeutung der Lymphadenektomie ist derzeit nicht geklärt [675]. Die Machbarkeit der laparoskopischen und Roboter-assistierten partiellen Zystektomie mit en bloc Resektion des Ligamentum umbilicale medianum und des Bauchnabels beim Urachuskarzinom wurde beschrieben [670], [671], [672], [679], [680].

Divertikeltumore

Aufgrund der Datenlage mit kleinen Fallserien ist nicht hinreichend geklärt, wann eine partielle Zystektomie bei Divertikeltumoren zu empfehlen ist. Deshalb kann die Leitliniengruppe keine Empfehlung aussprechen.

Drei größere, retrospektive Kohortenstudien mit 36 bis 48 Patienten, die an einem Divertikelkarzinom der Harnblase erkrankt waren, beschreiben Langzeitergebnisse [206], [681], [682]. Aufgrund verschiedener Therapiemodalitäten (TURB, partielle Zystektomie, Divertikelabtragung, radikale Zystektomie) lassen sich keine Rückschlüsse auf die optimale Therapie bei papillären Tumoren (pTa) ziehen. Frühinvasive (pT1) und invasive (≥pT2) Harnblasentumoren sollten einer radikaleren Therapieoption zugeführt werden.

7.4 Perioperatives Management im Sinne der Fast-track Chirurgie bei Zystektomiepatienten

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Auf die präoperative orthograde Darmreinigung kann ohne Kompromittierung der perioperativen Morbidität verzichtet werden, sofern Dünndarm für die Harnableitung Verwendung finden soll.	
Level of Evidence **1+**	[683], [684], [685]	
	Starker Konsens	

7.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **B**	Magensonden sollten frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden) entfernt werden.	
Level of Evidence **1-**	[686], [687], [688]	
	Starker Konsens	

7.16	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Patienten sollen frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden postoperativ) mobilisiert und zu Alltagsaktivitäten motiviert werden.	
	Starker Konsens	

7.17	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Auf die routinemäßige postoperative parenterale Ernährung soll verzichtet werden.	
Level of Evidence **1+**	[689], [690]	
	Starker Konsens	

7.18	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **2+**	Kaugummi kauen verkürzt die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Darmtätigkeit.	
	[691], [692]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 7.14

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 3 prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien und 4 retrospektive Datenanalysen bzgl. der Auswirkung der präoperativen orthograden Darmreinigung vor Zystektomie mit Harnableitung identifiziert [685], [683], [684], [693], [694], [695], [696]. Gemeinsam ist diesen Studien, dass die direkte Auswirkung der orthograden Darmreinigung bzgl. peri- und postoperativer Komplikationen untersucht wurde. Hierdurch unterscheiden sich diese Studien von weiteren in denen die orthograde Darmreinigung Bestandteil eines multimodalen Therapieansatzes im Rahmen des prä,- peri und postoperativen Managements bei der Zystektomie war [575], [697], [698], [699], [700], [701], [702], [703]. Letztere Studien lassen die Bedeutung der orthograde Darmvorbereitung als alleinige Maßnahme auf die jeweiligen Studienziele nicht abschließend bewerten. Allerdings war in keiner der angeführten Studien der Verzicht auf die orthograde Darmvorbereitung negativ bewertet worden [575], [697], [698], [699], [700], [701], [702], [703].

Die drei prospektiven Studien (Tabibi et al: n=86 (47 vs. 39), Xu et al.: n=62 (30 vs. 32), Aslan et al.: n=112 (56 vs. 56)) unterschieden sich nur marginal in der Art der Darmvorbereitung, die jeweils über 3 Tage präoperativ durchgeführt wurde [685], [683], [684], [693], [694], [695], [696]. Neben Laxantien wurden Erythromycin und Metronidazol verabreicht. In der Studie von Aslan et al. erhielt die Kontrollgruppe ein Klistier am Abend vor der Operation, wohingegen in den beiden weiteren Studien der jeweiligen Kontrollgruppe keine spezifische Maßnahme zugeführt wurden. Als Harnableitung wurde jeweils das Ileum-Conduit gewählt. In allen drei Studien wurde kein signifikanter Unterschied der perioperativen Morbidität hinsichtlich Wundinfektionen, paralytischem Ileus und Anastomoseninsuffizienz und Mortalität festgestellt. Zudem zeigte sich kein Vorteil in der präoperativen Verabreichung von Antibiotika.

Lediglich eine retrospektive Studie, in der 64 Patienten mit einer 4-tägigen Darmvorbereitung gegenüber 22 Patienten ohne Darmvorbereitung untersucht wurden, ergab sich eine höhere Wunddehiszenzrate, eine Verlängerung der postoperativen Zeit bis zum Einsetzen der Darmtätigkeit und einen verlängerten Krankenhausaufenthalt zu Ungunsten der orthograden Darmvorbereitung [696]. Demgegenüber konnte in den weiteren retrospektiven Studien kein Unterschied hinsichtlich Gesamtmorbidität, Infektionsrate, Wundheilungsstörungen und Einsetzen der Darmtätigkeit nach Operation nachgewiesen werden. Zudem ergaben sich keine Unterschiede zwischen der Harnableitung mit Ileum-Conduit oder orthotopem Blasenersatz [693], [695], [694].

Trotz der Tatsache, dass sich die Empfehlung 7.14 auf 3 prospektive randomisierte Studien stützt, wurde eine „KANN" Empfehlung ausgesprochen. Grund ist, dass die oben aufgeführten Studien jeweils eine orthograde Darmreinigung über 3 Tage hinweg im Interventionsarm vorgenommen haben. Dies spiegelt nach den Erfahrungen der Autoren nicht die aktuell übliche Praxis der Darmvorbereitung im Sinne eines „moderaten/milden Abführens" am präoperativen Tag wider.

Zu Empfehlung 7.15

Der Effekt einer frühzeitigen Entfernung von Magensonden auf das Verhalten der Darmtätigkeit nach radikaler Zystektomie wurde in 4 Studien untersucht [688], [686], [687], [704]. Die Studie mit der größten Patientenzahl (n=430) ist retrospektiv [687]. Inman et al. verglichen 221 Patienten, die perioperativ eine Magensonde erhielten mit 199 Patienten ohne Magensonde nach Zystektomie. Ca. 50% der Patienten erhielten in beiden Gruppen ein Ileum-Conduit und ca. 40% jeweils einen orthotopen Blasenersatz. Die Patientengruppe ohne Magensonde zeigte kein erhöhtes Risiko eine Magensonde im weiteren stationären Verlauf zu erhalten. Zudem war die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Darmtätigkeit in dieser Kohorte signifikant kürzer ($p<0.01$). Ferner war die gesamte Krankenaufenthaltsdauer mit 14,4 gegenüber 19,1 Tagen verkürzt. Donat et al. (n=81, 27 vs. 54) verglichen konsekutiv zystektomierte Patienten, deren Magensonde frühzeitig (78% innerhalb der ersten 24 Stunden) gegenüber einer Vergleichskohorte, deren Magensonden in jeweils 50% an den postoperativen Tagen 2 und 3 entfernt wurden [686]. Zudem erhielt die Gruppe mit geplanter frühzeitiger Magensondenentfernung Metoclopramid. Diese Patientenkohorte zeigte eine signifikant kürzere Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Darmtätigkeit. Zudem konnte ein signifikant früherer Kostaufbau mit festen Speisen nachgewiesen werden (6,7, vs. 7,9 Tage). Eine weitere Studie, welche 101 konsekutiv behandelte Patienten verglich, kam zu dem Ergebnis, dass eine Magensondenentfernung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Operation nicht mit einer erhöhten postoperativen Morbidität assoziiert war [704]. Einschränkend muss angemerkt werden, dass in lediglich 20 der 101 zystektomierten Patienten eine frühzeitige Entfernung der Magensonde vorgenommen wurde. Die einzige randomisierte Studie zu dieser Thematik wurde von Adamakis et at. publiziert [688]. In dieser verglich man 22 Patienten, deren Magensonden nach Zystektomie und Ileum-Conduit oder orthotopen Blasenersatz innerhalb der ersten 12 Stunden entfernt wurden mit 21 Patienten, deren Magensonden mit Abgang der ersten Winde entfernt wurden. Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens eines paralytischen Ileus bzw. mit der Zeit bis zum Einsetzen der Darmmotorik. Die Autoren stellten fest, dass der Einsatz der Magensonde keinen Vorteil brächte, die Patientenzufriedenheit basierend auf einer dafür ausgerichteten Befragung jedoch reduzierte.

In weiteren Studien mit komplexen prä- und postoperativen Maßnahmen zur Verringerung der Morbidität, ist die frühzeitige Entfernung der Magensonde ein integraler Bestandteil [575], [698], [699], [701], [702], [703], [700], [705], [706], [692]. Der

spezifische Einfluss einer frühzeitigen Magensondenentfernung kann aufgrund der Komplexität der Maßnahmen nicht abschließend bewertet werden. Eine Cochrane Metaanalyse unter Einschluss von 33 RCTs, welche Patienten mit größeren abdominellen Eingriffen berücksichtigte, ergab eine erhöhte postoperative Komplikationsrate für das Beibehalten von Magensonden im postoperativen Management [707].

Hintergrund zu 7.16

Die Auswirkung einer frühzeitigen (innerhalb von 24 Stunden postoperativ) Mobilisation nach radikaler Zystektomie auf die peri- und postoperative Morbidität wurde bislang in keiner Studie gezielt untersucht. Jedoch gehört die frühzeitige Mobilisation zum festen Bestandteil in den meisten Studien, welche Protokolle zur schnelleren postoperativen Regeneration erstellt haben [575], [697], [698], [701], [708]. Aufgrund dessen ist der prononcierte Effekt der frühzeitigen Mobilisation auf die Rekonvaleszenz nicht abschließend bewertbar. Unbestritten ist die Tatsache, dass eine verlängerte Bettruhe die Gefahr von thromboembolischen Ereignissen und das Risiko pulmonaler Komplikationen erhöht [707].

Hintergrund zu 7.17

Der Verzicht auf eine parenterale Ernährung und der Beginn eines frühzeitigen oralen Kostaufbaus nach radikaler Zystektomie (<24 Stunden) ist Bestandteil der ERAS® Leitlinie (Enhanced Recovery After Surgery), welche Empfehlungen zum perioperativen Management herausgibt [690]. Roth et al. untersuchten erstmals gezielt den Effekt der parenteralen Ernährung (TPE) (Nutriflex spezial 70/240 (B. Braun, Melsungen, Deutschland)) gegenüber enteraler Ernährung in einer prospektiven und randomisierten Studie an 157 aufgrund eines Harnblasenkarzinoms zystektomierten Patienten [689]. Es konnte keinen Vorteil der TPE gezeigt werden. Die TPE war in dieser Studie mit einer erhöhten Infektionsrate, mutmaßlich durch den einliegenden zentralvenösen Katheter, und höheren Gesamtkosten assoziiert. Weder die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Darmtätigkeit als auch die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes waren unterschiedlich. Eine weitere, retrospektive Studie ergab ebenfalls keinen Vorteil für die TPE [709]. Die erhöhte Inzidenz von Bakteriämien in der TPE-Kohorte wurde bestätigt.

In zahlreichen Studien mit Protokollen zur schnelleren Rekonvaleszenz nach Zystektomie gehören der Verzicht einer TPE und der frühzeitige Beginn eines oralen Kostaufbaus zum festen Bestandteil, wobei der genaue Beginn in den Studien jeweils unterschiedlich definiert wurde. [575], [697], [698], [699], [702], [703], [700], [706], [692], [708], [710]. Die Daten deuten darauf hin, dass der Verzicht auf die TPE auch in diesen Studien keinen nachteiligen Effekt nach sich zieht und ggf. Kosten spart. Präoperativ unzureichend ernährte Patienten könnten allerdings von einer TPE hinsichtlich Morbidität und Mortalität profitieren [711].

Hintergrund zu 7.18

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden zwei Studien identifiziert, welche die Wirkung des Kaugummikauens nach radikaler Zystektomie auf die Darmmotilität beschrieben haben [691], [692]. Kouba et al. verglichen konsekutiv zystektomierte Patienten ohne postoperatives Kaugummi kauen (n=51) gegenüber Patienten (n=51), welche in einem Folgezeitraum ebenfalls zystektomiert wurden, jedoch ab dem 1. postoperativen Tag Kaugummis erhielten. Sowohl der Zeitraum von der Operation bis zum Abgang von Winden (2,4 vs. 2,9 Tage) als auch bis zum Einsetzen der

Darmtätigkeit (3,2 vs. 3,9 Tage) waren bei Patienten, die Kaugummi bekamen signifikant verkürzt (p<0.001). Die Daten aus der Studie von Pruthi et al. beziehen sich auf den Datensatz von Kouba et al. und fördern diesbezüglich keine neuen Erkenntnisse [692], [712].

Per Handsuche wurde eine prospektive Studie identifiziert, welche randomisiert die Patienten in vier Kategorien eingeteilt hat: offene radikale Zystektomie (ORC) mit (n=15) und ohne (n=17) postoperatives Kaugummi kauen sowie roboterassistierte radikale Zystektomie (RARC) mit (n=15) und ohne (n=13) postoperative Kaugummi kauen [691]. Sowohl in der ORC- als auch in der RARC-Kohorte war das Kaugummi kauen, welches am 1. postoperativen Tag begonnen wurde, mit einer verkürzen Zeit bis zum Auftreten von Winden (ORC: 64 vs. 80 Stunden, RARC: 49 vs. 60 Stunden) bzw. zum Einsetzen der Darmmotilität (ORC: 84 vs. 104 Stunden, RARC 69 vs. 85 Stunden) verbunden.

7.5 Einfluss der Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben

7.19	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **2-**	Eine pelvine Lymphadenektomie im Rahmen einer radikalen Zystektomie kann das progressionsfreie, das tumorspezifische und das Gesamtüberleben verbessern.	
	[713], [714], [715], [716], [717], [718], [719], [720]	
	Konsens	

7.20	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **2-**	Durch eine extendierte pelvine Lymphadenektomie werden - verglichen mit einer limitierten pelvinen Lymphadenektomie - signifikant mehr Lymphknoten entfernt sowie eine signifikant höhere Zahl an Lymphknotenmetastasen gefunden.	
	[602], [721], [722], [723], [724]	
	Konsens	

7.21	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **2-**	Eine extendierte pelvine Lymphadenektomie kann - verglichen mit einer limitierten pelvinen Lymphadenektomie - das tumorfreie Überleben vermutlich verbessern. Daten aus prospektiven randomisierten Studien stehen aus. Das Ausmaß der extendierten LA ist bislang noch nicht definiert.	
	[602], [714], [724], [725], [726], [727], [728], [720], [729]	
	Konsens	

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Bei einem invasiven Harnblasenkarzinom soll im Rahmen der radikalen Zystektomie zeitgleich eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie erfolgen.	
Level of Evidence **2-**	[716], [602], [713], [714], [715], [717], [730], [731], [732], [720]	
	Konsens	

7.23	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Eine suffiziente beidseitige pelvine Lymphadenektomie umfasst die Entnahme und Beurteilung von mind. 10-16 Lymphknoten.	
	[602], [714], [725], [726], [733], [734], [720], [735]	
	Konsens	

Hintergrund

Zusammenfassung der Evidenzlage

Im Rahmen der systematische Literaturrecherche bezüglich der Bedeutung einer Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben konnten ein systematisches Review und ein systematisches Review einschließlich Metaanalyse als relevante Arbeit identifiziert werden [602], [724]. In der Arbeit von Tilki et al. wurden 63, überwiegend retrospektive Arbeiten aus dem Zeitraum 1998 bis 2012 eingeschlossen [602]. Diese Arbeiten werden daher nicht gesondert in diesem Kapitel betrachtet. Im systematischen Review einschließlich Metaanalyse von Bi et al. wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die eine extendierte mit einer limitierten pelvinen Lymphadenektomie vergleichen (5 retrospektive und 1 nicht-randomisierte prospektive Studie, Zeitraum 1998-2012) [724]. Die Patientenzahlen für die extendierten Kohorten lagen zwischen 101 und 349 Patienten, für die limitierten Kohorten zwischen 68 und 584 Patienten. Diese Arbeiten werden daher nicht gesondert in diesem Kapitel betrachtet.

Weiterhin konnte die systematische Literaturrecherche 5 nicht-systematische Übersichtsarbeiten mit Aufarbeitung der Literatur von 1973 bis 2013 sowie 22 retrospektive Originalarbeiten aus dem Zeitraum seit 2003 als relevante Arbeiten identifizieren [608], [713], [714], [720], [715], [716], [717], [718], [722], [733], [736], [737], [738], [739], [740], [741], [742], [743], [744], [745], [746], [747], [748], [749], [750], [751]. Bei der Mehrzahl der retrospektiven Arbeiten wurden unizentrische Patientendaten untersucht. Multizentrische Daten (n=268–4188) wurden in 6 Studien und Registerdaten in 5 Studien (n=1923-16953 Patienten) untersucht [608], [713], [714], [715], [716], [717], [718], [743], [744], [745], [752].

Wie bereits von Tilki in dem systematischen Review bzw. in der Metaanalyse von Bi aufgezeigt, finden sich einige Einschränkungen bei der Bewertung der relevanten Literatur. Die zumeist retrospektiven Untersuchungen bieten keine einheitliche Definition der Lymphadenektomiefelder. Die untersuchten Kohorten unterscheiden sich hinsichtlich wesentlicher Parameter wie etwa der Verteilung der Tumorstadien oder dem Patientenalter. Weiterhin sind die statistischen Untersuchungsmethoden deutlich divergierend [602].

Zur Beantwortung der Frage nach Nutzen und Schaden der Lymphadenektomie wurde zusätzlich ein erst kürzlich erschienenes, qualitativ hochwertiges systematisches Review herangezogen [753]. Dieses wurde nicht durch die systematische Literaturrecherche identifiziert, da es erst nach Abschluss dieser publiziert worden ist. Es wurden hierin zwischen 1985 und 2013 23 Arbeiten eingeschlossen (davon 22 retrospektive Arbeiten und eine prospektive nicht-randomisierte Arbeit), mit insgesamt 19793 Patienten. Der Einschluss dieses systematischen Reviews zur Beantwortung führt nicht zu einer Änderung der Evidenzlage.

Aktuell existiert noch keine prospektiv randomisierte Studie zur Fragestellung und daher liegt kein Evidenzlevel 1 vor.

In Kürze sind jedoch die Ergebnisse zweier randomisierte Multicenter-Studien, nämlich einer amerikanischen (SWOG1011), sowie einer deutsche Studie (AUO LEA-Studie) zu erwarten. Diese untersuchen den Einfluss der verschiedenen Lymphadenektomie-Felder (Templates) auf das onkologische Ergebnis (progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben). In der deutschen LEA-Studie wurden 520 Patienten zwischen einer eingeschränkten (oburatorische und externe iliacale Lymphknoten) und einer ausgedehnten Lymphadenektomie (alle Lymphknoten zwischen Beckenboden und Abgang der Arteria mesenterica inferior) randomisiert. Die Rekrutierung der Studie wurde 2010 abgeschlossen, erste Ergebnisse werden 2016 erwartet.

Die Frage nach einer erhöhten Morbidität durch eine ausgedehnte Lymphadenektomie war keine eigenständige Fragestellung, so dass hier keine gesonderte Literaturrecherche erfolgte. Im Rahmen des systematischen Reviews von Bruins wurden auch die OP-Zeit sowie die Morbidität bei unterschiedlichem Ausmaß der Lymphadenektomie analysiert, welches im Hintergrundtext erläutert wird. Dabei fand sich in 2 von 4 Arbeiten eine signifikant verlängerte OP-Zeit durch eine ausgedehntere Lymphadenektomie [753].

Hintergrundinformation zu 7.19

Bei 25% der Patienten, die aufgrund eines Blasenkarzinoms zystektomiert werden, können histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. In großen Zystektomieserien konnte retrospektiv, anhand von multivariaten Analysen, neben dem Tumorstadium der Lymphknotenstatus als ein wesentlicher Prognoseparameter identifiziert werden [602], [714], [720]. Allerdings wird die Indikation zur Lymphadenektomie uneinheitlich gestellt. Zusätzlich ist die Ausdehnung der Lymphadenektomie sowie die Zahl der entfernten Lymphknoten sehr unterschiedlich.

Bruins identifizierte 7 Studien mit insgesamt 13833 Patienten, welche das Outcome nach radikaler Zystektomie mit und ohne Lymphadenektomie vergleichen: In all diesen retrospektiven Arbeiten zeigte sich ein besseres Outcome, wenn eine LA durchgeführt wurde [753]. Hierbei wurde in 5 Arbeiten das Gesamtüberleben und in 3 Arbeiten das tumorfreie Überleben analysiert. Eine Arbeit, welche lediglich als Abstract

einer Kongresspräsentation vorhanden ist, gab keine Zahlen an, sondern konstatierte lediglich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens der pT1-Tumoren, wenn auch eine Lymphadenektomie erfolgte. Nur 2 Arbeiten enthielten auch eine multivariate Analyse.

Zusätzlich konnten 8 weitere Einzelarbeiten identifiziert werden, welche einen Prognosevorteil für Patienten zeigten, die im Rahmen der Zystektomie auch eine Lymphadenektomie erhalten hatten [713], [714], [720], [715], [716], [717], [718]. Hierbei wurde in 5 Fällen das Gesamtüberleben, in drei Fällen das tumorspezifische Überleben und in zwei Fällen das rezidivfreie Überleben als Endpunkt betrachtet. Vier Arbeiten analysierten zwei Endpunkte. Die multivariate Analyse ergab in all diesen Arbeiten die Durchführung der Lymphadenektomie per se als einen unabhängigen Prognosefaktor.

Hintergrund zu 7.20

Die Definition von „extended“ und „limited“ bzw. „Standard“ Lymphadenektomie ist in der Literatur nicht einheitlich. Dies gilt sowohl für die auszuräumende Region (Template) im Rahmen der Lymphadenektomie als auch für die geforderte Zahl der zu entfernenden Lymphknoten.

Hurle sieht nach Durchsicht der Literatur die Grenzen der limitierten LA in der Fossa obturatoria, die der Standard-LA in der Entnahme der LK entlang der A. und V. iliaca externa, in der Fossa obturatoria und entlang der A. iliaca interna [751]. Eine ausgedehnte LA beinhaltet auch die Entfernung der LK entlang der A. iliaca communis bis hin zur Aortenbifurkation und die Entfernung der präsakralen LK.

Hurle arbeitet in seinem systematischen Review auch die Zahl der entfernten LK entsprechend der Ausdehnung der Lymphadenektomie auf. In den 9 größten Serien mit Standard-LA wurden im Mittel 13 Lymphknoten (Range 9-18) entfernt. In den 9 größten Serien mit ausgedehnter Lymphadenektomie waren es im Mittel 31,5 (Range 15-50). Die Schwankungsbreite ist in beiden Serien sehr ausgeprägt. Es liegt keine einheitliche Definition bezüglich der erforderlichen Ausdehnung der LA vor [751].

Beim Vergleich zweier großer Fallserien (Cleveland und Bern) wurden in der Serie mit ausgedehnter Lymphadenektomie im Mittel 22 und in der Serie mit limitierter LA im Mittel 12 LK entfernt. Dies führte auch zu einem signifikanten Unterschied in der Detektion LK-positiver Patienten (26% vs. 13%) [721].

Die von Karl und von Kondo aufgearbeitete Literatur bestätigt dieses Ergebnis weitgehend [722], [754]. Aber nicht alle Autoren fanden durch eine gesteigerte Zahl an entfernten LK auch eine höhere Rate an LK-Metastasen [754]. Gründe dafür könnten - wie in der Arbeit von Abol-Enein - darin liegen, dass eine bereits ausgedehnte LA (bis zur Aortenbifurkation) mit einer „superextended“ LA (bis zur A. mesenterica inf.) verglichen wurde, was keine weitere Verbesserung des Stagings ergibt [755].

Hintergrund zu 7.21

In der Arbeit von Bruins et al. konnten 14 Studien identifiziert werden, welche eine ausgedehnte LA (extended oder super-extended LA) mit einer limitierten oder Standard Lymphadenektomie verglichen [753].

In fast allen Arbeiten (außer 2) wurde hierbei bezüglich des onkologischen Ergebnisses mindestens 1 Endpunkt analysiert (5x OS, 5x RFS , 5xCSS). Zwei Studien

analysierten lediglich die OP-Zeit und die Morbidität der unterschiedlichen Ausdehnungen der Lymphadenektomie.

In 6 von 12 Studien konnte ein Prognosevorteil für die jeweils ausgedehntere LA gezeigt werden. Lediglich in 4 Studien zeigte sich kein Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit limitierter/Standard-LE und ausgedehnter LA im Rahmen der Zystektomie. In 2 weiteren Studien gab es keinen Unterschied zwischen extended und super-extended LA. Die inkludierten Studien sind sehr heterogen und bis auf eine Studie von Abol-Enein et al. alles vergleichende retrospektive Serien, so dass in der Arbeit von Bruins keine Metaanalyse möglich ist [753], [755].

Im Rahmen des systematischen Reviews von Bruins et al. wurden auch die OP-Zeit sowie die Morbidität bei unterschiedlichem Ausmaß der Lymphadenektomie analysiert. In 2 von 4 Arbeiten fand sich eine signifikant verlängerte OP-Zeit durch eine ausgedehntere Lymphadenektomie. Bezüglich der Morbidität (Lymphozelen, perioperative Mortalität) konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden [753]. In der Arbeit von Brossner war die Operationszeit für die Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie durch eine ausgedehnte Lymphadenektomie signifikant um bis zu 60 Minuten verlängert ohne dass hierdurch die 30-Tage-Morbidität oder -Mortalität erhöht wird. Andere Autoren konnten dies nicht betätigen. Bezüglicher der Mobidität (Lymphozelen, perioperative Mortalität) konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die Lymphozelenrate wurde mit 0 bis 1,6 % angegeben [756], [757]. Die 30-Tage Komplikationsrate war nicht signifikant unterschiedlich [756].

Bi et al. konnte in einem systematischen Review mit Metaanalyse retrospektiver Kohortenstudien zeigen, dass eine ausgedehnte Lymphadenektomie (LA bis zur Aortenbifurkation) ein längeres, rezidivfreies Überleben ermöglicht [724]. Dies betraf sowohl die histologisch LK-negativen wie auch die LK-positiven Patienten mit einem invasiven Blasenkarzinom (>pT2) nach Zystektomie.

In der einzigen prospektiven Studie zur Fragestellung, einer nicht randomisierten, single-center Studie in Ägypten von Abol-Enein et al. mit 400 Patienten wird die Prognose von Patienten mit einer Standard-Lymphadenektomie (LA in der Fossa obturatoria, entlang der A. iliaca interna und externa) verglichen mit Patienten, welche eine „extended“ Lymphadenektomie (LA zusätzlich paraaortal bis zur A. mesenterica inf) erhielten [755]. Die Ausdehnung der LA zeigte sich in der multivariaten Analyse als ein unabhängiger Prognosefaktor bzgl. der tumorfreien Überlebens, und zwar sowohl in der Gesamtstudiengruppe wie auch in der Subgruppe der LK-positiven Patienten, nicht jedoch in der Subgruppe der LK-negativen Patienten. Lymphknotenmetastasen außerhalb des kleinen Beckens kamen jedoch nie isoliert, sondern nur in Kombination mit pelvinen LK-Metastasen vor. Die Autoren definieren daher das kleine Becken mit seinen LK (in der Fossa obturatoria, entlang der A. iliaca externa und interna) als „Sentinel-Region“. Dies entspricht der Region, die von einigen Autoren als Standard-Lymphadenektomie Gebiet von anderen als „Extended“-Lymphadenektomie Gebiet definiert wird [734], [755].

Simone verglich in seiner Arbeit 2 große Instituts-Datenbanken mit insgesamt 933 Patienten, um den Unterschied zwischen einer limitierten und einer ausgedehnten Lymphadenektomie zu erarbeiten [726]. Die Zahl der im Mittel entfernten LK war dabei signifikant unterschiedlich (median 18 vs. 29 LK). Dies beeinflusste auch das tumorfreie Überleben signifikant sowie das tumorspezifische Überleben. Das 5-Jahres tumorfreie Überleben betrug 42,6% in der Gruppe, die eine limitierte Lymphadenektomie erhalten hatte, verglichen mit 63,1% in der Gruppe mit ausgedehnter LA.

May et al. analysierte die Daten von 1291 LK-negativen Patienten, bei denen im Mittel (Median) 12 Lymphknoten entfernt wurden [694]. Er fand, dass die Entfernung von 16 oder mehr LK mit einer deutlichen Verbesserung der Prognose verbunden ist. So zeigte sich eine signifikante Verbesserung des 5-Jahres tumorspezifischen Überlebens von 72% auf 83%, wenn <16 bzw. >=16 LK entfernt wurden.

Herr et al. untersuchte retrospektiv die Patientendaten (n=268) aus einer prospektiven Multicenterstudie zur Wertigkeit der neoadjuvanten Chemotherapie beim muskelinvasiven Blasenkarzinom (SWOG 8710) [720]. Hier zeigte sich, dass die Lymphadenektomie per se sowie die Zahl der entfernten LK (□10 LK) unabhängige Prognoseparameter für das tumorfreie Überleben sowie für ein lokales Tumorrezidiv darstellen. Dies zeigte sich sowohl in pN0 wie auch in pN+ Patienten. Gray et al. veröffentlichte 2014 die größte Registeranalyse (national cancer database) bezüglich des Langzeitüberlebens nach Zystektomie, eine retrospektiv Analyse von 16953 Patientendaten [714]. Die multivariate Analyse bestätigte auch hier die Zahl der entfernten LK (□10 LK) als unabhängigen Prognosefaktor. Die minimale Zahl von 10 entfernten LK als signifikanter Prognosefaktor findet sich auch in der Arbeit von Wright mit 1260 Patienten [735].

Hintergrund zu 7.22

Die Rationale für eine beidseitige Lymphadenektomie findet sich in drei monozentrischen Studien: Mills et al. fand bei einseitigem Blasentumor in 41% LK-Metastasen auf der Gegenseite [730]. Leissner et al. beschreibt einen meist beidseitigen LK-Befall auch bei unilateralem Blasentumor [731]. Im Mansoura Hospital befanden sich in 39-40% der lymphknoten-positiven Patienten diese beidseits im kleinen Becken [732].

Eine pelvine Lymphadenektomie soll daher als beidseitige Lymphadenektomie durchgeführt werden und das gesamte kleine Becken bis zur Aortenbifurkation umfassen.

Was unter einer ausgedehnten Lymphadenektomie zu verstehen ist wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Hurle et al. kommt nach Durchsicht der Literatur zu der Ansicht, dass eine ausgedehnte LA die LK zwischen dem N. genitofemoralis und der A.iliaca externa, die LK entlang der A. und V. iliaca externa, sowie entlang der A. iliaca interna sowie entlang der A. iliaca communis bis hin zur Aortenbifurkation und die Entfernung der präsakralen LK beinhaltet [751]. Dies entspricht auch der aktuell akzeptierten Definition einer ausgedehnten LA, die Standard sein sollte.

Eine „superextended“ LA würde zusätzlich eine Lymphadenektomie paraaortal bis zur A. mesenterica inf. bedeuten, welche bei fehlendem Nachweis von LK-Metastasen im kleinen Becken keine zusätzliche Verbesserung der Prognose mit sich bringt. Zum selben Ergebnis kommt auch Kitamura in seinem systematischen Review [734]. Laut Hurle und Bruins konnte keine erhöhte perioperative Komplikationsrate oder Lymphozelenrate im Rahmen einer ausgedehnteren Lymphadenektomie gefunden werden [751], [753].

Hintergrund zu 7.23

Die Zahl der entfernten Lymphknoten wird in der Literatur als indirektes Maß für die Ausdehnung der Lymphadenektomie angesehen und stellt einen wesentlichen prognostischen Faktor dar [602]. In der Literatur herrscht Uneinigkeit darüber, wie viele Lymphknoten mindestens entfernt werden müssen um ein gutes Überleben nach Zystektomie beim invasiven Blasenkarzinom zu erreichen.

Es existieren hierzu viele monozentrische Studien, aber auch systematische Reviews und eine Metaanalyse [602], [722], [724], [758], [759]. Klar scheint, dass die Anzahl der gefundenen Lymphknotenmetastasen mit der Anzahl der entnommenen Lymphknoten steigt. Die minimale Zahl der für ein exaktes Staging erforderlichen Lymphknoten schwankt dabei zwischen 4 und 23. Karl empfiehlt am Ende seiner Literaturaufarbeitung die Entfernung von mehr als 20 LK für ein exaktes Staging [663].

Es existieren allerdings auch starke interindividuelle Unterschiede bezüglich der Zahl der Lymphknoten im kleinen Becken. So können im selben Resektionsgebiet zwischen 8 und 56 LK gefunden werden. Weiterhin scheint die Zahl der histopathologisch beschriebenen LK auch davon abhängig zu sein, ob die LK dem Pathologen als Gesamtpaket oder in mehreren Portionen vorgelegt werden [602], [760], [761].

Leissner et al. konnte eine signifikante Verbesserung der Prognose zeigen, wenn 16 oder mehr LK im Rahmen der Zystektomie und pelvinen Lymphadenektomie entfernt wurden [762]. Dieser Schwellenwert konnte auch durch die Ergebnisse von May unterstützt werden. Herr beschrieb 2002 einen Schwellenwert von 9 LK [725], 702]. Später konnte er zeigen, dass mit mehr als 14 entfernten LK die beste Prognose erreicht werden konnte (5-Jahres Überleben 79% verglichen mit 33% bei 0-5 entfernten LK) [763].

Gray et al. veröffentlichte 2014 Daten von 16953 Patienten (national cancer database) und definierte eine Zahl von >=10 entfernten LK als einen unabhängigen Prognosefaktor für das Langzeitüberleben nach radikaler Zystektomie [714].

Eindeutig erscheint somit, dass die Zahl der entfernten Lymphknoten auch die Prognose beeinflusst. Dies scheint sowohl für die histologisch LK-positiven Patienten wie auch für die histologisch LK-negativen Patienten zu gelten. Karl arbeitete dies in einem systematischen Review auf [722]. So fand Dhar et al. beim Vergleich zweier großer Fallserien (Cleveland und Bern) einen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben der LK-positiven Patienten mit erweiterter Lymphadenektomie [721]. Nach 5-Jahren waren in der Serie mit limitierter LA noch 7% rezidivfrei verglichen mit 35% in der Serie mit „extended“ LA. Auch bei den Patienten mit histologisch negativen Lymphknoten fand sich zwischen den beiden Serien über alle Tumorstadien ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien 5-Jahresüberleben. Analoges konnte von Leissner et al. und Wright et al. gezeigt werden [762], [764].

Da die Prognose der LK-positiven Patienten von der Zahl der befallenen LK abhängt, scheint die LK-Dichte, definiert als die Zahl der befallenen LK zu der Zahl der entfernten LK, ein indirekter Prognoseparameter zu sein. Als Schwellenwert wurde hier in mehreren retrospektiven Fallstudien eine LK-Dichte von 20% definiert. Bei einem Befall von mehr als 20% findet sich ein signifikant schlechteres onkologisches Ergebnis (tumor-spezifisches Überleben) bei pN+ Patienten [594], [602], [748], [763], [765], [766].

7.6 Indikation zur Urethrektomie

7.6.1 Urethrektomie bei Frauen

7.24	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Tumorbefall des Blasenhalses ist ein unabhängiger Risikofaktor für das gleichzeitige Vorliegen eines Tumorbefalls der Urethra.	
	[620], [767], [768], [769]	
	Konsens	

7.25	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Tumorbefall der Vaginalvorderwand ist ein unabhängiger Risikofaktor für das gleichzeitige Vorliegen eines Tumorbefalls der Urethra.	
	[620], [767], [770]	
	Konsens	

7.26	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Bei der Frau kann bei fehlender Infiltration der Vaginalvorderwand und des Blasenhalses ein orthotoper Blasenersatz angeboten werden.	
Level of Evidence **3**	[620], [767], [770]	
	Starker Konsens	

7.27	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung des Harnröhrenabsetzungsrandes der Frau bietet mit einer Sensitivität von 97-100% eine hohe Sicherheit, da eine sehr hohe Korrelation zur endgültigen Histologie besteht.	
	[215], [613], [767], [771], [772]	
	Starker Konsens	

7.28	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Ist bei der Frau ein orthotoper Blasenersatz geplant, so soll intraoperativ ein Schnellschnitt des Urethraabsetzungsrandes durchgeführt werden.	
Level of Evidence **3**	[215], [613], [767], [771], [772]	
	Starker Konsens	

7.29	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Bei Tumornachweis im urethralen Absetzungsrand im Rahmen der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik soll eine Urethrektomie erfolgen.	
Level of Evidence **3**	[613], [767]	
	Starker Konsens	

7.30	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Bei entsprechender Selektion der Frauen zur Anlage eines orthotopen Blasenersatzes ist das isolierte Harnröhren-Rezidiv mit <2% selten.	
	[613], [773], [774]	
	Starker Konsens	

7.31	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Der orthotope Blasenersatz bei der Frau hat keinen negativen Einfluß auf das onkologische Ergebnis.	
	[613], [773], [774]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zusammenfassung der Evidenzlage

Im Rahmen der systematische Literaturrecherche bezüglich der Bedeutung und Notwendigkeit der Urethrektomie im Rahmen der Zystektomie beim Harnblasenkarzinom der Frau konnten ein systematisches Review von 2007 als relevante Arbeit identifiziert werden, welches Literatur von 1956 bis 2006 berücksichtigt [767]. Dabei handelt es sich bei den meisten Arbeiten um retrospektive, unizentrische Studien. Lediglich bei der pathologischen Studie von Stein et al. sowie bei der Follow-up Studie von Ali-el-Dein et al. handelt es sich um prospektive Arbeiten [620], [771], [775]. Insgesamt ist die Evidenzlage dürftig. Aktuell existiert keine prospektiv randomisierte Studie zur Fragestellung. Es liegt daher kein Evidenzlevel 1 vor.

Nach Abschluss der systematischen Literaturrecherche wurde eine aktuelle Multicenter-Studie mit 297 Patientinnen als relevante Studie identifiziert und zusätzlich berücksichtigt [773]. Die evidenzbasierten Empfehlungen änderten sich dadurch nicht.

Die Inzidenz eines Tumorbefalls der Harnröhre konnte in der Übersichtsarbeit von Stein et al. anhand einer Metaanalyse von 7 Arbeiten mit insgesamt 378 Patienten mit 6-46% (im Mittel 12%) ermittelt werden. Signifikante Risikofaktoren waren gleichzeitiger Tumorbefall des Blasenhalses oder der Vaginalvorderwand. Die Inzidenz für ein Karzinom im Bereich des Blasenhalses lag bei 22 %, wobei nur bei ca. 50 % dieser Patienten auch ein Urethrabefall vorlag [767].

Ein Tumorbefall des Blasenhalses/Trigonums ist somit zwar ein Risikofaktor für eine Harnröhrenbeteiligung, stellt aber keine absolute Kontraindikation für den Erhalt der Urethra dar.

Hintergrund zu 7.24

Stein et al. fand in einer prospektiven pathologischen Studie mit 71 Zystektomiepräparaten von Frauen lediglich in 5 Fällen (7%) einen Tumorbefall der Harnröhre, wobei in allen Fällen gleichzeitig auch einen Tumorbefall des Blasenhalses vorlag [771]. 47 Frauen, für die ein orthotoper Blasenersatz geplant war, erhielten intraoperativ eine Schnellschnittuntersuchung des Harnröhrenabsetzungsrandes, welcher zweimal positiv war. Dieses Ergebnis konnte auch in der endgültigen Histologie so bestätigt werden. Es fand sich somit eine 100%ige Korrelation zwischen dem Schnellschnitt-Ergebnis und der endgültigen Histologie der proximalen Urethra.

In einer anatomischen, retrospektiven Arbeit an 47 Zystektomiepräparaten bei Frauen konnte in 3 Präparaten (7%) eine Harnröhrenbeteiligung nachgewiesen werden, wobei

in allen Fällen auch Tumor im Blasenhals/Trigonumbereich nachgewiesen werden konnte [769]. Eine signifikante Korrelation zwischen Tumorbefall des Blasenhalses und der Urethra bestätigte eine weitere pathologische Arbeit an 67 Präparaten [620]. Stein et al. fand in 9 von 67 Präparaten (13%) einen Tumorbefall der Urethra, wobei auch hier in allen Fällen gleichzeitig ein Tumorbefall des Blasenhals vorlag. Bei allen 50 Frauen mit tumorfreiem Blasenhals fand sich auch kein Tumor in der Urethra. Es entwickelte sich auch nach einem Follow-up von 34 Monaten kein Harnröhrenrezidiv. Insgesamt fand sich in 17 Präparaten (25%) ein Tumorbefall des Blasenhalses, wobei nur in 52% (9 von 17) dieser Patienten gleichzeitig auch ein Harnröhrenbefall vorlag [620].

Stenzl et al. konnte in einer großen retrospektiven Studie (n=356) in 2% Urethrabefall nachweisen [768]. Hierbei war der einzige signifikante Risikofaktor das Vorliegen eines Karzinoms im Blasenhalsbereich. Umgekehrt konnte nur bei ca. 50% aller Patientinnen mit Karzinom im Blasenhals auch ein Urethrabefall nachgewiesen werden. Bei allen Frauen ohne Tumornachweis im Blasenhalsbereich war auch immer die Urethra tumorfrei.

In der Literatur finden sich 2 Arbeiten, welche keine komplette Übereinstimmung zwischen der Histologie der Urethra und der des Blasenhalses zeigen konnten [774], [776], [777]. In der retrospektiven pathologischen Arbeit von Chen et al. mit 115 Patienten, die über einen Zeitraum von 10 Jahren eine Zystektomie erhalten hatten, zeigten 9 Patienten (8%) eine Harnröhrenbeteiligung [776]. Von den 21 Patienten mit Tumorbefall des Blasenhalses zeigten 7 (33%) auch einen Tumorbefall der Urethra. Bei 2 der 9 Patienten mit Tumornachweis in der Urethra fand sich kein Tumor im Blasenhalsbereich. Dieses Ergebnis sollte allerdings insofern relativiert werden, als bei einer dieser Frauen der Blasenhals gar nicht histologisch untersucht wurde. Auch in der retrospektiv analysierten Serie von Jentzmik zeigten 2 von 121 Frauen im intraoperativen Schnellschnitt der proximalen Urethra Tumornachweis ohne dass ein Tumorbefall des Blasenhalses vorlag [774]. In der Nachresektion und in der endgültigen Histologie konnte kein weiteres Karzinom mehr nachgewiesen werden, und keine dieser beiden Frauen entwickelte ein Harnröhrenrezidiv. Das Schnellschnitt-Ergebnis stimmte in allen Fällen mit der endgültigen Histologie überein.

Hintergrund zu 7.25

In der Arbeit von Stein et al. hatten alle Frauen mit Infiltration der Vaginalvorderwand durch das Urothelkarzinom (pT4) auch einen Tumorbefall des Blasenhalses, und von diesen dann wiederum 50% eine Beteiligung der Urethra [620]. Infiltration der Vaginalvorderwand und Infiltration des Blasenhalses sind somit direkt miteinander korreliert und beides unabhängige Risikofaktoren für einen Tumorbefall der Urethra.

Hintergrund zu 7.26 und 7.28

In einer prospektiven Studie mit 145 Patientinnen und einem Follow-up von 17 Monaten sowie in einer retrospektiven Arbeit mit 180 Pat. und einem mittleren Follow-up von 57 Monaten konnte gezeigt werden, dass bei entsprechender Selektion (Blasenhals und Vaginalvorderwand tumorfrei sowie intraoperativer Schnellschnitt (SS) vom Harnröhren-Absetzungsrand negativ) in nur 1,2-1,4% ein isoliertes Lokalrezidiv im Bereich der verbliebenen Urethra auftritt [620], [622], [775]. In der Übersichtsarbeit von Stein et al. konnte anhand einer Metaanalyse von 6 Arbeiten mit insgesamt 463 Patienten und einem Follow-up zwischen 17 und 45 Monaten das isolierte Auftreten eines Urethrarezidivs in 0 bis 4,3% ermittelt werden [767]. In allen Arbeiten galt eine

Tumorinfiltration des Blasenhalses als Ausschlusskriterium für einen orthotopen Blasenersatz.

Hintergrund zu 7.27

Wie bereits weiter oben bei der Beschreibung der vorliegenden Studien aufgeführt stimmt der Karzinomnachweis im Harnröhrenabsetzungsbereich der Frau im Rahmen der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung fast immer mit dem endgültigen histologischen Ergebnis überein. Die Sensitivität liegt somit bei 97-100% und die Spezifität bei 100% [215], [613], [771], [773], [774].

In einer großen Serie von Stein et al. mit 120 Frauen mit Ileumneoblase war in 118 Fällen ein intraoperativer Schnellschnitt des Harnröhrenabsetzungsrandes erfolgt [613]. In 1,7% (2 von 118) war dabei das Ergebnis falsch negativ gewesen. Die Sensitivität des Schnellschnitts betrug somit 98%. Bei den 2 Frauen, die einen intraoperativen Schnellschnitt abgelehnt hatten, wurde jeweils in der endgültigen Histologie Tumor im Bereich der proximalen Urethra nachgewiesen. Von allen 4 Frauen mit Nachweis von Tumor im Absetzungsbereich der Urethra in der endgültigen Histologie entwickelte jedoch keine ein Harnröhrenrezidiv.

Hintergrund zu 7.29

Entsprechend den Selektionskriterien für einen orthotopen Blasenersatz bei der Frau wurde in der Literatur der intraoperative Nachweis von Karzinom im Harnröhrenabsetzungsrand als Ausschlusskriterium für einen orthotopen Blasenersatz gewertet. Die Urethra wurde entfernt und eine andere Art der Harnableitung gewählt.

Fand sich in der endgültigen Histologie ein Tumornachweis im Absetzungsrand der Urethra, so zeigte sich dies zwar als Risikofaktor für ein Harnöhren-Rezidiv, aber nur wenige dieser Frauen entwickelten tatsächlich ein solches. In der Studie von Stein ergab die endgültige Histologie in 4 von 120 Frauen einen positiven Absetzungsrand der Urethra [613]. Keine dieser Frauen entwickelte ein Harnröhren-Rezidiv.

In der Studie von Gakis et al. ergab die endgültige Histologie in 7 der 297 Patientinnen (2,4%) einen Tumornachweis im Absetzungsrand der Urethra, obwohl der Schnellschnitt negativ gewesen war. Nur eine dieser Frauen entwickelte im Verlauf tatsächlich ein Harnröhrenrezidiv [773].

Hintergrund zu 7.30

Die multizentrische Studie von Gakis et al. analysierte das onkologische Ergebnis von 297 Frauen nach Zystektomie und Anlage einer Ileumneoblase [773]. Ausschlusskriterien für einen orthotopen Blasenersatz waren in allen 4 Zentren ein klinisches Stadium T4b, Blasenhalsinfiltration, Lymphknoten-Bulks (cN3), diffuses Carcinoma in situ, multifokale Tumoren sowie ein positiver intraoperativer Schnellschnitt des Harnröhrenabsetzungsrandes. Das mediane Follow-up betrug 64 Monate.

In 7 der 297 Patientinnen (2,4%) ergab die endgültige Histologie einen Tumornachweis im Absetzungsrand der Urethra, obwohl der Schnellschnitt negativ gewesen war. Das entspricht einer Sensitivität des Schnellschnitts von 97,6%. Nur eine dieser Frauen entwickelte im Verlauf tatsächlich ein Harnröhrenrezidiv. Insgesamt entwickelten 7 Patientinnen (2,4%) ein Harnröhrenrezidiv, wobei nur bei 2 Frauen (0,6%) dies als alleiniges Tumorrezidiv auftrat. Eine hatte zusätzlich ein Lokalrezidiv im kleinen Becken und vier weitere hatten Fernmetastasen [773]. Keine der 27 Frauen, bei denen primär

eine Tumorinfiltration des Trigonums vorgelegen hatte, entwickelte ein Harnröhrenrezidiv. Dieses Ergebnis widerspricht älteren Arbeiten, die eine Infiltration des Trigonums als Risikofaktor gesehen hatten, wobei hier keine getrennte Analyse für Tumor im Blasenhalsbereich und Tumor im Trigonum durchgeführt wurde [769].

Auch in 2 älteren Arbeiten, einer prospektiven Studie mit 145 Patientinnen sowie in einer retrospektiven Arbeit mit 180 Frauen, wurde ein isoliertes Lokalrezidiv im Bereich der verbliebenen Urethra nur in 1,2 -1,4 % der Fälle beschrieben [622], [775].

Hintergrund zu 7.31

Stein et al. konnte in einer retrospektiven Analyse von 120 Frauen mit Ileumneoblase mit einem mittleren Follow-up von 8,6 Jahren exzellente onkologische Ergebnisse präsentieren [613]. Der Erhalt der Urethra beeinflusste nicht das onkologische Ergebnis. Das 5- und 10-Jahres tumorfreie Überleben lag bei 62% und 55%, vergleichbar mit dem der Frauen mit Ileumconduit. Nur eine Frau (0,8%) entwickelte ein Harnröhrenrezidiv und zwei Frauen (1,7%) ein Lokalrezidiv. Ähnliche Ergebnisse zeigte die retrospektive Analyse von 121 Frauen mit Ileumneoblase aus Ulm [774]. Das 5- und 10-Jahres Gesamtüberleben lag bei 72% und 55,8%. 4 Frauen entwickelten ein Lokalrezidiv im kleinen Becken und nur eine (0,8%) ein Harnröhrenrezidiv. Auch eine aktuelle retrospektive multizentrische Studie konnte die exzellenten onkologischen Ergebnisse bestätigen [772]. Das 10- und 15-Jahres tumorfreie Überleben lag in dieser Serie bei 66% und 66%, vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen mit anderen Harnableitungen.

7.6.2 Urethrektomie bei Männern

7.32	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Multifokalität des Tumors, Art der Harnableitung und Beteiligung der prostatischen Harnröhre sind Risikofaktoren für ein Harnröhrenrezidiv, wobei die Stromainvasion der Prostata den größten Risikofaktor darstellt.	
	[778], [779], [780], [781], [782], [783]	
	Konsens	

7.33	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Das Risiko eines Harnröhrenrezidivs ist in der defunktionalisierten Harnröhre bei kutaner Harnableitung höher als bei orthotopem Blasenersatz.	
	[784], [785], [781], [782], [786]	
	Konsens	

7.34	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **2+**	Carcinoma in situ in der Harnblase ist keine Indikation zur Urethrektomie.	
	[779], [780], [787], [788], [789]	
	Starker Konsens	

7.35	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Im Rahmen der radikalen Zystektomie des Mannes soll ein Schnellschnitt des urethralen Absetzungsrandes durchgeführt werden.	
	Konsens	

7.36	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Auf eine Urethrektomie im Rahmen der Zystektomie kann verzichtet werden, wenn die Urethra im Absetzungsbereich nicht direkt vom Tumor befallen ist.	
	Konsens	

Hintergrund

Zusammenfassung der Evidenzlage

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche bezüglich der Bedeutung und Notwendigkeit der simultanen Urethrektomie im Rahmen der Zystektomie beim Harnblasenkarzinom konnten ein systematisches Review von 2005 als relevante Arbeit identifiziert werden, welche Literatur von 1956 bis 2010 berücksichtigt [780], [789]. Dabei handelt es sich bei den meisten Arbeiten um retrospektive unizentrische Studien. Insgesamt ist die Evidenzlage dürftig und aktuell existiert keine prospektiv randomisierte Studie zur Fragestellung. Es liegt daher kein Evidenzlevel 1 vor.

Hintergrund zu 7.32

In einer Metaanalyse von Clark et al. aus dem Jahr 2005 konnte das Risiko für ein Harnröhrenrezidiv über alle Patientengruppen und Tumorstadien mit 8-10% ermittelt werden [780]. Eingeschlossen wurden hierbei eine gepoolte Serie von vor 1994 mit einer Inzidenz von 10,1%, eine Metaanalyse mit weiteren 5 Arbeiten mit einer Inzidenz von 8,1% sowie eine große unizentrische Serie mit 436 Patienten, in der die Inzidenz für ein Harnröhrenrezidiv bei 7,9% lag [781], [790], [791]. Als Hauptrisikofaktor über alle eingeschlossenen Studien wurde der Nachweis von Tumor in der prostatischen Harnröhre identifiziert, wobei das Risiko mit der Infiltrationstiefe steigt [783], [778], [781], [779], [780], [785]. Das höchste Risiko findet sich bei Nachweis des Urothelkarzinoms im Stroma der Prostata. Hier entwickeln 18-67 % der Patienten ein Harnröhrenrezidiv [783], [778], [781], [785].

In einer großen retrospektiven Serie von Boorjian et al. mit 1506 männlichen Patienten nach Zystektomie entwickelten 5,6% der Patienten ein urethrales Rezidiv nach einem medianen Follow-up von 13,3 Monaten. In einer multivariaten Analyse konnten hierfür insgesamt 3 unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden: Infiltration der Prostata, multifokaler Blasentumor sowie die Art der Harnableitung [782]. Patienten mit einer kutanen Harnableitung entwickelten mit 6,4% (80/1243) deutlich häufiger ein Harnröhrenrezidiv als solche mit einem orthotopen Blasenersatz (2,1%, 5/242).

In einer Arbeit von Huguet et al. mit 729 Männern nach Zystektomie fand sich eine Rezidivrate in der Urethra von 4,6%. Als unabhängige Risikofaktoren konnten ein vorausgegangenes oder gleichzeitig vorhandenes oberflächliches Urothelkarzinom sowie eine Beteiligung der Prostataregion identifiziert werden [792]. Bei einem orthotopen Blasenersatz erlitten 2,2% der Patienten ein Harnröhrenrezidiv, bei einer kutanen Harnableitung 5,5% [792].

In einer koreanischen Arbeit mit 294 Patienten entwickelten 13 (4,4%) ein Harnröhrenrezidiv. Als unabhängige Risikofaktoren konnten ein positiver Urethraabsetzungsrand sowie Tumor in der prostatischen Harnröhre oder im Prostatastroma identifiziert

werden [218]. Umgekehrt entwickelten allerdings von den Patienten mit einem Urothelkarzinom in der Prostataregion lediglich 17% tatsächlich ein urethrales Rezidiv.

Hintergrund zu 7.33

In einer Metaanalyse konnte bezüglich des Harnröhrenrezidivs in Abhängigkeit von der Art der Harnableitung eine retrospektive Arbeit von 1996 identifiziert werden, in der in 7,8% ein Urethrarezidiv auftrat [781]. Hierbei zeigten Patienten mit kutaner Harnableitung eine deutlich höhere Rezidivrate als solche mit orthotopen Blasenersatz (2,9% versus 11,1%). Der Unterschied in der Rezidivrate war noch deutlicher, wenn der Tumor in der prostatischen Harnröhre vorlag (5% Harnröhrenrezidive bei orthotopem Blasenersatz versus 24% bei kutaner Harnableitung). Diese Ergebnisse konnten auch in einer großen retrospektiven Serie von Boorjian et al. mit 1506 männlichen Patienten nach Zystektomie bestätigt werden [782]. In 5,6% der Fälle trat ein Harnröhrenrezidiv auf, wobei das Rezidiv bei orthotopem Blasenersatz signifikant niedriger lag als bei kutaner Harnableitung mit defunktionalisierter und belassener Urethra (2,1% versus 6,4%).

Ähnliches fand sich auch in der Serie von Stein et al. mit 768 Patienten [785]. Er fand insgesamt eine Harnröhren-Rezidivrate von 6%, wobei die Inzidenz beim orthotopen Blasenersatz bei 4% lag, verglichen mit 8% beim Ileumconduit Der wichtigste Risikofaktor hierbei war die Infiltration der prostatischen Harnröhre.

Hintergrund zu 7.34

Ein Carcinoma in situ (CIS) in der Harnblase erhöht das Risiko für ein Urothelkarzinom auch in der prostatischen Harnröhre [780], [787], [788]. So fand sich in einer multizentrischen Studie mit 713 Patienten nach Zystektomie in 330 (46%) ein begleitendes CIS. Bei Patienten mit einer Tumorinfiltration der prostatischen Urethra wurde dabei signifikant häufiger ein begleitendes Carcinoma in situ (CIS) nachgewiesen als wenn die prostatische Urethra tumorfrei war (61% versus 40%). 37% der gesamten Patientengruppe entwickelten im Verlauf ein Tumorrezidiv. Lag ein organbegrenzter Blasentumor vor, so zeigte sich ein begleitendes Carcinoma in situ als ein unabhängiger Risikofaktor für ein Tumorrezidiv im allgemeinen, wobei dies nicht getrennt für das urethrale Rezidiv ausgewertet wurde [787]. In einer Serie von Nixon mit 192 Männern nach Zystektomie bei Urothelkarzinom hatten 30 (15,6%) eine Beteiligung der prostatischen Urethra. In einer multivariablen Regressionsanalyse war hierbei das Risiko für eine Beteiligung der prostatischen Urethra 12-15mal höher, wenn Carcinoma in situ oder multilokuläre Tumoren vorlagen [788].

Der Nachweis von CIS in der Harnblase erhöht zwar das Risiko für ein Urothelkarzinom in der prostatischen Urethra, bedingt dadurch jedoch nicht automatisch, dass eine prophylaktische Urethrektomie durchgeführt werden sollte. Wird in der prostatischen Harnröhre kein Tumor nachgewiesen, so kann die Urethra belassen werden [779], [792].

Hintergrund zu 7.35 und 7.36

Prostataresektionsbiopsien, entnommen bei 5 und 7 Uhr vom Blasenhals bis zum Colliculus seminalis, besitzen in Bezug auf einen Tumorbefall der Urethra einen sehr hohen negativen Vorhersagewert mit 96-100%. Daher ist bei fehlendem Nachweis von Tumor in der Resektionsbiopsie der prostatischen Harnröhre im Rahmen der TURB eine Urethrektomie nicht erforderlich, da die Urethra mit fast 100%iger Sicherheit

tumorfrei sein wird. Ist die Resektionsbiopsie der prostatischen Harnröhre positiv, so ist grundsätzlich eine Urethrektomie gerechtfertigt. Bei Patienten, die einen orthotopen Blasenersatz wünschen, sollte eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung des Harnröhrenabsetzungsrandes zur endgültigen Entscheidung bezüglich der Urethrektomie herangezogen werden.

In einer retrospektiven Analyse von 101 Männern mit einem Urothelkarzinom der Harnblase (□T1G3) hatten 25 (25%) Tumornachweis in der prostatischen Harnröhre und erhielten im Rahmen der Zystektomie zeitgleich eine Urethrektomie [793]. In 18 dieser Zystektomiepräparate (82%) war auch in der endgültigen Histologie Tumor in der prostatischen Harnröhre oder im Prostatastroma nachweisbar. Umgekehrt fand sich bei 3 Patienten, die primär eine negative Resektionsbiopsie der Prostata, hatten, im endgültigen Präparat Tumor in der prostatischen Harnröhre bzw. in der Prostata. Die Resektionsbiopsie der prostatischen Harnröhre hatte somit eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 91%. Der positive Vorhersagewert war 72% und der negative Vorhersagewert 96% [793]. Eine Schnellschnittuntersuchung des Harnröhrenabsetzungsrandes wurde in dieser Serie nicht durchgeführt. Die urethrale Rezidivrate war im Gesamtkollektiv mit 1,9% (2 von 101 Patienten) sehr niedrig.

In einer Serie von Lebret erhielten alle Patienten (n=118) im Rahmen der TURB parakollikuläre Biopsien der prostatischen Harnröhre bei 5 und 7 Uhr [794]. 9 dieser Männer hatten positive Biopsien, aber intraoperativ einen negativen Schnellschnitt des Harnröhrenabsetzungsrandes und erhielten daher keine Urethrektomie. Keiner dieser Patienten entwickelte im Verlauf von 10 Jahren ein Rezidiv. Weiterhin war bei keinem der Patienten mit negativem Harnröhrenabsetzungsrand im Schnellschnitt zuvor in der parakollikulären Resektionsbiopsie Tumor nachgewiesen worden.

In der retrospektiven Arbeit von Kassouf et al. hatte sich bei 22 von 177 Männern mit Ileumneoblase primär ein Urothelkarzinom in der Resektionsbiopsie der prostatischen Harnröhre gefunden, aber nur bei einem war der urethrale Absetzungsrand im Schnellschnitt dann positiv [217]. Der negative Vorhersagewert der Resektionsbiopsie betrug somit 99,4%, derjenige der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung 100%. Bei keinem Patienten mit negativem urethralem Absetzungsrand im Schnellschnitt zeigte die endgültige Histologie divergente Befunde.

Donat et al. berichtete in seiner Serie von 246 Patienten mit präoperativer Resektionsbiopsie der prostatischen Harnröhre über einen sehr niedrigen positiven Vorhersagewert der Resektionsbiopsie der prostatischen Harnröhre in Bezug auf eine Tumorinvasion der Prostata (positiver Vorhersagewert 45%, negativer Vorhersagewert 82%). Insgesamt fand sich in 99 der 246 Patienten (40%) ein Tumornachweis im Bereich der prostatischen Urethra/Prostata, wobei dies in 80 Patienten bereits aufgrund der Resektionsbiopsie bekannt war und in 19 Patienten erst in der endgültigen Histologie diagnostiziert wurde. Nur 11 dieser 99 Patienten (11%) entwickelten ein urethrales Rezidiv. Die Vorhersagekraft der Resektionsbiopsie der prostatischen Harnröhre bezüglich eines urethralen Rezidivs wird daher von den Autoren als gering eingestuft [216]. Allerdings entwickelten Patienten mit positiver Resektionsbiopsie der prostatischen Urethra mit 13,8% (11/80) 4-mal häufiger ein urethrales Rezidiv verglichen mit 3% (4/166) bei negativer Resektionsbiopsie. Die Tumorinfiltration der prostatischen Harnröhre, präoperativ durch die Resektionsbiopsie diagnostiziert, zeigte sich als der beste Vorhersageparameter bezüglich der Entwicklung eines Harnröhrenrezidivs [216].

Die Bedeutung der transurethralen Biopsie der prostatischen Harnröhre nicht nur in Bezug auf eine Tumorinvasion der Prostataregion sondern auch in Bezug auf die Vorhersage eines positiven Absetzungsrandes der Harnröhre und des damit verbundenen urethralen Rezidivrisikos wird unterschiedlich bewertet [216], [217], [779].

Kassouf et al. fand einen negativen Vorhersagewert von 99,4% für einen tumorfreien Harnröhren-Absetzungsrand, vergleichbar mit der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung (100% negativer Vorhersagewert) [217].

Eine endgültige Bewertung der Bedeutung der transurethralen Biopsie der prostatischen Harnröhre sowie der Schnellschnittuntersuchung in Bezug auf die Entscheidung zur sofortigen Urethrektomie kann derzeit noch nicht abgegeben werden.

Aus praktikablen Gründen empfehlen jedoch viele Autoren eine Resektionsbiopsie der prostatischen Urethra. Bei negativem Befund und einem negativen Vorhersagewert von nahezu 100% kann ggf. eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung entfallen. Vor allem kann bereits vor der Zystektomie die Art der Harnableitung mit dem Patienten definitiv besprochen werden.

Uneinheitliche Aussagen ergeben sich auch aus verschiedenen Arbeiten bzgl. der Bedeutung eines positiven Harnröhrenabsetzungsrandes. Bei Donat et al. entwickelten nur 15,4% der Patienten mit positivem Harnröhrenabsetzungsrand tatsächlich ein Tumorrezidiv in der Urethra [216].

Osman et al. fand für die Schnellschnittuntersuchung des Harnröhrenabsetzungsrandes und die Vorhersage einer Tumorinvasion der prostatischen Urethra/Prostata zwar eine hohe Sensitivität (33,3%) und Spezifität (98,8%), deren Bedeutung in Bezug auf die Verhinderung eines urethralen Rezidivs blieb allerdings unklar [795]. Keiner der 10 Patienten mit falsch negativem Schnellschnitt-Ergebnis entwickelte im Verlauf von 5 Jahren ein Tumorrezidiv in der Urethra. Die Bedeutung der prophylaktischen Urethrektomie in Bezug auf das tumorfreie Überleben kann jedoch aktuell aufgrund der heterogenen Datenlage noch nicht abschließend beurteilt werden [796], [797]. Beim Vergleich „sofortige versus verzögerte Urethrektomie“ konnte für Patienten mit einem hohen Risiko für ein urethrales Rezidiv bezüglich Morbidität und tumorfreiem Überleben kein Vorteil für die sofortige Urethrektomie gezeigt werden bezüglich Morbidität und tumorfreiem Überleben [796].

Spiess et al. analysierte hierzu aus einer Zystektomie-Datenbank mit 1595 Patienten 76 Patienten, die auch eine Urethrektomie erhalten hatten. 56 von ihnen waren zeitgleich mit der Zystektomie und 19 verzögert (im Mittel nach 4,7 Monaten) nach Erhalt der endgültigen Histologie urethrektomiert worden. Kriterien für die Urethrektomie waren ein positiver Urethraabsetzungsrand oder ein Tumornachweis in der Prostataregion (Urethra oder Stroma). In beiden Gruppen kam es in 15,8% zu einem Lokalrezidiv im kleinen Becken. Es zeigte sich kein Unterschied im tumorfreien Überleben zwischen den beiden Gruppen. In der Arbeit wurde allerdings keine Aussage gemacht über den Unterschied im tumorfreien Überleben zwischen Patienten die prophylaktisch oder erst beim Auftreten eines Rezidivs eine Urethrektomie erhielten [796], [797].

Nelles et al. analysierte 2401 Männer aus der SEER-Datenbank, die zwischen 1991 und 2002 eine Zystektomie erhielten, in Bezug auf die Bedeutung der Urethrektomie bezüglich des Überlebens [797]. Von den 2401 Männer erhielten 195 (8,1%) eine Urethrektomie, 103 zeitgleich oder innerhalb der ersten 6 Wochen nach Zystektomie

und 92 Patienten beim Auftreten eines urethralen Rezidivs. In einer multivariaten Analyse waren Alter, Rasse, Anzahl der Komorbiditäten und Tumorstadium unabhängige Prognosefaktoren bezüglich des tumorspezifischen Überlebens. Das tumorspezifische Überleben der Männer, die eine Urethrektomie erhalten hatten, war länger als das der Männer ohne Urethrektomie, erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau (p=0,0632). Kein Unterschied zeigte sich zwischen den Patienten, die eine prophylaktische Urethrektomie erhielten und denen, die erst beim Auftreten eines urethralen Rezidivs urethrektomiert wurden [797].

7.6.3 Urethrales Rezidiv

7.37	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Beim Karzinomrezidiv in der Urethra soll in kurativer Intention eine sekundäre Urethrektomie erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.38	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Bei Nachweis von Carcinoma in situ in der Harnröhre sollte eine Urethrektomie durchgeführt werden. Alternativ kann ein Therapieversuch mit BCG erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 7.37

In der Literatur gilt die Urethrektomie als die Standardtherapie beim Harnröhrenrezidiv, wobei die beiden größten Serien das onkologische Ergebnis von insgesamt 2560 Patienten nach Zystektomie untersuchten [782], [798].

Die Arbeit von Clark et al. mit 1054 Patienten aus dem Jahr 2004 ist aktuell die größte Serie, in der Diagnostik, Behandlung und onkologisches Ergebnis der Patienten mit Harnröhren-Rezidiv nach Zystektomie untersucht wurden bei einem mittleren Follow-up von 10 Jahren [798]. 47 der 843 männlichen Patienten (5,9%) entwickelten ein Urothelkarzinom in der Harnröhre, wobei dies im Mittel nach 18 Monaten auftrat. Von den 47 Männern mit Harnröhrenrezidiv erhielten bei Diagnosestellung 36 eine komplette Urethrektomie, 5 eine distale Urethrektomie (2 davon später eine komplette Urethrektomie). 5 Patienten mit pTa oder CIS in der Urethra erhielten Instillationen mit 5-FU mit oder ohne endoskopische Tumorresektion. Von diesen Männern blieb einer im Verlauf tumorfrei, die anderen starben an der metastasierten Erkrankung. Von den 47 Patienten mit Harnröhren-Rezidiv blieben nur 10 (21%) tumorfrei. Das Tumorstadium des Harnröhrentumors war dabei der wichtigste Prognosefaktor (oberflächliches vs. invasives Karzinom) [798]. Dies widerspricht älteren Daten von Lin et al., der das primäre Tumorstadium der Zystektomie als Prognose-bestimmend definierte [799].

In einer aktuellen retrospektiven Studie mit 1506 Patienten zeigte sich eine signifikant bessere Prognose, wenn das Harnröhrenrezidiv im Rahmen der Nachsorge und nicht erst bei Symptomatik diagnostiziert wurde [782]. Konnte die Diagnose durch die Routine-Zytologie gestellt werden, so lag das tumorfreie 5-Jahres Überleben bei 80% verglichen mit 41% bei Symptomatik.

Hintergrund zu 7.38

Das Carcinoma in situ der Harnröhre nach orthotopem Blasenersatz scheint erfolgreich mit BCG Instillationen therapierbar zu sein. In einer Serie aus Bern entwickelten 15 von 371 Patienten mit orthotopem Blasenersatz (4%) ein Harnröhrenrezidiv, wobei 5 Patienten bei Diagnose bereits metastasiert waren und ausschließlich chemotherapiert wurden. Die anderen 10 Patienten erhielten eine intraurethrale BCG Therapie. Hierbei zeigten die Patienten mit Carcinoma in situ (CIS) das beste Ansprechen. 5 der 6 Patienten (83%) mit CIS in der Urethra blieben im Verlauf tumorfrei. Bei den übrigen 4 Patienten mit papillärem oder invasivem Urothelkarzinom zeigte sich kein Ansprechen auf BCG [784].

Beim Nachweis eines Carcinoma in situ oder positiver Zytologie der Urethra ohne endoskopischen Nachweis eines Karzinoms stellt somit eine intraurethrale BCG-Therapie eine Therapieoption dar, durch die in 83% eine Remission erreicht werden kann [784].

7.7 Einfluss einer Verzögerung der radikalen Zystektomie nach Erstdiagnose auf die Prognose von Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

7.39	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, die keine neoadjuvante Therapie erhalten, soll eine radikale Zystektomie möglichst innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung erfolgen.	
Level of Evidence **2-**	[800]	
	Konsens	

Hintergrund

Zusammenfassung der Evidenzlage

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche bezüglich der Bedeutung des Zeitintervalls zwischen der Diagnose eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms und der radikalen Zystektomie auf die Progressionsrate konnte ein systematisches Review als relevante Arbeit identifiziert werden [800]. In diesem wurden 12 nicht-randomisierte Studien (1 prospektive Studie, 11 retrospektive Studien) eingeschlossen, die Arbeiten wurden zwischen 1965 und 2006 publiziert. Die eingeschlossenen Arbeiten sind von ihrer Fragestellung nicht einheitlich (Therapieverzögerung ist unterschiedlich definiert). Die eingeschlossene prospektive Studie trifft keine Aussage zu diesem Thema.

Weiterhin konnte die systematische Literaturreche 6 retrospektive Originalarbeiten aus dem Zeitraum seit 2005 als relevante Arbeiten identifizieren [583], [584], [801], [802], [803], [804]. Bei zwei dieser Arbeiten wurde eine jeweils unizentrische Patientenkohorte (n=214 bzw. n=592) untersucht, in den übrigen Arbeiten wurden Patientendaten (n=441-6880) durch die Abfrage aus Registern (Tumorregister, Kostenträger) akquiriert [583], [584], [801], [802], [803], [804].

Wie auch bereits von Fahmy et al. in ihrem systematischen Review aufgezeigt, finden sich einige Einschränkungen bei der Bewertung der relevanten Literatur. Die zumeist retrospektiven Untersuchungen bieten keine einheitliche Definition des Diagnosezeitpunkts. Die untersuchten Kohorten unterscheiden sich hinsichtlich wesentlicher Parameter wie etwa der Verteilung der Tumorstadien oder dem Patientenalter. Weiterhin sind die statistischen Untersuchungsmethoden deutlich divergierend [800].

In allen als relevant identifizierten, seit 2005 publizierten Originalarbeiten wurde das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose und der radikalen Zystektomie in Bezug auf die Progressions- und Überlebensrate nur bei Patienten untersucht, die nach Diagnosestellung nicht mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurden [583],

[584], [801], [802], [803], [804]. Das gleiche gilt für die Arbeiten, die im Rahmen des systematischen Reviews von Fahmy et al. untersucht wurden [800].

Hintergrund zu 7.39

Abgesehen von der Untersuchung von Nielsen et al. konnte in allen retrospektiven Arbeiten ein Zusammenhang zwischen einem verlängerten Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und radikaler Zystektomie und der Überlebensrate bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom nachgewiesen werden [583], [584], [801], [802], [803], [804].

Zu demselben Ergebnis kommen auch die Autoren des systematischen Reviews in ihrer Analyse, da in 8 der 13 von ihnen untersuchten Arbeiten ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieverzögerung und schlechter Prognose nachgewiesen werden konnte. Allerdings bezieht sich die Schlussfolgerung nicht nur auf die Bedeutung einer verzögerten radikalen Zystektomie, sondern auf eine Verzögerung der Therapie allgemein. Darunter fällt beispielsweise auch das Zeitintervall zwischen ersten Beschwerden und erstem Kontakt mit dem behandelnden Arzt. Insbesondere die von Fahmy et al. eingeschlossene prospektive Studie behandelt die Frage nach dem Einfluss des Zeitintervalls zwischen TUR-BT und radikaler Zystektomie nicht. Dieser spezielle Punkt wird nur in 5 der 13 eingeschlossenen Arbeiten betrachtet zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieverzögerung und Überleben des Patienten [800], [805], [806].

Der Einfluss auf das progressionsfreie Überleben wurde in keiner der Arbeiten untersucht. Lediglich Daten zum Einfluss einer Therapieverzögerung auf das Risiko eines organüberschreitenden Tumors (≥ pT3) oder eines lymphonodal metastasierten Befundes finden sich im systematischen Review von Fahmy et al. sowie in den retrospektiven Untersuchungen von Lee et al. und Nielsen et al. [800], [801], [802]. Während die Autoren des systematischen Reviews zu dem Schluss kommen, dass durch eine Verzögerung der Therapie sowohl das Risiko eines organüberschreitenden Tumors als auch einer lymphonodalen Metastasierung steigt, konnte dies in den beiden Originalarbeiten nicht bestätigt werden.

Auch wenn bis auf eine Ausnahme (Nielsen et al.) in allen Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen einem verlängerten Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und radikaler Zystektomie und der Überlebensrate bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom gezeigt werden konnte, ist der genaue zeitliche Zusammenhang zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht klar. Während sowohl die Autoren des systematischen Reviews als auch dreier Originalarbeiten davon ausgehen, dass hinsichtlich der Überlebensrate eine Zeitintervall von etwa drei Monaten zu rechtfertigen ist zeigte sich in anderen Untersuchungen eine Verschlechterung der Prognose bereits nach einem deutlich kürzeren Intervall [583], [800], [801], [803]. So konnte eine kanadische Arbeitsgruppe bei einer retrospektiven Analyse von 2397 Patienten einen Anstieg des Versterberisikos ab einem Zeitintervall von 40 oder mehr Tagen nach stattgehabter transurethraler Blasentumorresektion feststellen. Ebenso konnte eine australische Arbeitsgruppe in einer retrospektiven Untersuchung von 1081 Patienten ein Zeitintervall von mehr als einem Monat zwischen Diagnosestellung und Zystektomie als unabhängigen Einflussfaktor für ein erhöhtes Sterberisiko identifizieren.

7.8 Transurethrale Resektion gefolgt von Radiochemotherapie als Alternative zur radikalen Zystekomie bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase

7.40	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Die multimodale, primär organerhaltende Therapie (TUR gefolgt von Radiochemotherapie, Salvage-Zystektomie bei invasivem Rest- oder Rezidivtumor) stellt eine Alternative zur radikalen Zystektomie mit kurativer Zielsetzung für Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom dar.	
	Konsens	

7.41	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Die multimodale, primär organerhaltende Therapie sollte Patienten mit lokal begrenzten, muskelinvasivem Urothelkarzinom (cT2-4 cN0/NX M0) angeboten werden, die sich nicht für eine radikale Zystektomie eignen oder die eine Alternative zur radikalen Operation anstreben. Besonders geeignete Patienten sind solche mit frühen Tumoren (cT2N0) ohne Hydronephrose oder assoziiertem Carcinoma in situ, bei denen die initial transurethrale Resektion zur möglichst kompletten Tumorentfernung führt.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 7.40 und 7.41

Das Konzept der primär organerhaltenden Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase basiert auf vier wesentlichen Behandlungsbausteinen. Voraussetzung für den Erfolg ist ein eingespieltes interdisziplinäres Team, das die jeweiligen Bausteine der multimodalen Behandlung mit hoher Qualität und zeitlich aufeinander abgestimmt einsetzt [807], [808]. Auf die initiale, möglichst komplette transurethrale Tumorresektion (siehe Kapitel 6.1) mit separater Probeentnahme aus Tumorgrund und Tumorrand folgt zwei bis vier Wochen später eine kombinierte Radiochemotherapie, der sich ein Restaging mit transurethraler bioptischer histologischer Überprüfung des Tumoransprechens anschließt. Die Kontrolluntersuchung mittels TUR-Resektion sollte 4-6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie erfolgen. Bei invasivem Resttumor (pT≥1) sollte eine sofortige Salvage-Zystektomie erfolgen. Patienten ohne Tumornachweis im Rahmen des Restagings werden engmaschig nachgesorgt. Im Falle eines invasiven Tumorrezidivs (pT≥1) im Bereich der Harnblase stellt die Salvage-Zystektomie eine kurative Therapieoption dar. Diese ist in etwa 25-30 % der Patienten indiziert: Sie ist integraler Bestandteil des Gesamtbehandlungskonzeptes und darf bei operationsfähigen und -willigen Patienten nicht verzögert werden. Bei nicht-muskelinvasiven Rest- oder Rezidivtumoren (pTa, pTis) kann auch eine TUR mit ggf. intravesikaler Therapie erfolgen (siehe Kapitel 6.4 und Kapitel 6.5) [809], [810].

Zur Frage des Vergleiches zwischen radikaler Zystektomie und primär organerhaltend intendierter transurethraler Resektion gefolgt von Radiotherapie/Radiochemotherapie liegt zur Frage der Wirksamkeit und Sicherheit bei muskelinvasiven Urothelkarzinomen der Harnblase (cT≥2 Nx M0) eine externe Aufarbeitung der Evidenz durch das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems vor [811]. Folgende Studiendesigns sollten berücksichtigt werden: Randomisierte und nicht-randomisierte kontrollierte Studien (sowie deren systematische Reviews und Meta-Analysen), prospektive kontrollierte Beobachtungsstudien und (auf die Frage von Nebenwirkungen begrenzt) retrospektive kontrollierte Beobachtungsstudien (n>/=100).

Eine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich zwischen radikaler Zystektomie und primär organerhaltender multimodaler Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms wurde in Großbritannien aufgelegt (SPARE: Selective bladder Preservation against Radical Excision). Diese Studie konnte allerdings nur 45 Patienten rekrutierten und wurde vorzeitig abgebrochen [812]. Auch liegen gegenwärtig keine prospektiv kontrollierten Beobachtungsstudien für den Vergleich der Wirksamkeit beider Therapiekonzepte hinsichtlich Überlebensdaten (Gesamt- und progressionsfreies Überleben, tumorassoziierte Mortalität) sowie funktionelle Endpunkte (Organerhaltungsrate, Toxizität, Lebensqualität) vor. Mehrere retrospektiv vergleichende Studien zur Wirksamkeit wurden publiziert, methodisch sind diese indirekt-retrospektiven Vergleiche zwischen den Therapieformen aber u.a. durch die Diskordanz zwischen klinischer und pathologischer Stadieneinteilung sowie unterschiedlichen Selektionskriterien und einer ungleichen Verteilung von prognostischen Faktoren sehr limitiert und nicht geeignet, kausale Schlüsse über die vergleichende Wirksamkeit der beiden Behandlungsoptionen zu ziehen [527], [530], [531], [532], [714], [813], [814].

Mittlerweile liegen allerdings umfangreiche Erfahrungen aus monozentrischen Serien sowie prospektiven klinischen Therapieoptimierungsstudien zu primär organerhaltenden Behandlungskonzepten mit Langzeitergebnissen vor (siehe folgende zwei Tabellen Tabelle 38 und Tabelle 39) [527], [530], [531], [532], [815], [816]. Übereinstimmend werden komplette Remissionsraten nach TUR plus Radiochemotherapie zwischen 60 % und 90 % sowie 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 40 % und 75 % mit einem Erhalt der Blase bei ca. 80 % der überlebenden Patienten berichtet. Die Überlebensraten liegen somit im indirekten, nicht-randomisierten Vergleich in der gleichen Größenordnung wie nach radikaler Zystektomie [815]. Als günstige Prognosefaktoren erwiesen sich dabei insbesondere ein frühes Tumorstadium (cT2 N0) sowie eine initial möglichst komplette TUR (R0-Resektion im Rahmen der differenzierten TUR). Demgegenüber stellen lokal fortgeschrittene Tumoren (T4), eine Hydronephrose, multifokale Tumoren sowie ein assoziiertes Carcinoma in situ ungünstige Prognosefaktoren dar [815], [816]. Molekulare Prädiktoren für ein gutes Tumoransprechen auf eine kombinierte Radiochemotherapie werden derzeit intensiv untersucht, eignen sich jedoch bislang noch nicht für eine Therapiestratifizierung außerhalb klinischer Studien [817], [818].

Zur Frage des Vergleichs von akuten und chronischen Nebenwirkungen zwischen primärer Zystektomie und primär organerhaltender, multimodaler Therapie liegen ebenfalls keine prospektiven Daten aus randomisierten Studien oder kontrollierten Beobachtungsstudien vor. Eine retrospektive kontrollierte Beobachtungsstudie mit insgesamt 141 Patienten (65 erhielten eine radikale Zystektomie, 76 eine TUR plus externe Strahlentherapie und interstitielle Brachytherapie) zeigte eine statistisch signifikant geringere Rate an akuten (<3 Monate; RR 0,33; 95 % KI 0,19-0,56) und späten (>3 Monate; RR 0,23; 95 % KI 0,11-0,46) Nebenwirkungen zugunsten der primär

organerhaltende Therapie im Vergleich zur radikalen Zystektomie [819]. Die Qualität dieser Evidenz ist allerdings nach GRADE als niedrig einzustufen [811]. Eine weitere retrospektive Studie verglich die Lebensqualität (QoL) nach radikaler Zystektomie (n=30) mit der nach primär organerhaltender Therapie (Radiotherapie mit oder ohne Chemotherapie, n=29) und zeigte bessere QoL-Resultate für die organerhaltende Therapie, insbesondere hinsichtlich sexueller Aktivität [820].

Langzeitdaten aus den größten monoinstitutionellen Serien (Universität Erlangen, Massachusetts General Hospital in Boston) sowie den prospektiven multizentrischen RTOG-Studien berichten nach TUR und Radiochemotherapie über chronische Grad 3-4 Toxizitäten in einer Größenordnung von 5-6 % für urogenitale sowie 2-3 % für gastrointestinale Nebenwirkungen [821], [532], [524]. Die Inzidenz für eine Zystektomie aufgrund einer therapieinduzierten Schrumpfblase lag in der Serie aus Erlangen bei unter 1 % [532]. Chronische Nebenwirkungen des Grades 1-2 werden zwischen 10-25 % für urogenitale (Dysurie, Pollakisurie, Nykturie) und zwischen 5-6 % für gastointestinale Toxizitäten (Diarrhoe, Proktitis) beschrieben [815]. Zwei prospektive Untersuchungen auf Grundlage des QoL-C30- bzw. FACT-BL Fragebogens zur Blasenfunktion belegen die überwiegend guten Ergebnisse nach organerhaltender Radiochemotherapie [822], [823], [824].

Tabelle 38: Prospektive Studien der RTOG zur trimodalen, primär organerhaltenden Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms.

Studie	n	Klinisches Stadium	TUR + Radio-/Chemotherapie	Komplettes Therapieansprechen (%)	Gesamt-Überleben (5 Jahre, %)	Gesamt-Überleben (5 Jahre, %) mit Erhalt der Blase
RTOG 85-12 [825]	42	T2-4a	TUR + 40 Gy á 2Gy mit simultan Cisplatin; Re-staging; Boost 24 Gy á 2 Gy für Therapieansprecher	66	52	42
RTOG 88-02 [826]	91	T2-4a	TUR + 2 Zyklen MCV + 39.6 Gy á 1.8 Gy mit simultan Cisplatin; Re-staging; Boost 24.8 Gy á 1.8 Gy für Therapieansprecher	75	62 (4 Jahre)	44 (4 Jahre)
RTOG 89-03 [827]	123	T2-4a	TUR + 2 Zyklen MCV vs. keine Induktionschemotherapie + 39.6 Gy á 1.8 Gy mit simultan Cisplatin; Re-staging; Boost 24.8 Gy á 1.8 Gy für Therapieansprecher	61 vs. 55	49 vs. 48	36 vs. 40

Studie	n	Klinisches Stadium	TUR + Radio-/Chemotherapie	Komplettes Therapieansprechen (%)	Gesamt-Überleben (5 Jahre, %)	Gesamt-Überleben (5 Jahre, %) mit Erhalt der Blase
RTOG 95-06 [828]	34	T2-4a	TUR + 24 Gy á 3 Gy bid mit simultan Cislatin/5-FU; Re-staging; Boost 20 Gy á 1.25 Gy bid für Therapieansprecher	67	83 (3 Jahre)	66 (3 Jahre)
RTOG 97-06 [829]	47	T2-4a	TUR + 40.8 Gy á 1.8/1.6 Gy bid mit simultan Cisplatin ; Re-staging ; Boost 24 Gy split á 1.5 Gy bid für Therapieansprecher	74	61	48 (3 Jahre)
RTO [830]	80	T2-4a	TUR + 40.3 Gy á 1.6/1.5 Gy bid mit simultan Pac/Cisplatin; Re-staging; Boost 24 Gy split á 1.5 Gy bid für Therapieansprecher; 4 Zyklen adjuvant Gem/Cis	81	56	47

Studie	n	Klinisches Stadium	TUR + Radio-/Chemotherapie	Komplettes Therapieansprechen (%)	Gesamt-Überleben (5 Jahre, %)	Gesamt-Überleben (5 Jahre, %) mit Erhalt der Blase
RTOG 0233 [831]	93	T2-4a	TUR + 40.3 Gy á 1.6/1.5 Gy bid mit simultan Pac/Cisplatin vs. 5-FU/Cisplatin; Re-staging; Boost 24 Gy split á 1.5 Gy bid für Therapieansprecher; 4 Zyklen adjuvant Gem/Pac/Cisplatin	89 vs. 82	71 vs. 75	67 vs. 71
Gepoole Analyse RTOG 8802 bis 0233 [531]	468	T2-4a	TUR + Radiochemotherapie nach RTOG 88-02 bis 023	69	57 (5 Jahre) 36 (10 Jahre)	Krankheitsspeifisches Überleben mit Blase 59 (5 Jahre) 56 (10 Jahre)

Abkürzungen: RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; TUR = Transurethrale Resektion; bid = zweimal täglich; MCV = Methotrexate, Cisplatin, Vinblastine; 5-FU = 5-Fluorouracil; Pac = Paclitaxel; Gem = Gemcitabin; vs. = versus; Gy=Gray

Tabelle 39: Weitere monoinstitutionelle Serien (Auswahl) sowie prospektive Studien zur trimodalen, primär organerhaltenden Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Studie	n	Klinisches Stadium	TUR+Radio-/ Chemotheapie	Komplettes Therapie-ansprechen (%)	Gesamtüber-leben (5 Jahre,%)	Gesamtüberle-ben (5 Jahre,%) mit Erhalt der Blase
Housset [832]	120	T2-4	TUR + 24 Gy á 3 Gy mit simultan Cisplatin /5-FU + 20 Gy á 2.5 Gy für Therapieansprecher	77	63	n.g.
Rödel [533]	415	T1-4	TUR + 50.4 - 59.4 Gy á 1.8 Gy als alleinige RT oder mit simultan Car-boplatin, Cisplatin, oder Cispla-tin/5-	72	50	42
Efstathiou [527]	348	T2-4a	TUR + (2 Zyklen MCV) + Cisplatin-basierte simultane RT bis ca. 40 Gy (verschiedene Fraktionierungs-schema); Re-staging; Cisplatin-ba-sierte Konsolidierungs-RT für The-rapieansprecher bis ca. 64 Gy.	72	52	60% Krank-heitsspezifisches Überleben mit Blase
Danesi [833]	77	T2-4	TUR + 2 Zyklen MCV + 69 Gy á 1Gy tid mit simultan Cisplatin/5-FU	90	58	47
Tunio [834]	230	T2-4	TUR + 55 Gy á 2.75 oder 64 Gy á 2 Gy mit simultan Cisplatin: RT Blase und Lymphabfluss vs. RT nur Blase	93.1 vs. 92.8	52.9 vs. 51	58.9 vs. 57.1

Studie	n	Klinisches Stadium	TUR+Radio-/ Chemotheapie	Komplettes Therapie-ansprechen (%)	Gesamtüberleben (5 Jahre,%)	Gesamtüberleben (5 Jahre,%) mit Erhalt der Blase
James [835]	360	T2-4	TUR/Biopsie + 55 Gy á 2.75 oder 64 á 2 Gy mit simultan MMC/5-FU vs. ohne simultane Chemotherapie	-	48 vs. 35	Lokoregionäres Krankheitsfreies Überleben (2 Jahre) 67 vs. 54

Abkürzungen: RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; TUR = Transurethrale Resektion; bid = zweimal täglich; MCV = Methotrexate, Cisplatin, Vinblastine; 5-FU = 5-Fluorouracil; Pac = Paclitaxel; Gem = Gemcitabin; vs. = versus; Gy=Gray

7.9 Durchführung der TUR-B vor geplanter Radiotherapie/Radiochemotherapie

7.42	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, die ein organerhaltendes Vorgehen wünschen, soll eine komplette transurethrale Tumorresektion angestrebt werden. Eine Perforation der Blasenwand soll aber vermieden werden.	
Level of Evidence **3**	[828], [836], [837], [838], [839], [840]	
	Starker Konsens	

7.43	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, die ein organerhaltendes Vorgehen wünschen, sollte eine separate Probenentnahme vom Resektionsgrund erfolgen.	
Level of Evidence **3**	[532], [841]	
	Starker Konsens	

7.44	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, bei denen ein organerhaltendes Vorgehen angestrebt wird, sollte ein Carcinoma in situ und/oder Multifokalität abgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 7.42 bis 7.44

In den meisten publizierten Originalarbeiten zu dieser Thematik wird eine komplette bzw. maximale TUR-B vor RT/RCT angestrebt [828], [836], [837], [838], [839], [840]. Diese definiert sich hierbei durch postoperativ makroskopisch nicht mehr sichtbare Tumorresiduen. Allerdings wird nur in wenigen Fällen auf die Technik der TUR-B eingegangen und entsprechend klassifiziert. In der prospektiven Fallserie von Dunst et al. wurde erstmals ein standardisiertes Vorgehen beschrieben, bestehend aus einer sichtbar maximalen TUR-B samt Blasenmapping und Tumorgrundbiopsie [841]. Durch den R-Status der Resektionsgrundbiopsie (R0=mikroskopisch kein Tumornachweis,

R1=mikroskopischer Tumornachweis, R2=makroskopischer Tumornachweis) konnten die Autoren den onkologischen Verlauf prognostizieren. So lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei initialem R0-, R1- und R2-Status bei 81%, 53% und 31%. Diese Ergebnisse konnten durch die prospektive Fallserie von Rödel et al. an einem Kollektiv von 415 Patienten bestätigt werden [532]. In dieser Studie war der R-Status sogar unabhängiger Prädiktor für eine komplette Tumorremission nach TUR-B + RT/RCT (p=0.002) sowie für das Gesamtüberleben (p=0.003). Dem hingegen konnte in einer aktuellen einarmigen prospektiven Studie von Efstathiou et al. nicht gezeigt werden, dass die komplette TUR-B ein unabhängiger Prädikator für das tumorspezifische Überleben bzw. Gesamtüberleben ist [527]. Allerdings lag die Anzahl kompletter Remissionen nach trimodaler Therapie signifikant höher, wenn schon initial eine maximale TUR-B stattgefunden hatte (79% vs. 57%; p<0.001). Einschränkend muss gesagt werden, dass in dieser Arbeit die Frage nach initial kompletter Resektion rein visuell und nicht histologisch beurteilt wurde. Einen interessanten Ansatz bietet ebenfalls die von Maarouf et al. beschriebene TUR-B Technik [842]. Hierbei wird neben der eigentlichen Tumorresektion ein ca. 1cm breiter Rand sichtbar unauffälliges Urothel reseziert sowie separate Tumorgrundbiopsien genommen. Eine erneute TUR-B wird ca. 2-4 Wochen vor geplanter RCT durchgeführt. Mit dieser Technik konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass eine komplette TUR-B mit einer deutlich höheren Rate an kompletter Remission nach RCT einher geht (60.8% vs. 20%). Allerdings liefert die Arbeit keine Informationen darüber, ob dieses Vorgehen auch einen Einfluss auf das Überleben hat.

In mehreren Arbeiten wird die zusätzliche Durchführung eines Blasenmappings während der maximalen TUR-B erwähnt [532], [833], [841]. Jedoch liegen keine publizierten Daten vor, ob diese zusätzliche Probenentnahme einen Einfluss auf das Ansprechen nach RT/RCT oder das Überleben hat. Ebenfalls liegen keine Daten vor, ob eine photodynamische Diagnostik im Rahmen der TUR-B vor RT/RCT sinnvoll ist.

Tabelle 40: Evidenztabelle

Autor	Studientyp	Anzahl Patienten	Definition der TUR-B /R-Status	Follow Up	Ergebnisse
Dunst 1994 [841], [532]	Prospektive Fallserie	245	Sichtbar komplette TUR-B + Blasenmapping (mind. 6 Biopsien) R0: Komplette TUR-B. Kein sichtbarer Resttumor, Blasengrundbiopsien ohne mikroskopischen Tumornachweis R1: Mikroskopisch inkomplette TUR-B. Kein sichtbarer Resttumor, Blasengrundbiopsie mit mikroskopischen Tumornachweis. R2: Makroskopisch inkomplette TUR-B.	Median 5.9 Jahre	5-J ÜL. R0 = 81% R1 = 53% R2 = 31%

Autor	Studientyp	Anzahl Patienten	Definition der TUR-B /R-Status	Follow Up	Ergebnisse
			Sichtbarer Resttumor nach TUR-B. Rx: Keine adäquate Information über Resttumor.		
Rödel 2002 [532]	Prospektive Fallserie	415	Analog zu Dunst et al.	Median 5 Jahre	R0 unabhängiger positiver Prädiktor für komplettes Ansprechen (p=0.002) und Gesamtüberleben (p=0.003)
Efstathiou 2012 [527]	Prospektive Serie	348	Unterteilung sichtbar komplette TUR-B: ja vs. nein	7.7 Jahre	Komplette Remission: komplette TUR-B ja=79%, nein=57% (p<0.001). Komplette Remission kein unabhängiger Prädiktor für Gesamtüberleben oder tumorspezi-fisches Überleben.
Maarouf 2010 [842]	Prospektive Fallserie	33	Tumorresektion plus ca. 1cm breiter Resektionsrand im sichtbar gesunden Gewebe. Zudem separate Tumorgrundbiopsien genommen. 2-4 Woche später Re-TUR-B vor RCT.	1 Jahr	Komplette Remission: komplette TUR-B ja=60.8%, nein=20%

Abkürzungen: TUR-B = Transurethrale Resektion der Blase; R-Status = Resektionsstatus; 5-J-ÜL = 5-Jahres-Überleben; RCT = Radiochemotherapie

7.10 Etablierte Bestrahlungskonzepte und simultane Chemotherapeutika für die Radiotherapie/Radiochemotherapie beim muskelinvasiven Urothelkarzinom

7.45	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Im Rahmen eines blasenerhaltenden Vorgehens in kurativer Intention soll eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden.	
	Konsens	

7.46	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Die Radiosensibilisierung im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie sollte mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie oder mit einer Kombination von 5-Fluorouracil und Mitomycin C erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 7.45 und 7.46

Mehrere Arbeitsgruppen konnten in zwei prospektiven randomisierten, mehreren kleinen prospektiven und großen retrospektiven Analysen belegen, dass eine simultane Radiochemotherapie der alleinigen Bestrahlung überlegen ist [527], [530], [532], [815], [835], [843], [844]. Cisplatin gilt als das effektivste Chemotherapeutikum sowohl in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms als auch als radiosensibilisierende Substanz im Rahmen der multimodalen blasenerhaltenden Therapie [845]. Erstmals konnte 1996 eine klinische Überlegenheit bezüglich der lokalen Kontrolle in einer prospektiven und randomisierten Studie an 99 Patienten nachgewiesen werden. Die Patienten erhielten entweder eine präoperative oder eine definitive Strahlenbehandlung mit oder ohne Cisplatin (3x 100 mg/m2, q2w). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren fand sich eine signifikant bessere pelvine Kontrolle im Cisplatin-Arm (P=0.036). Fernmetastasierungsrate und Gesamtüberleben waren nicht unterschiedlich [843].

Eine der weltweit größten, allerdings nicht randomisierten und retrospektiv erfassten Langzeit-Untersuchungen zum Blasenerhalt mit 473 Patienten zeigte, dass die überwiegend Cisplatin-basierte Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie nicht nur zu einem deutlich verbesserten Blasenerhalt, sondern auch zu einem deutlich höheren medianen Überleben führte (70 vs. 28.5 Monate, P<0.001) [530].

In der britischen prospektiven, randomisierten BC2001-Studie wurde an 360 Patienten untersucht, ob eine radiosensibilisierende Chemotherapie mit Mitomycin C (12 mg/m2, d1) und 5-Fluorouracil (500 mg/m2, d1-5 und d16-20) die Ergebnisse einer blasenerhaltenden Bestrahlung verbessern könnte. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 70 Monaten führte die Radiosensibilisierung in der Radiochemotherapiegruppe zu einer signifikant verbesserten lokoregionären Kontrolle (HR 0.68, P=0.03). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 48% vs. 35%, der Unterschied

war statistisch nicht signifikant (p=0.16) [835]. Obwohl diese Studie bislang noch keine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit zeigte, handelt es sich bei der signifikanten Verbesserung der lokoregionären Kontrolle durch Hinzunahme der simultanen Chemotherapie um einen klinisch bedeutenden Vorteil, da dies die Voraussetzung für einen erfolgreichen Blasenerhalt darstellt.

Höhergradige Grad 3-4 Akuttoxizitäten (beurteilt nach den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2) fanden sich bei alleiniger Bestrahlung bei 50/182 (27.5%), im Radiochemotherapie-Arm bei 64/178 (36%) Patienten. Der Unterschied war global statistisch nicht signifikant (P=0.07), hinsichtlich gastrointestinaler Akutnebenwirkungen jedoch etwas höher in der Radiochemotherapiegruppe (9.6 vs. 2.7%, P=0.007). Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich höhergradiger RTOG Grad 3-4 Spättoxizitäten mit 15.7% (17/108) nach alleiniger Bestrahlung und 8.3% (10/120) nach Radiochemotherapie (P=0.07) bzw. LENT/SOM Spättoxizitäten 51% (51/100) sowie 54% (63/117; P=0.72).

Zusammenfassend ist die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin oder 5-FU/MMC der alleinigen Bestrahlung überlegen und sollte als Standardvorgehen im Rahmen der multimodalen blasenerhaltenden Therapie angesehen werden. Zukünftige Optionen zur weiteren Verbesserung könnte die Optimierung der simultanen Chemotherapie mit anderen Substanzen, wie z. B. Taxane oder Gemcitabin der additive Gebrauch der regionalen Tiefenhyperthermie oder auch die Einbindung Hypoxie-modifizierender Medikamente in Verbindung mit einer Strahlentherapie sein [831], [846], [847], [848], [849], [850]. Eine alleinige Radiotherapie bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom soll nur durchgeführt werden, wenn eine simultane Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden kann.

In Kombination mit einer simultanen radiosensibilisierenden, zumeist Cisplatin-basierten, Chemotherapie wird in Europa üblicherweise eine konventionell fraktionierte Bestrahlung, d.h. fünf Fraktionen pro Woche mit einer Fraktionsdosis von jeweils 1.8-2.0 Gy, durchgeführt [530], [532], [835]. Bislang konnte nicht belegt werden, dass eine akzelerierte Bestrahlung mit zwei Fraktionen pro Tag einer konventionell fraktionierten Vorgehensweise bei einer gesteigerten akuten gastrointestinalen Toxizität bezüglich der lokalen Kontrolle sowie dem krankheitsfreien und Gesamtüberleben überlegen wäre [527], [851].

Trotz erster prospektiver Untersuchungen ist die Bedeutung der elektiven Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete nicht geklärt. Allerdings wird aufgrund der lymphogenen Metastasierungsneigung in höheren Tumorstadien in vielen Institutionen eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege favorisiert [834]. Die Gesamtdosis sollte in elektiv bestrahlten Regionen (z.B. in der Schnittbilddiagnostik unauffällige pelvine Lymphabflußgebiete) 50 Gy nicht wesentlich überschreiten und kann in Regionen mit nachgewiesenem Residualtumor bis zu 60-66 Gy im Sinne einer Boostbestrahlung kleinvolumig aufgesättigt werden [815], [845].

Die Bestrahlung im Rahmen der multimodalen Therapie kann als kontinuierliche Serie (‚continuous course') oder als Induktionsbestrahlung bis 40 Gy mit anschließender Konsolidierungsbestrahlung bis etwa 65 Gy (‚split course') im Falle einer kompletten Remission in der obligaten Kontroll-TUR-B durchgeführt werden [530], [532], [835]. Bei Non-Respondern nach Induktionsbestrahlung bis 40 Gy (‚split course') erfolgt eine frühe Salvagezystektomie [527]. Bislang hat keine prospektive Studie einen Vorteil für die eine oder andere Vorgehensweise belegen können [815]. Aus allgemeinen strahlenbiologischen Erwägungen wird jedoch empfohlen, die Gesamtbehandlungszeit der

Radiochemotherapie oder Radiotherapie nicht geplant zu unterbrechen und die Bestrahlungsserie in 6-7 Wochen durchzuführen, um unerwünschte Repopulierungseffekte an den Tumorzellen zu minimieren [852], [853].

Die kleinvolumige Dosisaufsättigung (Boostbestrahlung) kann mit externer Bestrahlung und interstitieller Brachytherapie durchgeführt werden. Insbesondere in den Niederlanden und in einigen frankophonen europäischen Staaten ist ein Brachytherapie-Boost etabliert, allerdings in der Regel in Verbindung mit einer alleinigen Bestrahlung ohne radiosensibilisierende Chemotherapie [538].

7.11 Durchführung des Re-Stagings nach Radiotherapie/Radiochemotherapie

7.47	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Die Beurteilung des Ansprechens sollte frühestens 6 und spätestens 12 Wochen nach Beendigung der RCT stattfinden.	
	Starker Konsens	

7.48	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens soll eine erneute Zystoskopie mit Probenentnahme aus dem ehemaligen Resektionsgrund erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.49	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Eine Urinzytologie kann zusätzlich im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 7.47 bis 7.49

Evidenzbasierte Empfehlungen bezüglich des Re-Stagings nach RT/RCT werden durch die Vielzahl an verschiedenen Therapieprotokollen erschwert. Verallgemeinert können zwei verschiedene Therapiekonzepte unterschieden werden. Erstens die Durchführung der kompletten Therapie (Radiatio plus Chemotherapie) mit anschließendem Re-Staging und zweitens die Aufteilung in eine Induktionstherapie (Radiatio plus Chemotherapie) gefolgt von einem Re-Staging mit anschließender Konsolidierungstherapie (Radiatio -/+ Chemotherapie). Zur Vereinfachung beziehen sich die oben genannten Empfehlungen auf das Re-Staging nach kompletter Therapie bzw. auf das erste Follow-up bzw. Re-Staging nach Abschluss von Induktions- und Konsolidierungstherapie.

Vergleichende Studien zur Bestimmung des optimalen Zeitpunktes für das Re-Staging existieren nicht. Nach Durchsicht der vorhandenen Literatur wird ein Zeitraum von 6-12 Wochen nach Abschluss der RT/RCT für das Re-Staging empfohlen [527], [532], [810], [830], [831], [833], [841], [842], [854], [855], [856], [857], [858]. Dies erscheint sinnvoll, um bei RT/RCT-Versagern die Durchführung einer potentiell kurativen Zystektomie nicht zu verzögern. Zentraler Bestandteil des Re-Stagings und allgemein akzeptierte Empfehlung ist die Durchführung einer Zystoskopie mit Probenentnahme aus dem ehemaligen Resektionsgrund [527], [532], [810], [830], [831], [833], [841], [842], [854], [855], [856], [857], [858] Die Biopsie wird als notwendig erachtet, da bei unauffälliger Schleimhaut des Tumorbetts ein Tumorresiduum in der Tiefe nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Keine klare Aussage kann bezüglich der Notwendigkeit einer Urinzytologie im Rahmen des Re-Stagings getroffen werden. Obwohl mehrheitlich in Studien empfohlen, wird in keiner Arbeit auf die Beeinflussung von Therapie und onkologischem Verlauf bei positiver Urinzytologie eingegangen [527], [532], [810], [830], [831], [833], [841], [842], [855], [856].

Daten, die eine routinemäßige Bildgebung mittels CT oder MRT rechtfertigen, konnten nicht identifiziert werden. Zwar wurde in verschiedenen Protokollen die Durchführung einer Bildgebung im Rahmen des Re-Stagings aufgeführt, allerdings wird auch hier nicht die Auswirkung auf Therapie und onkologischen Verlauf angegeben [831], [833], [842].

Zusammenfassend muss gesagt werden, dass für alle Empfehlungen die Evidenzlage schwach ist und sie somit auf Expertenmeinung beruhen.

7.12 Indikation zur Salvage-Zystektomie beim high-risk T1 Urothelkarzinom oder muskelinvasivem Urothelkarzinom nach erfolgter Radiotherapie/Radiochemotherapie

7.50	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, die histologisch keine komplette Remission des invasiven Karzinoms nach RCT aufweisen, soll eine Salvage-Zystektomie empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 7.50

Bezüglich der Indikation zur Salvage-Zystektomie nach erfolgter RT/RCT für das high-risk T1 Urothelkarzinom bzw. muskelinvasive Blasenkarzinom müssen drei verschiedene Szenarien unterschieden werden:

1. Eine komplette Response nach RT/RCT wird nicht erreicht (Residualtumor).

2. Nach initial kompletter Response kommt es im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv.

3. Die RT/RCT ist mit einer schwerwiegenden Komplikation (Fisteln, Blutungen, Organfunktionsverlust, starke Schmerzen) verbunden.

Im Folgenden wird die vorhandene Literatur zu allen drei Szenarien diskutiert. Vorab muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass es sich hierbei um Fallserien kleiner bis mittlerer Größe handelt. Prospektiv randomisierte Studien existieren hierzu nicht.

Zu 1: Primäres Ziel der organerhaltenden Therapie mittels RT/RCT nach maximaler TUR-B ist das Erreichen eines kompletten Tumoransprechens. Diese wird in den meisten Publikationen durch den histologischen Ausschluss eines Residualtumors definiert. Wird ein komplettes Tumoransprechen erzielt, so sind wie z.B. in der prospektiven Fallserie von Weiss et al. tumorspezifische 5- und 10-Jahres Überlebensraten bei initialem high risk T1 Urothelkarzinom von 89 % und 79 % möglich [541]. Für das muskelinvasive Urothelkarzinom werden nach Erreichen einer kompletten Response 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 72 % und 68 % berichtet [527]. Wenn kein komplettes Ansprechen erreicht wird, was durchschnittlich in 27 % der Fall ist, wird entsprechend dem Goldstandard in der Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms die Salvage-Zystektomie empfohlen [815]. Während durch eine primäre Zystektomie tumorspezifische Langzeitüberlebensraten von bis zu 66.8% nach 10 Jahren erreicht werden können, sind diese nach Salvage-Zystektomie bei RT/RCT-Versagern deutlich geringer [595]. In der Arbeit von Rödel et al. lag die tumorspezifische 5- und 10-Jahres Überlebensrate für diese Subgruppe (n=41) bei 21 % und 18 % [532]. In der Fallserie von Eswara et al. war das tumorfreie 10-Jahres Überleben nach Salvage-Zystektomie aufgrund von RT/RCT-Versagen signifikant (p=0.05) schlechter als nach Salvage-Zystektomie aufgrund eines Rezidivs (38 % vs. 61%) [859]. Als Erklärung hierfür wird die per se ungünstige Tumorbiologie der RT/RCT-Versager angegeben. Patienten, die

keine komplette Response erreichen, weisen in ca. 80 % der Fälle ein invasives und in ca. 20 % der Fälle ein nicht-muskelinvasives Tumorresiduum auf [532]. Es stellt sich zumindest für die 20 % der Patienten mit nicht-muskelinvasivem Tumorresiduum die Frage, ob hier nicht auch ein organerhaltendes Vorgehen gerechtfertigt ist. Die Datenlage für dieses Vorgehen ist allerdings schwach. In der Fallserie von Rödel et al. lag die tumorspezifische 5- und 10-Jahres Überlebensrate für Patienten mit nicht-muskelinvasiven Tumorresiduen bei 40 % und 28 % [532]. In einer weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe, die sich auf initiale high-risk T1 Urothelkarzinome beschränkt, wird über 11 Patienten berichtet, die aufgrund eines Residualtumors (< T1) eine TUR-B -/+ intravesikale Therapie erhalten hatten [541]. In nur 4 von 11 Patienten konnte eine langfristige lokale Tumorkontrolle erreicht werden. Zusammenfassend sollte also Patienten, die kein komplettes Ansprechen nach RT/RCT erreichen, die Zystektomie nahegelegt werden.

Zu 2: Tumorrezidive nach initial komplettem Ansprechen weisen in etwa 50 % der Fälle ein nicht-muskelinvasives Wachstum auf [527], [860]. In den meisten Arbeiten wird bei Auftreten eines invasiven Tumorrezidivs nach initial organerhaltendem Vorgehen eine Salvage-Zystektomie propagiert [860]. Dem hingegen sind die Therapieempfehlungen bei nicht-muskelinvasivem Rezidiv uneinheitlich. So wurde in der retrospektiven Fallserie von Eswara et al. die Indikation zur Salvage-Zystektomie schon ab einem T1-Rezidiv gestellt [859]. Andere Gruppen hingegen bevorzugten ein organerhaltendes Vorgehen (TUR-B -/+ Instillationstherapie) bei nicht-muskelinvasivem Rezidiv [532], [809], [810]. Prospektiv randomisierte Studien hierzu existieren leider nicht. Generell kann gesagt werden, dass die Salvage-Zystektomie bei Rezidiv mit deutlich besseren Überlebensraten vergesellschaftet ist als die Salvage-Zystektomie bei RT/RCT-Versagen. In der Arbeit von Rödel et al. lag das tumorspezifische Überleben 5 Jahre nach Salvage-Zystektomie aufgrund eines Rezidivs bei 50% und nach Salvage Zystektomie aufgrund RT/RCT-Versagen bei 21% (p=0.01) [532]. Ein ähnliches Bild zeigt sich wie schon zuvor beschrieben in der Arbeit von Eswara bzgl. der rezidivfreien 10-Jahres Überlebensrate [859]. Bei nicht-muskelinvasivem Tumorrezidiv stellte auch das organerhaltende Vorgehen eine Option dar. In der Studie von Weiss et al. wurde bei 64 Patienten mit oberflächlichem Tumorrezidiv (< T1) nach initialer RT/RCT ein organerhaltendes Vorgehen mittels TUR-B -/+ Instillationstherapie angewandt [809]. In 48% der Fälle konnte im weiteren Verlauf kein lokales Rezidiv nachgewiesen werden, 33% zeigten ein nicht-muskelinvasives Rezidiv und 19% ein invasives Rezidiv. Das tumorspezifische 5- und 10-Jahres Überleben bei nicht-muskelinvasivem Tumorrezidiv mit Blasenerhalt lag bei 82% und 50% [809]. In der Studie von Zietman et al. wurde bei 28 von 32 Patienten mit nicht-muskelinvasiven Tumorrezidiv eine organerhaltende Therapie durchgeführt [810]. 64% der Patienten waren im weiteren Verlauf tumorfrei, 25% zeigten ein nicht-muskelinvasives und 11% ein invasives Rezidiv. Das tumorspezifische 5- Jahre Überleben lag bei 74%.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass Patienten mit invasivem Tumorrezidiv nach maximaler TUR-B plus RT/RCT einer Salvage-Zystektomie zugeführt werden sollen. Bei nicht-muskelinvasiven Rezidiven kann sowohl ein organerhaltendes Vorgehen mittels TUR-B -/+ Instillationstherapie als auch eine Salvage-Zystektomie in Erwägung gezogen werden. Die Datenlage reicht nicht aus um eine der beiden Therapieoptionen für das oberflächliche Rezidiv zu präferieren.

Zu 3: Neben den oben genannten onkologischen Gründen können auch schwerwiegende Komplikationen als Folge der organerhaltenden Therapie (Fisteln, Blutungen, Organfunktionsverlust, starke Schmerzen) eine Salvage-Zystektomie notwendig machen. Hierbei handelt es sich jedoch immer um individuelle Fallentscheidungen, die

erst dann zum Tragen kommen, wenn konservative oder minimal-invasive Verfahren zur Behebung der Komplikation versagt haben. Eine spezifische Studie hierfür existiert nicht. Allerdings muss gesagt werden, dass das Auftreten solch schwerer Komplikationen nach RT/RCT selten ist. In der Serie von Cooke et al. wurden 38 von 159 Patienten nach initial organerhaltender Therapie einer Salvage-Zystektomie zugeführt [861]. Von den zu evaluierenden Patienten lag nur bei einem eine schwerwiegende Komplikation in Form von Blasendysfunktion vor. In einer weiteren großen Serie von 348 Patienten mit primär organerhaltendem Vorgehen mussten 102 Patienten zystektomiert werden [859]. Keine dieser Zystektomien erfolgte aufgrund einer schwerwiegenden Komplikation.

Tabelle 41: Evidenztabelle Salvage-Zystektomie bei RT/RCT-Versagen

Autor	Studien-typ	Anzahl Patienten	Therapie bei RT/RCT- Versagen	Ergebnisse
Rödel 2002 [532]	Fallserie	110	Salvage-Zystektomie n=41 TUR-B n=29 Keine Therapie n=40	Salvage-Zystektomie bei RT/RCT-Versagen: Tumorspezifisches 5-J und 10-J ÜL. 21 % und 18 % TUR-B plus Instillationstherapie bei nicht-invasiven Tumorresiduen: Tumorspezifisches 5-J und 10-J ÜL. 40 % und 28 %
Weiss 2006 [541]	Fallserie	141	Salvage-Zystektomie n=4 TUR-B + Instillation n=11 Keine Therapie n=1	Keine detailierte Angabe zu Überlebenszahlen bei Nichtansprechen Für komplettes Tumoransprechen: Tumorspezifisches 5-J und 10-J ÜL. 89 % und 79 %

Abkürzungen: TUR-B = Transurethrale Resektion der Blase; 5-J-und-10-J-ÜL = 5- und 10-Jahres-Überleben; RT/RCT = Radiotherapie/Radiochemotherapie

Tabelle 42: Evidenztabelle Salvage-Zystektomie bei Rezidiv nach RT/RCT

Autor	Studientyp	Anzahl	Rezidiv nach RT/ RCT invasiv vs. nicht invasiv	Folgetherapie	Ergebnisse
Rödel 2002 [532]	Fallserie	102	nicht-invasiv: n=41 (40 %) invasiv: n=51 (50 %) Becken: n=10 (10 %)	Salvage Zystektomie n=42	Salvage- Zystektomie bei invas. Rezidiv: Tumorspezifische 5-J und 10-J-ÜL 50% und 45%
Eswara 2012 [859]	Fallserie	41	keine Angaben	Salvage-Zystektomie	Salvage-Zystektomie bei Rezidiv: Tumorfreies Überleben nach 10 Jahren 61 %
Zietman 2001 [810]	Fallserie	48	nicht-invasiv: n=32 (67 %) invasiv: n=16 (33 %)	Nicht-invasives Rezidiv: Salvage-Zystektomie n=3 (9.5 %) TUR-B -/+ Instillationstherapie n=28 (87.5 %) Keine Therapie n=1 (2.5 %)	Organerhaltendes Vorgehen: Kein Rezidiv: 64 % nicht-invasives Rezidiv: 25 % Invasives Rezidiv: 11 % Tumorspezifisches 5-Jahres Überleben 74 %.
Weiss 2008 [809]	Fallserie	134	nicht-invasiv: n=68 (51 %) invasiv: n=66 (49 %)	Nicht-invasives Rezidiv: Salvage-Zystektomie n=4 (6 %) TUR-B -/+ Instillationstherapie n=64	Organerhaltendes Vorgehen: Kein Rezidiv: 48 % nicht-invasives Rezidiv: 33 % Invasives Rezidiv: 19 % 5- und 10-Jahres tumorspezifisches Überleben bei nicht-invasivem Tumorrezidiv mit Organerhalt: 82 % und 50 %

Abkürzungen: TUR-B = Transurethrale Resektion der Blase; 5-J-und-10-J-ÜL = 5- und 10-Jahres-Überleben; RT/RCT = Radiotherapie/Radiochemotherapie

7.13 Palliative Zystektomie

7.51	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Bei mangelnder Symptomkontrolle (Blutungen, Fäkalurie, Harnaufstau, Schmerzen) durch weniger invasive Maßnahmen kann eine Zystektomie in palliativer Indikation (palliative Zystektomie) auch bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (pT4b) und/oder metastasiertem (M1) Stadium durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 7.51

In einer palliativen Therapiesituation bei weit fortgeschrittenen und/oder metastasierten Harnblasenkarzinomen können lokale Komplikationen wie Blutungen, Schmerzen, Fäkalurie sowie Bildung von einer vesiko-intestinalen Fistel die Lebensqualität und den Allgemeinzustand der Patienten massiv einschränken. Ist eine Symptomkontrolle durch weniger invasive Maßnahmen wie eine Optimierung der analgetischen Medikation, eine endoskopische Koagulation bei Blutungen oder eine palliative Radiatio zur lokalen Tumorkontrolle nicht möglich oder soll dem Auftreten solcher Beschwerden bereits im Vorfeld entgegengewirkt werden (z.B. drohende Darminfiltration durch den Primärtumor), kann den Patienten eine palliative Zystektomie angeboten werden. Allerdings ist die Datengrundlage für den Einfluss einer palliativen Zystektomie auf die Lebensqualität sowie die onkologische Ergebnisse schlecht. Diesbezügliche prospektive Studien existieren bislang nicht, so dass sich die oben getroffene Empfehlung im Sinne eines Expertenkonsens nur auf einzelne retrospektive Fallserien, Übertragung der Ergebnisse aus Zystektomieserien mit kurativer Intention und die klinische Erfahrung der Autoren stützen kann.

Eine gute lokale Tumor- und damit auch Symptomkontrolle durch eine Zystektomie kann in der Regel auch bei fortgeschrittenen Blasenkarzinomen gewährleistet werden. So liegt etwa die Rate an Lokalrezidiven bei Patienten mit einem pT3- und oder pT4-Tumor in größeren Zystektomieserien zwischen 11 und 16% [523], [516].

Allerdings sollte insbesondere das Risiko perioperativer Komplikationen bei den oftmals in ihrem Allgemeinzustand eingeschränkten Patienten, die für eine palliative Zystektomie in Frage kommen, beachtet werden. In einer retrospektiven Untersuchung bei 20 konsekutiv behandelten Patienten, die aufgrund lokaler Komplikationen bei einem T4-Harnblasenkarzinom radikal zystektomiert wurden, zeigten sich bei drei Patienten größere operationsbedingte Komplikationen (akutes Nierenversagen, Lungenembolie, enterokutane Fistelung), bei weiteren 6 Patienten traten geringfügige Komplikationen (Wundheilungsstörungen) auf. Innerhalb des Follow-up von 13 Monaten verstarben alle Patienten mit einem T4b und/oder lymphonodal metastasierten Blasenkarzinom [862]. In einer weiteren Serie waren operationsbedingte Komplikationen deutlich häufiger, 4/7 Patienten verstarben an operativ bedingten Komplikationen innerhalb der ersten 3 Monate [863].

Der Einfluss der therapeutischen Intervention auf die Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation ist wesentlich für den Patienten bei der Entscheidung für oder gegen die therapeutische Intervention. Nach Kenntnis des Autors liegen allerdings gerade für diese wichtige Frage bei der palliativen Zystektomie keine Untersuchungen

vor. Bisherige Untersuchungen bei Patienten, die eine Zystektomie in kurativer Intention erhalten haben, zeigen jedoch, dass zumindest nach 3 und 6 Monaten postoperativ nicht mit wesentlichen Einschränkungen der Lebensqualität zu rechnen ist.

Patientinnen und Patienten sind ihren individuellen Erfordernissen entsprechend ausführlich über die Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung miteinzubeziehen. Zu berücksichtigen sind dabei die Sicherstellung einer adäquaten Schmerztherapie, eine bedarfsgerechte psychoonkologische und psychosoziale Versorgung sowie auch die Wünsche nach Information über ergänzende Maßnahmen und Hilfen (z.B. Krebsberatungsstellen, Selbsthilfegruppen) [864].

Im Rahmen der Aufklärung sollte insbesondere auch auf die Problematik der Harnableitung eingegangen werden. In der Regel sollten im Rahmen einer palliativen Zystektomie Formen der inkontinenten Harnableitung zum Einsatz kommen. Neben einem Ileumconduit (IC) kommen dabei insbesondere Ureterokutaneostomien (UCN) in Frage [865]. Im Gegensatz zu kontinenten Harnableitungen kann die Operationszeit bei IC und UCN deutlich verkürzt und ein intestinales Trauma minimiert werden. Ebenso ist die Rate an postoperativen Komplikationen bei diesen Formen der Harnableitung in der Regel niedriger.

Im Rahmen einer palliativen Zystektomie bei ausgedehnten Harnblasenkarzinomen kann sich intraoperativ durchaus auch eine Infiltration des Darms manifestieren, der die Anlage einer Kolostomie erfordert. Daher sollten alle Patienten im Vorfeld bereits über eine mögliche Erweiterung des Eingriffs informiert werden. Im Sinne eines multidisziplinären Konzeptes sollte darüber hinaus eine frühzeitige Einbindung der Stomatherapie sowie der Viszeral- bzw. Allgemeinchirurgie erfolgen.

8 Harnableitung

8.1 Verschiedene Formen von Harnableitung unter Berücksichtigung von Morbidität, Mortalität und Lebensqualität

8.1	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Es liegen keine zuverlässigen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich der unterschiedlichen Techniken zur Anlage der Harnableitung nach radikaler Zystektomie vor.	
	Starker Konsens	

8.2	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Nach radikaler Zystektomie kommen • Inkontinente Harnableitungen • Formen der Harnleiterhautfistel • Ileum- oder Kolon-Conduit • Kontinente Harnableitungen • Katheterisierbare Pouchformen • Orthotoper Harnblasenersatz (Neoblase) • Transrektale Harnableitung (Formen der Uretersigmoideostomie) zum Einsatz.	
	Starker Konsens	

8.3	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Betroffene sollen über alle Formen der Harnableitungen sowie deren Vor- und Nachteile ausführlich aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

8.4	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	Eine mögliche Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden. Die Urostomie sollte prominent angelegt werden, wenn dies technisch möglich ist.	
	Konsens	

Hintergrund

Obwohl die radikale Zystektomie und Harnableitung mittlerweile eine lange Tradition in der Therapie des Harnblasenkarzinoms besitzt, liegen keine kontrollierte, randomisierte Studien vor, um die Frage nach der idealen Harnableitung für spezifische Patientenkollektive einschließlich Geschlecht in Bezug auf Morbidität, Mortalität und Lebensqualität abschließend beurteilen zu können. In einer 2012 publizierten Cochrane Metaanalyse konnten insgesamt nur 355 Patienten aus 5 Studien analysiert werden, wobei die Aussagesicherheit aufgrund methodischer Mängel der zugrundeliegenden Studien äußerst limitiert ist [866].

Hintergrund zu 8.1 und 8.2

Nach der radikalen Zystektomie ist eine Form der Harnableitung notwendig. Zur Harnableitung kommen prinzipiell folgende Formen in Betracht:

- Inkontinente Harnableitung (Ureterokutaneostomie, Conduit)
- Kontinente Harnableitung (katheterisierbarer Pouch, orthotoper Harnblasenersatz, transrektale Harnableitung)

Die Daten, die zum Vergleich dieser unterschiedlichen Formen der Harnableitung vorliegen, sind begrenzt; es handelt sich um nichtrandomisierte, vergleichende Studien, wobei in den meisten Fällen retrospektive Auswertungen vorgenommen wurden [866].

Patientinnen und Patienten sollen vor geplanter radikaler Zystektomie und Harnableitung über die Möglichkeiten sowie über die Vor- und Nachteile der jeweiligen Harnableitung aufgeklärt werden (siehe Tabelle 43). Gespräche mit fachweitergebildeten Pflegekräften (Stomatherapeuten) unterstützen die präoperative Phase und Gespräche mit Betroffenen (Selbsthilfeorganisationen) sollen auf Wunsch ermöglicht werden.

Harnleiterhautfisteln:

Die Ureterokutaneostomie bzw. Transuretero-Ureterokutanostomie, durch Einnaht des Ureters in die Bauchwand, stellt die einfachste Form der Harnableitung dar. Obwohl einfach und sicher durchführbar, werden Stenosen an der Implantationsstelle in der Haut weitaus häufiger als bei anderen inkontinenten Harnableitungsformen beobachtet und bedürfen bei der relativ hohen Gefahr einer Ureterstenose häufig einer permanenten Schienung mit der Notwenigkeit der regelmäßigen Kontrolle und Wechsel [867]. Somit stellt die Harnleiterhautfistel eine Form der Harnableitung dar, die in fortgeschrittenen, palliativen Tumorstadien oder bei multimorbiden Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt.

Conduit:

Das Conduit zur Harnableitung kann sowohl aus Dünn- als auch Dickdarm gebildet werden. Zur Frage, ob ein Darmsegment dem anderen überlegen ist, liegt eine relevante Studie vor [866]. Hier wurden 18 Patienten mit einem Ileum-Conduit und 20 Patienten mit einem Kolon-Conduit gegenübergestellt. Allerdings wurden in dieser Studie nur zwei Endpunkte untersucht. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf Infekte des oberen Harntraktes und Implantationsstenosen gezeigt werden [868]. Das Ileum-Conduit wird heute als Goldstandard der inkontinenten Harnableitung betrachtet. Es werden in Serien zu den Conduits allerdings Frühkomplikationsraten von bis zu 48% beschrieben; hierzu gehören Harnwegsinfekte, Pyelonephritiden, Leckagen und Stenosen an der Implantationsstelle der Ureteren [869]. Zu den Spätkomplikationen zählen Probleme am Stoma selbst in bis zu 24% der Fälle (z.B. parastomale Hernien) und morphologische bzw. funktionelle Veränderungen des oberen Harntraktes in bis zu 30% der Fälle [870].

Ureterosigmoideostomie:

Nach radikaler Zystektomie ist die Ureterosigmoideostomie die älteste Form der kontinenten Harnableitung und wurde durch modernere rektale Pouches mit niedrigerem Druck ersetzt. Aufgrund möglicher Verschlechterung der Nierenfunktion, rezidivierenden Infektionen der oberen Harnwege, metabolischer Probleme, Kontinenzprobleme im höheren Alter und dem Risiko sekundärer Malignome an der ureterointestinalen Anastomose weist diese Form der Harnableitung deutliche Limitationen auf [871].

Orthotoper Harnblasenersatz (Neoblase):

Der orthotope Harnblasenersatz mit Anschluss eines intestinalen Reservoirs an die Urethra wird mittlerweile sowohl bei Frauen als auch Männern routinemäßig durchgeführt. Eine systematische Übersichtsarbeit beschreibt die Langzeitergebnisse nach 20 Jahren in Bezug auf Sicherheit und Verlässlichkeit des orthotopen Harnblasenersatzes [458]. Eine absolute Altersgrenze für diese Form der Harnableitung kann aus der Literatur nicht extrahiert werden. Es zeigt sich allerdings, dass diese Form der Harnableitung bei älteren Patientinnen und Patienten äußerst selten eingesetzt wird und die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten jünger als 70-75 Jahre war. Das Risiko für ein lokales Rezidiv nach orthotoper Harnableitung wird mit ca. 5-10% innerhalb der ersten 3 Jahre angegeben. Dies setzt allerdings einen negativen Absetzungsrand an der Urethra voraus [458]. Wenn es die onkologische Situation erlaubt, kann durch eine nervschonende Zystektomie die Kontinenzsituation nachhaltig verbessert werden [659]. Voraussetzung für einen orthotopen Blasenersatz ist ein Niederdruckreservoir mit einer entsprechenden Speicherkapazität. Dies wird durch eine sphärische Konfiguration des Reservoirs erreicht. Diese Voraussetzungen erfüllen die geläufigsten Formen des orthotopen Harnblasenersatzes, die Studer-Neoblase mit einem afferenten Schenkel und die W-förmige Ulmer-Neoblase [569], [872]. Für beide Formen wird eine Inkontinenzrate tagsüber von ca. 10% und nachts von 20-30% für Männer berichtet. Bei Frauen besteht ein Risiko für eine Neoblasenentleerungsstörung mit der Erfordernis des intermittierenden sterilen bzw. dann aseptischen (in der Häuslichkeit) Einmalkatheterismus in bis zu 50% der Fälle [458]. Weitere typische Komplikationen des orthotopen Harnblasenersatzes sind Stenosen an der ureterointestinalen Anastomose (3-18%), metabolische Veränderungen und ein möglicher Vitamin B12-Mangel sowie ein mögliches Gallensäureverlustsyndrom mit entsprechender Therapie [765], [3].

Kontinente kutane Harnableitung (Pouch):

Aus unterschiedlichen detubularisierten Darmanteilen (Dünndarm, Ileozökalpol, Sigma) können Niedrigdruckreservoire gebildet werden, die über einen intermittierenden Fremd- oder Selbstkatheterismus entleert werden [873], [874], [875]. Bei dieser Form der Harnableitung ist eine antirefluxive Implantation der Ureteren notwendig. Dazu sind unterschiedliche Techniken beschrieben worden. Bei den meisten Patientinnen und Patienten kann mit dieser Form der Harnableitung eine Kontinenzrate von bis zu 93% tagsüber und nachts erreicht werden [876]. In einer retrospektiven Serie mit mehr als 800 Patienten wurden Stomastenosen von 23,5% bei der Verwendung eines Appendixstomas und von 15 % bei der Verwendung von Dünndarmnippeln berichtet. Typisch ist auch eine Steinbildung im Pouch in bis zu 10 % der Fälle [876].

Tabelle 43: Vor- und Nachteile der verschiedenen Formen der Harnableitung

	Ureterokutaneostomie	Conduit	Ureterosigmoidesostomie	Neoblase	Pouch
Vorteile	Operativ einfachste Form der Harnableitung	Sichere Form der Harnableitung	Kontinente Harnableitung	Kontinente Harnableitung Gute Lebensqualität	Kontinente Harnableitung Gute Lebensqualität
Nachteile	Inkontinente Harnableitung Notwendigkeit der Schienung Aszendierende Harnwegsinfekte	Inkontinente Harnableitung Stomakomplikationen Funktionelle Veränderungen des oberen Harntraktes Notwendigkeit der Schienung	Möglichkeit der Inkontinenzstörung (Kloake) Infektionen des oberen Harntraktes Adenokarzinome an der Implantationsstelle Erhöhte Stuhlfrequenz	Möglichkeit der Inkontinenzstörung Metabolische Veränderungen	Funktionsstörung der Pouch-Kontinenz Reflux/ Obstruktion des oberen Harntraktes Hohe Rate an Revisionsoperationen

Patientinnen und Patienten, die nach radikaler Zystektomie für einen orthotopen Harnblasenersatz in Frage kommen, sollten die notwendige Motivation und Compliance im Umgang mit dieser Harnableitungsform mitbringen ebenso wie die Fähigkeit zu einem möglichen sterilen/aseptischen intermittierenden Einmalkatheterismus. Eine Anleitung durch weitergebildete Stomatherapeuten (Pflegeexperten Stoma, Kontinenz, Wunde) ist in der Klinik und bei Bedarf auch bei Veränderungen in der häuslichen Versorgung sicherzustellen [877], [878].

Mögliche Kontraindikationen für einen orthotopen Harnblasenersatz sind [458], [879]:

- Karzinomnachweis in der Schnellschnittdiagnostik an der Urethra oder anderen chirurgischen Absetzungsrändern
- Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 35-40 ml/min)
- Limitierte Lebenserwartung
- Fehlende Compliance für die Harnableitungssituation bei intakter Neoblase oder bei Harnabflussstörungen
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und bestrahlter Darm
- Belastungsinkontinenz
- Komplexe urethrale Strikturen
- ECOG 2

Die Nierenfunktion stellt einen wichtigen Gesichtspunkt bei der Harnableitung dar, da der Kontakt von Urin mit der Darmmukosa zu einer Azidose führen kann. Je größer diese Kontaktfläche ist, desto höher ist die Absorption von sauren Valenzen. Patientinnen und Patienten mit einer normalen Nierenfunktion können bei kontinenten Harnableitungen diese metabolische Azidose kompensieren. Es gibt keinen exakten Cut-off-Wert für die Nierenfunktion, ab welcher keine Form der kontinenten Harnableitung durchgeführt werden sollte. Im allgemeinen sollte eine kontinente Harnableitung ab einer glomerulären Filtrationsrate < 50 ml/min vermieden werden [880].

Ursachen für Komplikationen der Harnableitung nach pelviner Bestrahlung werden in Strahlenschäden am Ureter und Darmsegmenten gesehen. Sie sind mit einer gesteigerten Rate an Komplikationen wie Anastomosenproblemen, Obstruktion des oberen Harntraktes und Infektionen vergesellschaftet [458].

Daten zur refluxiven vs. antirefluxiven Harnleiterimplantationstechnik bei der Zystektomie

Im Rahmen einer randomisierten unizentrischen Studie wurde zwei Neoblasenformen (Studer-Pouch, N=247 vs. T-Pouch, N=237) im Hinblick auf ihre Auswirkungen bezüglich Langzeitnierenfunktion untersucht. Als primärer Endpunkt galt eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mittels CKD-EPI Formel nach einem postoperativen Zeitraum von drei Jahren. Die Basischarakteristika waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, wobei anzumerken ist, dass in der Gruppe der Patienten mit T-Pouch ein Trend hin zu einer geringeren präoperativen Nierenfunktion zu verzeichnen war (p=0.08). Der Abfall der GFR lag in der Gruppe der Patienten mit Studer-Pouch bei 6.4ml/min pro Jahr und bei 6.6 ml/min pro Jahr bei Patienten mit T-Pouch (p=0.35). Das kumulative Risiko für Harnwegsinfekte und die Gesamtrate an Spätkomplikationen war zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Jedoch war die Anlage eines T-Pouches selbst mit einem erhöhten Risiko für sekundäre neoblasenspezifische Komplikationen assoziiert [881]. Diesbezüglich ist allerdings anzumerken, dass die publizierte Rate T-Pouch assoziierter Komplikationen (z.B. ureterointestinale Strikturen/steriler intermittierender

Einmalkatheterismus/Reflux) deutlich erhöht ist (10%/25%/10%) im Vergleich zu anderen Neoblasenformen mit reiner subseröser, antimuraler, antirefluxiver Ureterimplantationstechnik (z.B. „Mansoura-Pouch“ (2%/3.8%/3% [882]) bzw. „I-Pouch“ (2.1%, 2.1%, 1%) [606], [882], [883], [884]. Die diesbezüglich publizierten Daten zum Studer-Pouch sind vergleichbar zu den oben berichteten Raten (2.7%/7%/nicht berichtet) [885]. Ferner wurden in der oben aufgeführten randomisierten Studie keine Daten zu ureterointestinalen Strikturraten und konsekutiver Nierenfunktionsminderungen zwischen beiden Neoblasenformen publiziert.

Zur Frage ob eine antirefluxive Harnleiterimplantation einer refluxiven Implantationstechnik überlegen ist, kann daher für die Harnableitung mittels Conduit nur indirekt Stellung genommen werden [866]. Kristjansson et al. (N=38) verglichen beide Implantationsformen beim Ileum- bzw. Kolon-Conduit, allerdings wurde nur die Variable „Inzidenz einer renalen Narbe“ berichtet. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Implantationstechniken gefunden werden [886]. Im klinischen Alltag wird daher der einfacheren refluxiven Implantationstechnik der Vorzug gegeben.

Eine Studie von Studer et al. untersuchte eine antirefluxive Harnleiterimplantation mit einem antirefluxiven afferenten Ileumsegment und antirefluxiven Ureternippel beim orthotopen Harnblasenersatz [887]. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei folgenden Parametern gefunden werden: Infektionsrate des oberen Harntraktes, Kontinenzrate am Tag und in der Nacht sowie Anastomosenstrikturrate an der Implantationsstelle. Zu verzeichnen war ein marginaler, statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Auftreten von Dilatationen des oberen Harntraktes in der Gruppe der antirefluxiv implantierten Harnleiter. Eine weitere Studie konnte einen Unterschied zwischen refluxiv und antirefluxiv implantierten Harnleitern bei orthotopen Harnblasenersatz zeigen [888]. In der Gruppe der antirefluxiv implantierten Ureteren traten häufiger Strikturen an der Implantationsstelle mit konsekutiver Obstruktion des oberen Harntraktes auf. Hingegen zeigte sich in 83% der Fälle ein Reflux in der Gruppe der refluxiv implantierten Harnleiter und in 11% der antirefluxiv implantierten Ureteren (6/53). Jedoch konnte in dieser Studie über eine mögliche Minderung der Nierenfunktion in der Gruppe der antirefluxiv implantierten Ureteren keine direkte Aussage gemacht werden.

Hintergrund zu 8.3 und 8.4

Die präoperativen Informationen zur Stomaanlage sollten vom behandelnden Arzt und einer entsprechend weitergebildeten Pflegekraft (Stomatherapeuten/in, Pflegeexpert/in FgSKW) gegeben werden. Die Markierung des Stomas kann durch eine geschulte Pflegekraft/Stomatherapeuten/in erfolgen, die Verantwortung für die korrekte Stomamarkierung und damit auch korrekte Anlage des Stomas liegt aber beim Arzt [889]. Durch die präoperative Stomamarkierung und Einsatz von Stomatherapeuten konnte in einzelnen Studien eine Senkung der postoperativen Stoma-Komplikationsraten gezeigt werden [890], [891], [892], [893]. Des Weiteren konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass dieses Vorgehen die präoperative Stomaberatung, die postoperative Versorgung und Anleitung vereinfacht [889], [893], [894].

Die Markierung erfolgt nach der ärztlichen Aufklärung im Rahmen des präoperativen Gespräches unter Zuhilfenahme von Informationsmaterialien, Stomaprodukten (post-OP-Produkten und für den Alltag) und Ratgebern [893], [894], [895], [896]. Der Patient wird dabei auch über den erwarteten Verlauf nach Operation aufgeklärt und somit in den Genesungsprozess aktiv involviert [895].

Die Markierung erfolgt aufgrund der anatomischen Gegebenheiten und der vorgesehenen Harnableitung; beim Ileumconduit zum Beispiel im rechten Unterbauch. Für die Ureterocutaneostomie werden im Ober- und Unterbauch mögliche Positionen markiert, um anatomische Gegebenheiten, hier die Harnleiterlänge, zu berücksichtigen. Zur Refluxprophylaxe sollte die Position unterhalb des unteren Nierenpols durchgeführt werden. Sollte das Operationsvorgehen oder die Stomaposition noch nicht sicher festgelegt werden können (z.B. palliative Situation), wird empfohlen, mehrere mögliche Stomapositionen zu markieren [896].

Für eine optimale Lage und die angestrebte selbständige Versorgung des Urinstomas ist es erforderlich, dass die Stomaposition unter folgenden Kriterien angelegt wird [893], [896], [897]. Die Markierung auf der Bauchdecke wird mit einem desinfektionsmittelfesten Hautmarker durchgeführt und anschließend das Vorgehen dokumentiert (siehe Tabelle 44).

Tabelle 44: Präoperative Vorbereitung der Stomaanlage

Durchführung	Ergebnis
Im Liegen, Sitzen und Stehen, in gebeugter Haltung. Evtl. in Rotation oder unter besonderen Aspekten der persönlichen Gewohnheiten, möglicher Behinderung, Berufstätigkeit oder des Glaubens durchgeführt [889].	Bauchdeckenverhältnisse können besser eingeschätzt werden, Beruf, kulturelle Berdürfnisse usw. sind berücksichtigt.
Die Harnableitung sollte, wenn möglich, durch den M. rectus abdominis ausgeleitet werden.	Dies soll der Entstehung einer parastomalen Hernie vorbeugen [896].
Markierung sollte gut für den Patienten zu sehen sein. Bei adipösen Patienten kann sich die Harnableitung evtl. an der höchstmöglichen Stelle des Bauches (Bauchdeckenwölbung) befinden. Die Anatomie des Patienten ist zu berücksichtigen.	Sichere Selbstversorgung ist gewährleistet.
Geplante Schnittführung des Arztes wird beachtet.	Die Stomaversorgung kann nach OP außerhalb der OP-Wunde angebracht werden, (bzw. nach Abheilung kann der Rand der Stomaversorgung auch über der Narbe angebracht werden).
Bauchfalten werden beachtet, oder zur Orientierung bei OP eingezeichnet. Das Stoma ist fern von Bauchfalten, knöchernen Vorsprüngen (Darmbeinschaufeln, Rippenbögen), Nabel, Leiste und Genitalien und alten Narben oder Drainagestellen zu halten. Es sollten keine Hautveränderungen wie Warzen oder Muttermale im zukünftigen Versorgungsbereich sein.	Prophylaxe von Stomafehllagen und Versorgungsproblemen, z.B. durch Unterwanderung der Stomaversorgung mit Urin.

Durchführung	Ergebnis
Nicht im Bestrahlungsgebiet!	
Es wird idealerweise eine glatte Fläche von 10 x 10cm (mind. 5 x 5cm) im parastomalen falten- und narbenfreien Bereich eingehalten.	Möglichkeit der sicheren Anbringung der Stomaversorgung nach Operation und in der Selbstversorgung.
Der Patient wird einbezogen und ihm wird Zeit für seine Fragen gegeben. Kleidungsgewohnheiten werden beachtet (Rock- und Hosenbund beachten, damit dieser nicht über dem späteren Stoma liegt)	Es wird Sicherheit vermittelt/erreicht und das Vertrauen für die weitere Zusammenarbeit gelegt. Möglichkeit der sicheren Anbringung der Stomaversorgung.

Die postoperative Stomatherapie sollte sicherstellen, dass der Patient bzw. - sofern er selbst dazu nicht in der Lage ist - dessen Angehörige oder betreuende Personen, selbstständig die grundsätzliche Stomaversorgung durchführen können (Grundplattenwechsel, Stomabeutel leeren und wechseln). Ein notwendiger Zeitaufwand für die Anleitung ist einzuplanen [898]. Im Sinne des Versorgungs- und Entlassungsmanagements sind vor der Entlassung Versorgungsdefizite zu eruieren, und bei Bedarf mit dem behandelnden Arzt die weitere poststationäre Anleitung durch Pflegeexperten zu organisieren [899]. Bei Stoma- oder Haut-Komplikationen ist die ambulante Pflege über den Kostenträger zu beantragen und zu organisieren. Zur Entlassung ist weiter zu organisieren, dass die Versorgung mit Stomaartikeln gewährleistet ist und im Bedarfsfall bei Komplikationen oder Versorgungsproblemen der Zugang zu einem(r) Stomatherapeuten/in gewährleistet ist [899], [900].

8.2 Intrakorporale Harnableitung nach radikaler roboterassistierter Zystektomie

Kommentar

Die Literatur zur extrakorporalen oder intrakorporalen Harnableitung nach laparoskopischer oder roboterassistierter Zystektomie beschränkt sich auf wenige retrospektive, häufig monozentrische Untersuchungen, die sich nur selten auf größere Patientenzahlen stützen.

Hintergrund

Die Morbidität bzw. Komplikationsrate der offen chirurgischen Harnableitung ist unabhängig davon, ob die Zystekomie laparoskopisch-roboterassistiert oder offen durchgeführt wird. Zu diesem Ergebnis kommt eine Arbeit von Nazmy [901]. Hier wurden retrospektiv die Komplikationsrate und die Mortalität innerhalb von 90 Tagen nach roboterassistierter radikaler Zystektomie (RARC) mit offen- chirurgischer Harnableitung untersucht. Es zeigte sich bei 209 Patienten nach extrakorporaler Harnableitung mit Conduit, Indiana-Pouch und Neoblase eine 90-Tages-Morbidität von 77 %. Dabei hatte ein hoher Anteil der Patienten (72,5 %) einen präoperativen ASA-Score von ≥ 3, d. h. es handelte sich dabei um ein Kollektiv mit hoher vorbestehender Morbidität. 34 % dieser Patienten erlitten postoperativ eine Komplikation Grad III-V

nach der Clavien-Klassifikation, d. h. es war zumindest eine postoperative operative Intervention notwendig. Die häufigsten Komplikationen waren dabei blutungsassoziiert oder Infektionen und Darmmotilitätsstörungen. Auch eine retrospektive Serie mit 175 Patienten, die nach einer RARC eine offene Harnableitung mit Conduit (62 %), kontinentem Pouch (15 %) oder Neoblase (23 %) erhalten haben, zeigte Komplikationsraten, wie sie auch bei der offenen Zystektomie beschrieben sind [648]. Der Anteil von ASA ≥ 3 Patienten war hier 52 %. Die Gesamtkomplikationsrate nach 90 Tagen lag bei 45 %, wobei Infektionen und Darmmotilitätsstörung im Vordergrund standen. Auch bei der offen chirurgischen Konstruktion eines katheterisierbaren Pouches (Indiana-Pouch) nach RARC wurden in einer retrospektiven Untersuchung von 34 Patienten dem offenen Vorgehen vergleichbare funktionelle Ergebnisse und Komplikationsraten – gemessen an dem Clavien-System – beobachtet [902]. 91 % der Patienten erlitten innerhalb von 90 Tagen nach der Operation eine Komplikation, wobei nur 14 % dieser Komplikationen eine Intervention erforderlich machten (Clavien Grad III).

Erste Daten zu Ergebnissen der intrakorporalen Harnableitung (Conduit bzw. Neoblase) zeigten in einer retrospektiven Kohortenanalyse eine im Vergleich zur offenen Technik längere Operationszeit bei vergleichbaren funktionellen Ergebnissen und postoperativen Komplikationen [903]. Bei 12 Patienten mit intrakorporaler Harnableitung lag die Operationszeit signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (n=20) mit extrakorporaler Harnableitung (5,3 vs. 4,2 Stunden).

Die verlängerte Operationszeit ist auch in anderen Studien ein wesentlicher Punkt der intrakorporalen Harnableitung. In einem retrospektiven direkten Vergleich von laparoskopischer und offener/laparoskopisch assistierter Harnableitung mit Ileum Conduit oder Neoblase nach laparoskopischer Zystektomie zeigte sich eine signifikant längere Operationszeit für den rein laparoskopischen Eingriff (9,4 vs. 6,3 Stunden). Auch der Blutverlust lag in der laparoskopischen Gruppe höher (788 ml vs. 378 ml). Diese Unterschiede zeigten sich auch bei einer Stratifizierung nach der Art der Harnableitung. Die Komplikationsrate, die zu einer operativen Revision führte (Insuffizienz der Darm- oder Ureteranastomose), war in der intrakorporalen Gruppe höher (29 % vs. 11 %) [904].

Auch Guru et al. beschrieb in einer retrospektiven Kohortenanayse die verlängerte Operationszeit. Es wurden die perioperativen Daten von extrakorporal (n=13) und intrakorporal (n=13) angefertigten Ileum-Conduits bei Patienten nach RARC verglichen. Die Operationszeit (nur für die Harnableitung) für das intrakorporale Vorgehen war mit 159 Min länger als beim extrakorporalen Vorgehen (120 min). Der Blutverlust war vergleichbar, es ergab sich kein Unterschied bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer und der Komplikationsrate innerhalb von 3 Monaten [905].

Bezüglich der Operationszeit ist allerdings von Bedeutung, dass die intrakorporale Harnableitung einer signifikanten Lernkurve unterliegt. Azzouni et al. untersuchte retrospektiv die Serie der ersten 100 Patienten, die in einem Zentrum eine intrakorporale Conduitanlage erhalten haben. Dabei wurden vier einzelne Gruppen mit den jeweils aufeinanderfolgenden 25 Patienten getrennt untersucht. Bei diesen Gruppen sank die Operationszeit für die Harnableitung von 140 Min. in der ersten auf 103 Minuten bei der letzten Gruppe. Die Komplikationsrate innerhalb der ersten 90 Tage nach dem Eingriff war in den Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich, sie lag bei 15 % für die Clavien-Grade III-V [906]. In einer vergleichbaren Studie zur intrakorporalen Anlage einer Neoblase oder Conduit konnten diese Befunde bestätigt werden. Hier wurden 45 Patienten in drei konsekutiven Gruppen betrachtet. Dabei zeigte sich eine sinkende Operationszeit über diese drei Gruppen von 532 Min. auf 434 Min. für den

gesamten Eingriff. Außerdem wurde hier eine Verkürzung der Klinikaufenthaltsdauer von 12 auf 8 Tage beschrieben. Es gab aber keinen Unterschied in diesen Gruppen in den Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff [907].

Eine Analyse der funktionellen Langzeitergebnisse nach intrakorporaler Harnableitung mit Neoblase zeigte nach 12 Monaten Kontinenzraten, die denen offener Harnableitungen entspricht [908]. In dieser retrospektiven Erhebung bei 36 Patienten lag die Kontinenzrate tagsüber bei 97 % und in der Nacht bei 83 %. Auch eine Analyse der postoperativen Ergebnisse bei 70 Patienten nach intrakorporaler Anlage einer Neoblase ergab Kontinenzraten von 70 % - 90 %. Auch in dieser Serie zeigten sich - gemessen anhand der Clavien-Klassifikation - Komplikationsraten, die der offenen Harnableitung entsprechen (31 % Clavien III-V) [909].

In der derzeit größten retrospektiven Erhebung gingen im Rahmen einer Multicenterstudie die präoperativen und postoperativen Daten von 817 Patienten ein. Hier ergaben sich nach einer RARC mindestens 90 Tagen postoperativ keine Unterschiede bezüglich der Operationszeit und dem intraoperativen Blutverlust zwischen dem intrakorporalen und dem extrakorporalen Vorgehen. Die Transfusionsrate war dennoch signifikant niedriger in der intrakorporalen Gruppe (7 % vs. 16 %). Das ist die einzige Arbeit, die die stationäre Wiederaufnahmerate nach 30 und 90 Tagen untersucht hat. Sie war höher in der extrakorporalen Gruppe (15 % vs. 5 % bzw. 19 % vs. 12 %, p jeweils < 0.05) [910].

Die Lebensqualität von Patienten, die eine extrakorporale oder intrakorporale Harnableitung nach RARC erhalten hatten, war in einer retrospektiven Analyse von 82 Patienten vergleichbar. Sie wurde mit dem validierten Bladder Cancer Index (BCI) und dem EORTC Cancer Body Image Scale (BIS) ermittelt. Als zusätzliche Vergleichsgruppe wurden Patienten mit offener Zystektomie und Harnableitung herangezogen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den präoperativ und postoperativ erhobenen Scores [911].

9 Perioperative Systemtherapie

9.1 Perioperative Systemtherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Einleitung

Beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (T2-T4a N0 M0) verbessert die Einbeziehung einer perioperativen Systemtherapie in die primäre Therapie das Überleben des Patienten. Es gibt keine Studien, die eine neoadjuvante und adjuvante Therapie direkt verglichen haben oder gerade vergleichen.

Beim indireken Vergleich der Studien ist es wesentlich, die unterschiedlichen Randomisierungszeitpunkte zu berücksichtigen, zu denen Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder Komorbiditäten ausgeschlossen werden. Nach einer Zystektomie brauchen Patienten häufig etwas länger, ehe sie in Studien eingeschlossen werden können, um einen studiengeeigneten Allgemeinzustand zu erreichen, so dass mutmasslich mehr Patienten nach der Zystektomie als davor aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes nicht eingeschlossen werden können. Dieses Problem muss auch bei der Therapieplanung in einem interdisziplinären Konsens zumindest zwischen Urologen, internistischen Onkologen und Radiotherapeuten berücksichtigt werden.

9.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥T2) sollen über die Möglichkeiten, Chancen und Risiken einer neoadjuvanten und / oder adjuvanten Systemtherapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

9.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥T2) soll das Therapiekonzept multidisziplinär in einer Tumorkonferenz vor Therapiebeginn festgelegt werden.	
	Starker Konsens	

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei folgenden Patienten soll nach radikaler Zystektomie das weitere postoperative Therapiekonzept multidisziplinär in einer Tumorkonferenz festgelegt werden: • ≥pT3a und/oder pN+ und/oder R1 nach alleiniger radikaler Zystektomie, • ≥ypT2 und/oder ypN+ und/oder R1 nach radikaler Zystektomie mit vorangegangener Chemotherapie.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.1 bis 9.3

Die Entscheidung für eine perioperative Systemtherapie ist wesentlich von individuellen Patientenfaktoren (z.B. Allgemeinzustand, Komorbiditäten, klinischer Verlauf der Tumorerkrankung, etc.) sowie den Vortherapien abhängig. Dieses geschieht individuell für jeden Patienten in einem interdisziplinären Konsens zwischen Urologen, internistischen Onkologen und Radiotherapeuten unter Berücksichtigung des Pathologen, der Interpretation der Bildgebung durch den Radiologen und ggf. weiterer Einschätzungen der Bildgebung durch z.B. den Nuklearmediziner. Da jedes Fachgebiet einen speziellen Blick auf die Patientenproblematik entwickelt, ist die Einbeziehung aller beteiligten Disziplinen essentiell, auch wenn es hierfür keine randomisierten Studien mit hoher Evidenz gibt. Im Rahmen retrospektiver Arbeiten und nicht-randomisiserter prospektiver Studien bestätigt sich allerdings, dass Entscheidungen in einer Tumorkonferenz zu Veränderungen der spezifischen Diagnose (z.B. genauere Beschreibung des Tumorstadiums und der Therapie (patientenindividuellere Vorgehensweisen), aber auch die Überlebensrate positiv beeinflusen können [912]. In diesem Kontext konnte speziell für das Harnblasenkarzinom in einer deutschen Registerstudie gezeigt werden, dass bei Patienten, deren Therapieplanung ohne Beteiligung einer Tumorkonferenz erfolgt, eine höhere wahrscheinlichkeit aufweisen, keine perioperative Systemtherapie zu erhalten.

9.2 Prädiktive Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer perioperativen Systemtherapie

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **B**	Eine Bestimmung prädiktiver Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie sollte in der klinischen Routine nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence **2++**	[913], [914], [915], [916], [917], [918]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.4

Zum aktuellen Zeitpunkt können keine klinischen oder molekularen Marker identifiziert werden, die es im klinischen Alltag zuverlässig ermöglichen, diejenigen Patienten zu ermitteln, die von einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie profitieren. Ebenso stehen keine entsprechenden Marker zur Verfügung, die ein Versagen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie mit ausreichender Sicherheit vorhersagen.

Ursächlich hierfür ist die meist geringe Patientenzahl in den jeweiligen Studien, der überwiegend retrospektive Charakter der Studien, die fehlende Validierung der identifizierten Marker sowie die aktuell noch schwierige technische Durchführbarkeit der Analysen in der klinischen Routine. Verschiedene prädiktive Biomarker und Markerkonstellationen sind jedoch vielversprechend und sollten in künftigen Studien prospektiv überprüft werden.

Auch die EAU spricht keine Empfehlung hinsichtlich der Verwendung prädiktiver Marker für eine perioperative Systemtherapie in der klinischen Routine aus (EAU-Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress 2021). Weder für eine neoadjuvante noch für eine adjuvante Chemotherapie konnten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche prospektive Untersuchungen identifiziert werden, die den Nutzen einer Therapiesteuerung unter zu Hilfenahme solcher molekularer Marker hinreichend belegen konnten.

Eine gute Übersicht über den aktuellen wissenschaftlichen Stand zu Gewebe- und Blut-basierten Biomarkern geben drei systematische Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2021 [245], [919], [920].

Die erste Arbeit befasst sich mit der Bedeutung unterschiedlicher gewebebasierter Biomarker für die Prädiktion des Therapieansprechens einer neoadjuvanten Systemtherapie [919]. In diese Arbeit konnten 44, vorwiegend retrospektive Studien mit 3620 Patienten eingeschlossen werden. Eine Unterteilung der Studien erfolgte anhand ihrer jeweiligen Detektionsmethode. 23 der 44 Studien befassten sich mit immunhistochemischen Markern. 19/44 mit Genexpressionsanalysen, 2/44 mit next generation sequenzing (NGS) sowie 3/44 mit quantitativer PCR-Analytik. Bezogen auf eine neoadjuvante Chemotherapie fanden sich Hinweise für ein besseres Ansprechen mit den

unterschiedlichen Methoden für Marker der DNA Reparatur wie ERCC1, ERCC2, ATM, RB1, FANCC, ERBB2 sowie BRCA, des Zellzyklus sowie der Proliferation (p53, Ki67), wobei die Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien und den einzelnen Methoden durchaus variabel sind. Hinsichtlich der Unterteilung in molekulare Subtypen zeigt sich, dass luminale und basale Tumorsubtypen eher gut, claudin-armen und luminal-infiltrierten Tumorsubtypen eher schlechte ansprechen. Auch hier sind die Ergebnisse jedoch nicht eindeutig. Insgesamt kommen die Autoren zum Schluss, dass gewebebasierte Biomarker zur Prädiktion des Therapieansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie zwar weiter vielversprechend sind, aufgrund des Fehlens von prospektiven, gut konzipierten, groß angelegten Untersuchungen für den Routineeinsatz nicht empfohlen werden können.

In diesem Kontext befasst sich die zweite Übersichtsarbeit [245] mit der Bedeutung blutbasierter Biomarker für die Prädiktion des Therapieansprechens einer neoadjuvanten Chemotherapie. In der systematischen Literaturrecherche konnten 3 prospektive und 7 retrospektive Arbeiten mit insgesamt 966 Patienten eingeschlossen werden. Die eingeschlossenen Studien untersuchten ganz unterschiedliche Biomarker, wie etwa die Neutrophilen/Lymphoozyten-Ratio, die Plättchen/Lymphozyten-Ratio, die Häufigkeit unterschiedlicher Immunzellsubtypen, sowie die Konzentration aus anderen Entitäten bekannter Tumormarker. Die Ergebnisse hinsichtlich der prädiktiven Bedeutung der einzelnen Marker war auch hier heterogen, einzelne Korrelationen wie z. B. die einer Erhöhung von hCGß mit einem verbesserten Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Chemotherapie waren nicht validiert. Auch hier kommen die Autoren daher zum Schluss, dass diese Marker aktuell nicht in der klinischen Routine eingesetzt werden sollten.

De Kruijff und Mitautoren [920] haben sich mit der Bedeutung zirkulierender Tumorzellen (CTCs) und zirkulierender zellfreier DNA (cfDNA) in ihrer systematischen Übersichtsarbeit befasst. Dabei konnten 22 Studien mit 1554 Patienten (CTCs 13 Studien, cfDNA 9 Studien) identifizieren. Zusammengefasst zeigen die Autoren, dass das Vorhandensein von einer oder mehr CTCs ein robuster Marker für ein schlechtes rezidivfreies und Gesamtüberleben ist, was potentiell die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie triggern könnte. Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung von cfDNA werden unterschiedliche Ergebnisse berichtet. Die Autoren schlussfolgern, dass die bisherigen Studienergebnisse einzig hypothesengenerierend sind und noch keine Bedeutung im klinischen Alltag haben.

PD-L1-Status im Kontext der perioperativen Immuntherapie

Mit der Option einer adjuvanten Immuncheckpoint-Inhibitortherapie stellt sich aktuell erstmalig die Frage, ob es auch in diesem Kontext der perioperativen Immuntherapie prädiktive Faktoren gibt. Zur Beantwortung dieser Frage wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, die 2 randomisierte Phase III Studien einschließlich einer post-hoc-Analyse [921], [922], [923] sowie eine systematische Übersichtsarbeit [919] identifizieren konnte.

Prädiktive Marker bei der neoadjuvanten Immuntherapie

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine ausreichende Evidenz für den Einsatz einer neoadjuvanten Immuntherapie vor radikaler Zystektomie, auch wenn wie zuvor bereits beschrieben, hypothesengenerierende Untersuchungen vorliegen sowie entsprechende klinische Studien durchgeführt werden (siehe Kapitel ***). Entsprechend wenig Daten gibt es daher auch bezüglich möglicher Prädiktoren für das Ansprechen

einer neoadjuvanten Immuntherapie. Die wesentlichen Befunde werden aktuell, wie auch zur neoadjuvanten Chemotherapie, in der bereits vorgestellten Arbeit von Laukhtina et al. zusammengefasst [919]. Neben der PD-L1-Expression selbst werden aktuell die Tumor-Mutationslast (tumor mutational burden, TMB) sowie die molekularen Subtypen als prädiktive Faktoren untersucht.

Prädiktive Marker bei der adjuvanten Immuntherapie

Die beiden randomisierten Phase III Studien (CheckMate 274, IMVigor010) werden ausführlich im Kapitel 9.6 besprochen, daher wird hier nur nochmals auf die wesentlichen Befunde zur Frage der Prädiktion eines Therapieansprechens eingegangen [921], [922].

In der CheckMate-274 Studie wurde in einer explorativen Subgruppenanalyse das Therapieansprechen bei Patienten mit „negativer“ PD-L1-Expression (n=419) und „positiver“ PD-L1-Expression (n=280) untersucht. Gemessen wurde die PD-L1-Expression als prozentualer Anteil der PD-L1 positiven Tumorzellen an der Gesamtzahl der Tumorzellen (entspricht dem tumor proportion score [TPS]). Bei einer PD-L1-Expression in ≥ 1% der Tumorzellen wurde der Tumor als PD-L1-positiv angesehen.

Bei Patienten mit „negativer“ PD-L1-Expression betrug die nicht-stratifizierte DFS -Hazard-Ratio-Schätzung 0,82 (95% CI: 0,63 - 1,06), bei „positiven“ Patienten dagegen 0,56 (95% CI: 0,40 – 0,80). Dies könnte auf einen fehlenden Nutzen der adjuvanten Nivolumab-Therapie bei PD-L1-negativen Patienten hinweisen. Basierend auf dieser Subgruppenanalyse hat die EMA eine Zulassungseinschränkung beschlossen (Patienten müssen eine PD-L1-Expression von ≥ 1% der Tumorzellen aufweisen), während die FDA eine all-comer -Zulassung erteilt hat.

In der negativen IMvigor010-Studie [Bellmunt, J et al. 2021] dagegen hatte der PD-L1-Status keinen Einfluss auf das DFS. Die Patienten wurden hier entsprechend ihres IC scores in PD-L1-„negative“ (IC 0-1) und „positive“ (IC 2-3) Patienten eingeteilt. Allerdings zeigte sich in dieser Studie in einer post-hoc Analyse ein interessanter Befund bezüglich eines neuen blut-basierten Biomarkers. In der ebenfalls prospektiv erhobenen explorativen ctDNA-Analyse zeigte sich, dass ctDNA positive Patienten ein statistisch signifikant erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zu ctDNA negativen Patienten (Beobachtungsarm DFS HR 6,3 (95% CI 4,45–8,92); $p < 0,0001$) hatten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ctDNA positive Patienten durch Gabe von Atezolizumab ein statistisch signifikant verringertes Rezidivrisiko im Vergleich zur ctDNA positiven Beobachtungsgruppe hatten (HR 0,58 (95% CI 0,43–0,79); $p = 0,0024$; medianes DFS: 5,9 versus 4,4 Monate), während die Atezolizumab-Gabe bei ctDNA negativen Patienten keinen Vorteil aufwies. Aktuell werden diese Befunde in einer klinischen Phase-III-Studie validiert.

9.3 Neoadjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einem lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (T2-T4a N0 M0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, soll eine neoadjuvante cisplatin-basierte Kombinationstherapie angeboten werden.	
Level of Evidence **1+**	[924]	
	Starker Konsens	

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Eine neoadjuvante Chemotherapie soll 3-4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.	
Level of Evidence **1++**	[925]	
	Starker Konsens	

9.7	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence **1++**	Bei geeigneten Patienten kann eine Chemotherapie mit sechs Zyklen ddMVAC durchgeführt werden.	
	[926], [927], [928], [929]	
	Starker Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei der neoadjuvanten Chemotherapie soll alle 2 Zyklen ein bildgebendes Restaging erfolgen, um eine Progression auszuschließen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 9.5. bis 9.8.

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der neoadjuvanten Therapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU Leitlinie „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer“) aus dem Jahr 2023 [251]. Weiterhin wurde die für die Version V1.0 der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom durchgeführte systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Metaanalyse zur Beantwortung der Schlüsselfragen herangezogen[Leilinienprogramm Onkologie [930], [931].

Metaanalyse 2016

Im Rahmen der Leitlinienerstellung 2016 wurde zur Untersuchung der Schlüsselfragen zur neoadjuvanten Chemeotherapie eine systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Subgruppenanalyse durchgeführt [930], [931]. Da diese umfassende Untersuchung der Leitliniengruppe nicht als englische Volltextpublikation vorliegt und somit nicht in die EAU -Leitlinie einfließen konnte, sollen an dieser Stelle die Ergebnisse kurz zusammengefasst werden.

In dieser Analyse wurden Studien mit 3135 Patienten, die bis 2014 im Rahmen von insgesamt 12 auswertbaren Studien mit neoadjuvanten Therapien behandelt wurden, eingeschlossen [843], [932], [933], [444], [934], [935], [936], [937], [938], [939], [940], [941], [942], [943]. Zur Wirksamkeit lagen für die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „progressionsfreies Überleben“ bzw. „Rezidiv“ gepoolte Ergebnisse aus Meta-Analysen vor. Zu subgruppenspezifischen Unterschieden lagen Ergebnisse aus Interaktionstests vor. Zu tumorassoziierter Mortalität lagen nur Ergebnisse aus einer Studie vor und zur Toxizität wurden die Daten nur sehr unvollständig berichtet: Sie wurden daher deskriptiv abgehandelt.

Es zeigte sich, dass eine neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie vor Zystektomie zu einer relativen Reduktion der Gesamtmortalität von 14 % (95 % KI 2-25 %) während einer medianen Nachsorgezeit von 6,4 Jahren führte, d. h. von 1000 behandelten PatientInnen würden während dieser Zeit 54 (95 % KI 7-103) PatientInnen weniger versterben. Somit hätte jeder 18. Patient (number needed to treat (NNT) = 18) von der Behandlung in Bezug auf das Gesamtüberleben profitiert. Bezüglich des absoluten Progressionsrisikos konnte eine Verbesserung von 22 % (95 % KI 0,71-0,86) gezeigt werden, dies entspricht einer NNT von 13. Die Qualität der Evidenz nach GRADE (d. h. Vertrauen in die Studienergebnisse) wurde mit „moderat“ bewertet. Eine bevorzugte Kombination von Chemotherapeutika konnte nicht identifiziert werden, eine Behandlung mit 3-4 Zyklen war die übliche Behandlung in den Studien. Belastbare Daten konnten nur für Kombinationstherapien mit Cisplatin identifiziert werden, also nur für Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1,73 qmKO) und mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1).

Tabelle 45: Neoadjuvante Kombinationschemotherapie plus Zystektomie vs. alleinige Zystektomie

Endpunkt (Qualität der Evidenz nach GRADE)	Absoluter Effekt (95% CI) Kombinations-chemo vs. alleinige Zystektomie	Relativer Effekt (95% CI)	Anzahl der Patienten (Studien)
Gesamtüberleben (moderat)	541 pro 1000 (492 - 588) vs. 595 pro 1000	HR 0,86 (0,75 bis 0.98)	1508 (6 Studien)
Progressionsrisiko (moderat)	603 pro 1000 (550 - 620) vs 676 pro 1000	HR 0,78 (0,71 bis 0,86)	2629 (8 Studien)

Leitlinienadaptation

Die EAU empfiehlt die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit einem lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (T2 – T4a, N0, M0), die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind [251].

Die Empfehlungen der EAU Leitlinie basieren auf einer systematische Literaturrecherche, eine Bewertung der Evidenz erfolgte nach der GRADE Methodik [944]. Bei der systematischen Literaturrecherche konnten mehrere prospektiv randomisierte Phase III Studien [131], [938], [939], [941], [940], [945], [827], [946], [933], [934], [947], [935], [943], 4 Meta-Analysen [948], [949], [950], [951], 1 randomisierte Phase-III-Studie [939], 5 prospektive Phase II Studien [952], [953], [954], [937], [955] sowie mehrere retrospektive Arbeiten [956], [957], [958], [959], [960], [961], [962] identifiziert werden. Aufgrund der Heterogenität der randomisierten Phase III Studien und der damit verbundenen Schwierigkeit einer gepoolten Analyse leiten sich die Empfehlungen der EAU im Wesentlichen von den Metaanalysen ab. Zusammengefasst zeigten alle Metaanalysen einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt worden waren im Vergleich zur alleinigen Zystektomie [948], [949], [950], [951], wobei dieser Vorteil in der aktuellen Metaanalyse von 2016 mit einer absoluten Verbesserung des 5 Jahres-Überlebens von 8% beziffert wird [951]. Weiterhin konnte in den Metaanalysen gezeigt werden, dass ein Überlebensvorteil ausschließlich für die Patienten besteht, die mit einer cisplatin-basierten Kombinationstherapie behandelt wurden [948], [950]. Zusätzlich analysierte die EAU die Ergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie zum perioperativen Einsatz von 6 Zyklen eines dosisintensivierten MVAC-Regimes (dose-dense MVAC, ddMVAC) oder von 4 Zyklen Gemcitabin-Cisplatin (GC) (GETUG-VESPER-Studie) [926], [927], [925]. Diese Studie ist im weiteren Text (siehe ergänzende Literaturrecherche) näher erläutert.

Die EAU Leitlinie bezieht keine Stellung hinsichtlich eines bevorzugten Chemotherapieregimes. Betont wird auch hier, dass in der perioperativen Situation nur der Einsatz einer Cisplatin-basierten, bei Patienten mit grenzwertig eingeschränkter Nierenfunktion ggf. auch als split-dose, sinnvoll ist und Carboplatin kein adäquater Ersatz ist.

Darüber hinaus erläutert die EAU, dass GC in retrospektiven Serien und gepoolten Datenanalysen ähnliche pT0/pT1-Raten wie MVAC zeigen konnte [956], [957], [958], [959]. Dagegen zeigte dd-MVAC in zwei kleinen einarmigen Phase-II-eine hohe Rate pathologischer Komplettremissionen [952][Plimack, E. R. et al. 2017] [953]. Zusätzlich konnten randomisierten GETUG-VESPER-Studie sowie in eine große Querschnittsanalyse höhere down-staging-Raten und ein höheres pathologisches komplettes Ansprechen für dd-MVAC beobachtet werden [926], [927], [925], [960].

Die EAU Leitlinie spricht keine Empfehlungen hinsichtlich eines bevorzugten Cisplatin-basierten Chemotherapieregimes oder der Zahl der eingesetzten Chemotherapiezyklen aus. Lediglich die von der EAU-Leitliniengruppe identifizierte Evidenz wird, wie oben zusammengefasst, dargestellt.

Daher erfolgte zur Beantwortung der Schlüsselfragen nach den in der neoadjuvanten Chemotherapie einzusetzenden Substanzen sowie der Zyklenzahl für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 21.01.2024 ergänzend eine systematische Literaturrecherche. Hier konnten vier systematische Reviews und Metaanalysen [925], [963], [929], [964], eine randomisierte Phase II-Studie [965] sowie eine randomisierte Phase III-Studie [926], [927] als relevant identifiziert werden.

In Bezug auf den Einsatz konventioneller, nicht dosis-intensivierter Chemotherapieregime scheint die Wirksamkeit Cisplatin-basierter Kombinationstherapien vergleichbar zu sein. Aydh et al. [963] untersuchten die Wirksamkeit unterschiedlicher neoadjuvanten Chemotherapien (Cisplatin Monotherapie, Cisplatin/Doxorubicin, Gemcitabin/Cisplatin, Cisplatin/Methotrexat, Methotrexat/Cisplatin/Vinblastin, Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin) auf das Gesamtüberleben (OS) sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer alleinigen Zystektomie mithilfe einer Netzwerk-Metaanalyse [966]. Eingeschlossen wurden 15 kontrolliert randomisierte Studien (n= 4276 Patienten). Weder hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens noch der lokalen Kontrollrate im Vergleich zur alleinigen Zystektomie konnten die Autoren einen signifikanten Vorteil für eines der sechs untersuchten Chemotherapie-Regime feststellen. Insgesamt zeigte sich MVAC als das wirksamste Regime während eine alleinige Cisplatin-gabe sowie Cisplatin/Methotrexat am wenigsten wirksam waren.

Wu et al. [964] verglichen in ihrer Metaanalyse den Einfluss von Gemcitabin/Cisplatin und MVAC auf das Gesamtüberleben (OS) und die pathologische Komplettremissionsrate. Eingeschlossen wurden in diese Untersuchung 14 retrospektiv Arbeiten sowie 4 randomisierte kontrollierte Studien (insgesamt 3116 Patienten). Zusammenfassend konnten die Autoren keinen Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen in Bezug auf das Gesamtüberleben sowie die pathologische Komplettremissionsrate feststellen.

Einen Unterschied hinsichtlich des Tumoransprechens sowie des Gesamtüberlebens scheint es jedoch im Vergleich von Gemcitabin/Cisplatin mit dem akzelerierten (dosedense) MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin)-Schema (ddMVAC) zu geben. Dies scheint jedoch wesentlich durch die Dosis-Intensität bedingt zu sein. Liu et al. [929] verglichen in ihrer Arbeit eine neoadjuvante Chemotherapie mit

Gemcitabin/Cisplatin oder ddMVAC in Bezug auf die pathologische Komplettremissionsrate, das Gesamtüberleben sowie hinsichtlich auftretender Toxizitäten Für die Metaanalyse konnten 4 retrospektive Kohortenstudien sowie eine kontrolliert randomisierte Studien identifiziert werden (458 ddMVAC-Patienten [3-6 Zyklen] sowie 748 GC-Patienten [4 Zyklen]. Sowohl hinsichtlich der pathologischen Komplettremissionsrate in allen 5 Studien als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens in zwei Studien zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit ddMVAC. Ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Toxizitäten in zwei Studien konnte nicht festgestellt werden.

In der französischen Phase III-Studie (VESPER) wurde die perioperativen Gabe von 4 Zyklen Gemcitabin/Cisplatin mit 6 Zyklen ddMVAC verglichen [926], [927]. Während die Studie hinsichtlich des primären Endpunkts (PFS nach 3 Jahren bei allen Patienten) negativ war, zeigte eine Subgruppenanalyse der 437 neoadjuvant behandelten Patienten (218 dd-MVAC, 219 GC) sowohl eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (66 vs. 56 %, HR 0,70 [95 % KI, 0,51 – 0,096], p= 0,025) als auch des Gesamtüberlebens (HR 0,71 [95 % KI, 0,52 – 0,97], p= 0,032) zugunsten der dosisintensivierten Therapie. Auch ein Downstaging wurde häufiger beobachtet, die Rate an pathologischen Komplettremissionen war vergleichbar. Das Gesamtüberleben war abhängig von der kumulativen Cisplatin-Dosis, welche in der ddMVAC Gruppe bei Komplettierung aller 6 geplanten Zyklen deutlich höher lag als in der GC-Gruppe. Während 84 % der Patienten mit GC die geplanten Zyklen komplettieren konnten, war dies aufgrund von Toxizitäten nur bei 60 % der ddMVAC möglich. Vor dem Hintergrund, dass ein Großteil der Patienten in der Regelversorgung nicht mit dem eingeschlossenen Patientenkollektiv der VESPER-Studie (z. B. medianes Alter 63 Jahre, keine Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung, zwei Drittel ECOG 0) vergleichbar ist, bleibt abzuwarten, inwieweit ddMVAC in der Regelversorgung eingesetzt werden kann oder ob diese Therapie einem selektierten Patientenkollektiv vorbehalten bleibt.

GC und ddMVAC wurde weiterhin in einer randomisierten Phase 2 Studie (SWOG S1314) verglichen [928]. Eingeschlossenen Patienten wurden nach Randomisation mit 4 Zyklen GC (q3w, n=120) oder 4 Zyklen MVAC (q4w, n=117) behandelt. Primärer Endpunkt war die Bewertung des vordefinierten dichotomen behandlungsspezifischen COXEN-Scores (ein durch den Algorithmus COXEN [Coexpression Extrapolation] generiertes Genexpressionsmodell) als Prädiktor für eine pT0-Rate oder ≤ pT1 (Downstaging) bei der radikalen Zystektomie. Hinsichtlich dieses primären Endpunktes war die Studie negativ (keine behandlungsspezifische Prädiktion des Tumoransprechens durch den COXEN Score möglich). Bezogen auf die sekundären Endpunkte Gesamtüberleben (HR 0,87, 95 % KI 0,54–1,40; p = 0,57), Event-freies Überleben (HR 0,86, 95 % KI 0,59–1,26; p = 0,45) sowie hinsichtlich des Tumoransprechens (pT0-Raten: ddMVAC: 28 %, GC: 30- % [p=0,75]; ≤pT1-Rate: MVAC: 47 %, GC: 40 % [p= 0,27]) fand ebenfalls sich kein Unterschied zwischen GC und ddMVAC.

Speziell mit der Frage nach der Zahl der erforderlichen Therapiezyklen der neoadjuvanten Chemotherapie setzt sich die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Wang et al. [925] auseinander. In diese Untersuchung wurden 5 retrospektive Kohorten-Studien (n=2190 Patienten, 3 Studien: GC, 2 Studien: GC, MVAC, ddMVAC, andere) eingeschlossen. Ziel der Arbeit war ein umfassender Vergleich der Wirksamkeit zwischen drei und vier Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie gemessen an des Parametern Tumor-spezifisches und Gesamtüberleben sowie hinsichtlich des pathologischen Tumoransprechens. Sowohl die pathologische Ansprechrate (downstaging: RR=0,95, 95 % kI=0,81–1,11, p = 0,515, pathologische Komplettremission: RR=0,87, 95 % KI =0,69-1,11, p = 0,256) als auch das Gesamtüberleben (HR=1,18, 95 %

KI=0,83–1,69, p =0,345) war bei drei und vier Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie vergleichbar. Ein möglicher Unterschied fand sich lediglich hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens zugunsten der Applikation von 4 Therapiezyklen (HR: 1,31, 95 % KI =1,03–1,67, p = 0,029).

9.4 Adjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (pT3-pT4 und/oder pN1-3, cM0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, soll eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence **1++**	[930], [924]	
	Starker Konsens	

9.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad **A**	Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3-4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein. Eine adjuvante Chemotherapie soll 4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.	
Level of Evidence **1++**	[931]	
	Starker Konsens	

9.11	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Patienten mit einem invasiven Resttumor (≥ ypT2 ypN+), welche eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 9.9 bis 9.10

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der adjuvanten Therapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU-Leitlinie „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer) aus dem Jahr 2021 [924]. Zusätzlich wurde eine ergänzende Literaturrecherche für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 14.09.2021 sowie eine Update-Leitlinienrecherche für den Zeitraum 09/2021 – 01/2024 durchgeführt. Weiterhin wurde die für die Version V1.0 der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom durchgeführte systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Metaanalyse zur Beantwortung der Schlüsselfragen herangezogen [930], [967].

Metaanalyse 2016

Im Rahmen der Leitlinienerstellung 2016 wurde zur Untersuchung der Schlüsselfragen zur adjuvanten Chemotherapie eine systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Subgruppenanalyse durchgeführt [930]. Da diese umfassende Untersuchung der Leitliniengruppe nicht als englische Volltextpublikation vorliegt und somit nicht in die EAU einfließen konnte, sollen an dieser Stelle die Ergebnisse kurz zusammengefasst werden.

In dieser Analyse wurden Studien mit insgesamt 1229 Patienten, die bis 2014 im Rahmen von insgesamt 10 auswertbaren Studien mit adjuvanten Chemotherapien nach radikaler Zystektomie behandelt wurden, eingeschlossen. 9 dieser Studien wurden 2013 in eine Metaanalyse eingeschlossen [930], deren Daten reanalysiert wurden. Diese Ergebnisse wurden im Weiteren um eine 2014 erschienene Studien [930] ergänzt und erneut analysiert.

Es zeigte sich, dass eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie zu einer relativen Reduktion der Gesamtmortalität von 26% (95% CI 1-45%) während einer medianen Nachsorgezeit von 2,5 bis 5,75 Jahren führt, d. h. von 1000 PatienInnen würden während dieser Zeit 101 (95% CI 4-188) PatientInnen weniger versterben. Somit profitiert jeder 9. Patient (number needed to treat (NNT) = 9) von der Behandlung in Bezug auf das Gesamtüberleben. Die Qualität der Evidenz nach GRADE (d.h. Vertrauen in die Studienergebnisse) zur adjuvanten Therapie in Bezug auf die Gesamtmortalität wird mit „moderat“ bewertet. Es gibt keine bevorzugte Kombination von Chemotherapeutika und die Zahl der Zyklen ist nicht festgelegt. Wichtig ist hingegen eine Kombination mit Cisplatin, sodass für eine adjuvante Chemotherapie nur Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1,73 qmKO) und mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) infrage kommen.

Hintergrund 9.11.

Bezüglich der Frage, ob Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, wenn bereits eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt worden ist, liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Daten randomisiert prospektiver Studien, sondern lediglich aus retrospektiven Untersuchungen mit z. T. divergierenden Resultaten vor [968], [969]. Um eine zusammenfassende Analyse dieser retrospektiven Daten haben sich in jüngster Vergangenheit zwei systematische Übersichtsarbeiten inkl. Metaanalysen bemüht [970], [971].

In der Arbeit von Cai et al. [971] konnten 6 retrospektive Kohortenstudien mit insgesamt 4346 Patienten eingeschlossen werden. In alle Studien waren lediglich Patienten mit einem residuellen pT3/pT4 und/oder pN+ Befund nach neoadjuvanter Chemotherapie eingeschlossen worden. In der Arbeit von Krajewski et al. [970] konnten ebenfalls 6 retrospektive Kohortenstudien mit insgesamt 3096 Patienten eingeschlossen

werden. Auch hier waren in allen Studien lediglich Patienten mit einem residuellen pT3/pT4 und/oder pN+ Befund nach neoadjuvanter Chemotherapie eingeschlossen worden. In diese Untersuchung sind die gleichen Arbeiten wie in die o.g. Untersuchung von Cai et al. eingegangen. Für das Gesamtüberleben sowie das tumorspezifische Überleben zeigte sich in den Metaanalysen zwar ein Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie bei diesen Patienten, dass rezidivfreie Überleben wurde hingegen nicht beeinflusst. In der Studie von Krajewski et al. wurde außerdem eine Subgruppenanalyse der lymphonodal positiven Patienten durchgeführt. Für diese Patientengruppe konnte kein Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie gezeigt werden.

Zwar lassen diese Hypothesen-generierenden retrospektiven Untersuchungen bei ausgewählten Patienten, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie noch einen residuellen Tumorbefund aufweisen, einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des Tumor-spezifischen Überlebens vermuten. Allerdings ist ein solcher Vorteil weder durch prospektive Untersuchungen belegt noch ist es klar, welche Patienten genau für einen solchen Ansatz infrage kommen. Unklar ist insbesondere auch, wie die Gruppe der ypT2 pN0 Patienten zu betrachten ist. Vor dem Hintergrund positiver Daten mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad für den Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie in diesem Behandlungssetting kann eine adjuvante Chemotherapie nach vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie daher nicht empfohlen werden.

Tabelle 46: Adjuvante Chemotherapie plus Zystektomie vs. alleinige Zystektomie

Endpunkt (Qualität der Evidenz nach GRADE)	Absoluter Effekt (95% CI)	Relativer Effekt (95% CI)	Anzahl der Patienten (Studien)
Gesamtüberleben: alle Kombinationstherapien (moderat)	419 pro 1000 (332-516) vs. 520 pro 1000	HR 0.74 (0.55 bis 0.99)	854 (8 Studien)
Progressionsrisiko: alle Kombinationstherapien (moderat)	422 pro 1000 (318-539) vs. 581 pro 1000	HR 0.63 (0.44 bis 0.89)	731 (7 Studien)

Leitlinienadaptation

Die EAU empfiehlt die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten, die histologisch nach radikaler Zystektomie ein organüberschreitendes Wachstum (pT3, pT4) und/oder einen positiven Lymphknotenstatus (pN1-3) aufweisen, für eine platin-basierte Chemotherapie geeignet sind und keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben [924].

Die Empfehlungen der EAU Leitlinie basieren auf einer systematischen Literaturrecherche, eine Bewertung der Evidenz erfolgte nach der GRADE Methodik [944]. Bei der systematischen Literaturrecherche konnten mehrere prospektiv randomisierte Phase III Studien [574], [972], [973], [974], [975], [976], [977], [978], [979], 2 Meta-Analysen [980], [981] sowie mehrere retrospektive Arbeiten [982], [983][Berg, S et al. 2019] als relevant identifiziert werden.

Aufgrund der Heterogenität der randomisierten Phase III Studien und der damit verbundenen Schwierigkeit einer gepoolten Analyse leiten sich die Empfehlungen der EAU im Wesentlichen auch hier von den Metaanalysen ab. Dabei ist zu beachten, dass hier lediglich zwei Metaanalysen [980], [981] berücksichtigt werden, wobei die jüngere drei zusätzliche aktuelle prospektiv-randomisierte Studien enthält. In der Metaanalyse von 2005, in der sechs RCTs mit Daten von insgesamt 491 Patienten eingeschlossen wurden, konnte zunächst kein klarer Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie gegenüber einer alleinigen Zystektomie hinsichtlich des Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens festgestellt werden (472). In besagtem Update dieser Untersuchung aus dem Jahr 2014, in welchem Daten aus 3 weiteren RCTs inkludiert werden konnten (n=945 Patienten), konnte eine solcher Vorteil dagegen gezeigt werden. Die hazard ratio für das Gesamtüberleben betrugt 0,77 (95% CI: 0,59–0,99, p = 0.049), die hazard ratio für das krankheitsfreie Überleben zeigte ebenfalls einen Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie (HR 0,66 [95% CI: 0,45–0,91, p = 0,014] (473). Wichtig zu bemerken ist, dass in allen eingeschlossenen Studien Cisplatin-basierte Kombinationen (in einer Studie Cisplatin mono) eingesetzt wurde.

Auch die drei retrospektiven Untersuchungen, die in die Evidenzsynthese der EAU diskutiert werden (Quellen EAU 483, 485, 486), zeigen einen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des OS gegenüber einer Nachsorge bzw. einer palliativen Chemotherapie im Rezidivfall. In diese Untersuchungen wurden ausschließlich Patienten mit pT3/4 und/oder pN+ Blasenkarzinom eingeschlossen.

Während sich in der Metaanalyse sowie in den drei retrospektiven Untersuchungen sowohl ein OS- als auch ein DFS-Vorteil insbesondere bei Patienten mit einer lokalen lymphonodalen Metastasierung zeigen ließ, gelang dies in einer 2015 veröffentlichten prospektive-randomisierten Studie (EORTC 30994) nur in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben. Ein Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie verglichen mit einer palliativen Chemotherapie im Rezidivfall konnte hier ebenso wenig gezeigt werden wie eine Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie bei lymphonodal metastasierten Patienten [845].

Die EAU-Leitlinie empfiehlt eine Cisplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie, bezieht aber keine Stellung hinsichtlich eines bevorzugten Chemotherapieregimes [924].

Insgesamt beurteilt die EAU die vorhandene Evidenz kritisch („From the currently available evidence it is still unclear whether immediate adjuvant chemotherapy or chemotherapy at the time of relapse is superior, or if the two approaches are equivalent with respect to the endpoint of OS.“) und empfiehlt daher, Patienten über die eingeschränkte Datenlage aufzuklären und bei geeigneten Patienten bevorzugt eine neoadjuvante Chemotherapie einzusetzen.

Ergänzende systematische Literaturrecherche

Für den Zeitraum vom 01.01. bis zum 14.09.2021 wurde ergänzend eine systematische Literaturrecherche zur Beantwortung der Schlüsselfragen durchgeführt. Hier konntenur eine Arbeit für die Beantwortung der Schlüsselfrage als relevant identifiziert werden [984].

In der retrospektiven Arbeit von Zamboni et al. [Zamboni, S et al. 2021] wurde in einem multizentrischen Datensatz untersucht, inwieweit der histologische Subtyp eines Harnblasenkarzinoms einen Einfluss auf die Wirksamkeit einer adjuvanten

Chemotherapie hat. Bei insgesamt 723 eingeschlossenen Patienten, die abhängig vom histologischen Subtyp in Gruppen eingeteilt wurden, zeigte sich bei beiden untersuchten Endpunkten (Rezidivrisiko und tumor-spezifisches Überleben) nur bei plasmoacytoiden urothelialen Karzinomen ein Vorteil in Bezug auf das Rezidivrisiko. Insgesamt ist diese Arbeit aufgrund ihres retrospektiven Designs und des damit verbundenen Bias-Riskos lediglich als Hypothesen-generierend anzusehen.

9.5 Neoadjuvante Immuntherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.12	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Der Stellenwert einer neoadjuvanten Immuntherapie (Mono- und Kombinationstherapie) ist beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom aufgrund fehlender Ergebnisse randomisierter Studien unklar.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.12

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der perioperativen Immuntherapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU Guideline „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer) aus dem Jahr 2021 [924]. Zusätzlich wurde eine ergänzende Literaturrecherche für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 14.09.2021 durchgeführt. Außerdem gab es eine Update-Leitlinien-Recherche für den Zeitraum 09/2021 und 01/2024.

Daten für den Einsatz einer neoadjuvanten Immuntherapie liegen aus mehreren Phase-II Studien vor. Zu nennen sind hier insbesondere die ABACUS-Studie sowie die PURE-01 Studie [985], [986], [987], [988]. In der einarmigen ABACUS-Studie wurden 95 Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom, die nicht für einen Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren oder diese ablehnten, mit zwei Zyklen Atezolizumab vor einer radikalen Zystektomie behandelt. Primärer Endpunkt war die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR). Die Ergebnisse ergaben eine pCR-Rate von 31 % (95 % Konfidenzintervall: 21-41 %) [989], [985], [986]. In der einarmigen PURE-01-Studie wurden 55 Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom unabhängig von ihrer Cisplatin-Eignung, mit drei Zyklen Atezolizumab vor einer radikalen Zystektomie behandelt. Bei Patienten mit einem bildgebenden Nicht-Ansprechen war die Gabe von 3 Zyklen ddMVAC erlaubt. Primärer Endpunkt war auch hier die pCR-Rate. Es zeigte sich eine pCR-Rate von 42 % (95 % Konfidenzintervall: 28-47 %) [987], [988]. Eine weitere Studie (NABUCCO, NCT03387761, Phase I, Daten teilweise nach Abschluss der Literaturrecherche publiziert) wurde der Einsatz einer kombinierten Immuntherapie aus Ipilimumab und Nivolumab bei 54 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder primär lymphogen metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase oder des oberen Harntrakts (cT3-4a cN0 cM0 oder cT1-4a cN+ cM0) untersucht. Die Patienten wurden in 2 Kohorten aufgeteilt. In der Kohorte 1 wurde Ipilimumab an Tag 1 und 22 in einer Dosis von 3 mg/kg, Nivolumab an Tag 22 mit 1 mg/kg sowie an Tag 43 mit 3 mg/kg verabreicht. Primärer Endpunkt war die Rate an Patienten, bei denen innerhalb von 9-12 Wochen nach Beginn der Systemtherapie die radikale Resektion erfolgte. Dieser wurde bei 96% der Patienten (95%KI: 79-100)

erreicht. Als sekundärer Endpunkt wurde die Rate an pathologischen Komplettremissionen ausgewertet, diese betrug 46 % (95%-KI: 26-67) [990]. In der Kohorte 2 wurden 30 Patienten im Verhältnis 1:1 in 2 Arme randomisiert. Beide Arme erhielten an Tag 1 und 22 Nivolumab und Ipilimumab, in Arm A wurde Ipilimumab mit 3 mg/kg und Nivolumab mit 1 mg/kg, in Arm B wurde Ipilimumab mit 1 mg/kg und Nivolumab mit 3 mg/kg verabreicht. An Tag 43 erhielten die Patienten in beiden Armen Nivolumab mit 3 mg/kg. Die radikale Resektion erfolgte 9-12 Wochen nach Beginn der Systemtherapie. Die Rate an pathologischen Komplettremissionen betrug in Arm A 43% (n=6) und in Arm B 7% (n=1). Der Anteil an partiellen Remissionen zu einem nicht muskelinvasiven Tumorstadium (< ypT1) betrug in Arm A 57% (n=8) sowie in Arm B 29% (n=4) [991].

In den vorgestellten Studien wurden, bei jeweils kleiner Fallzahl, pathologische Remissionsdaten beobachtet, die durchaus mit den Ergebnissen einer neoadjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie vergleichbar sind. Sollten sich diese Daten in weiteren grösseren Phase-II bzw. Phase-III Studien bestätigen, wäre der Einsatz einer neoadjuvanten Immuntherapie eine Option für Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Da bisher keine Zulassung für eine neoadjuvante Immuntherapie vorliegt, muss eine Kostenübernahme bei den Krankenkassen angefragt werden.

In der systematischen Literaturrecherche konnte zusätzlich eine weitere Phase II Studie identifiziert werden, bei dem der Einsatz einer Immuntherapie (Atezolizumab) kombiniert mit einer platinbasierten Chemotherapie (Gemcitabin/Cisplatin) untersucht wurde [992]. In diese Studie wurden 39 Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom eingeschlossen, primärer Endpunkt war das pathologische downstaging (

Tabelle 47: Phase-II-Studien zum neoadjuvanten kombinierten Einsatz der Immun- und Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom

Studie	n	Therapie	Endpunkte	Ergebnis
NCT02989584	39	4 x Gemcitabin/Cisplatin + 6 x Atezolizumab 1200 mg (q3w) vor radikaler Zystektomie	**< ypT2 ypN0-Rate** Subgruppe ypt0 ypN0	69% (95%-KI: keine Angabe) 38% (95%-KI: keine Angabe)
NCT03294304 BLASST-1	41	4 x Gemcitabin/Cisplatin + 4 x Nivolumab 360 mg (q3w) vor radikaler Zystektomie	**<= ypT1 ypN0-Rate** Subgruppe ypT0/Tis ypN0	66% (95%-KI: keine Angabe) 49% (95%-KI: keine Angabe)
NCT03674424 AURA Kohorte 1	110	4 x Methotrexat/Vinblastin/Doxorubicin/Cisplatin (q2w) + Avelumab 10 mg/kg (q2w) vor	**ypT0/Tis ypN0-Rate**	Rekrutierung geschlossen

Studie	n	Therapie	Endpunkte	Ergebnis
		radikaler Zystektomie versus 4 x Gemcitabin/Cisplatin + Avelumab 10 mg/kg (q2w) vor radikaler Zystektomie		
NCT03674424 AURA Kohorte 1	56	4 x Gemcitabin/Paclitaxel (q3w) + Avelumab 10 mg/kg (q2w) vor radikaler Zystektomie versus 4 x Avelumab 10 mg/kg (q2w)	**ypT0/Tis ypN0-Rate**	18% (95%-KI: 6-37) 46 % (95%-KI: 19-56)
NCT03406650 SAKK 06/17	61	4 x Gemcitabin/Cisplatin +Durvalumab 1500 mg (q3w) vor radikaler Resektion plus Adjuvanz 10 x Durvalumab 1500 mg (q4w)	**EFS nach 2 Jahren** ypT0 ypN0-Rate <=ypT1 ypN0-Rate	76.1% (95%-KI: 62.3-85.3) 34% (95%-KI: 21.5-48.3) 60.4R (95%-KI: 46.0-73.5)
95%-KI: 95%-Konfidenzinterfall; EFS Ereignisfreies Überleben; Primärer Endpunkt **fett** markiert				

9.6 Adjuvante Immuntherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression ≥ 1% (TPS) aufweisen und - wenn bei Patienten mit neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 vorliegt oder - wenn bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und diese Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind.	
Level of Evidence **1-**	[921]	
	Starker Konsens	

9.14	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom sollte nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression ≥ 1% (TPS) aufweisen, ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Blasentumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und trotz Eignung eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie abgelehnt wird	
	Konsens	

Hintergrund zu 9.13 bis 9.14

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der perioperativen Immuntherapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU Guideline „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer) aus dem Jahr 2021 [924]. Zusätzlich wurde eine ergänzende Literaturrecherche für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 14.09.2021 durchgeführt. Außerdem gab es eine Update-Leitlinien-Recherche für den Zeitraum 09/2021 und 01/2024.

Mit der Frage nach der Bedeutung einer adjuvanten Immuntherapie nach radikaler Zystektomie liegen aktuell Daten zweier randomisierter Phase-III Studien (CheckMate 274, IMVigor010) vor.

In der randomisierten Phase-III Studie CheckMate 274 [921] wurden 709 Patienten eingeschlossen. Es wurden 2 unterschiedliche Patientengruppen untersucht: In der

ersten Gruppe wurden Blasentumorpatienten eingeschlossen, die keine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Die Patienten hatten entweder keine Cisplatin-Eignung oder eine neoadjuvante Chemotherapie wurde von den Patienten abgelehnt. Nach Zystektomie zeigte sich ein postoperatives Tumorstadium mit pT3-pT4a und/oder pN+. Die zweite Patientengruppe hatte eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten, allerdings zeigte das postoperative Tumorstadium nach radikaler Zystektomie weiterhin einen residuellen Tumorbefund mit ypT2-ypT4a und/oder ypN+ aufweisen. Nach einer 1:1 Randomisierung wurden 353 Patienten mit Nivolumab (240 mg, 14-tägige Gabe, bis zu 1 Jahr) behandelt und 356 Patienten erhielten eine Placeboinfusion. Die beiden primären Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben bei allen Patienten, die randomisiert wurden (intention-to-treat-Population, ITT), und bei den Patienten mit einer PD-L1-Expression im Tumor von TPS 1 % oder mehr. Hinsichtlich der klinischen Charakteristika waren beide Gruppen ausgeglichen, der Anteil der Patienten mit Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes betrug in beiden Kohorten jeweils 21 %. Jeweils 40 % der Patienten wiesen eine PD-L1-Expression im Tumor ≧1 % auf. Insgesamt hatten 43,1 % und 43,5 % der Patienten eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeit von 20,9 (0,1 – 48,3) Monaten zeigte sich in der ITT-Population ein signifikanter Vorteil für die Gabe von Nivolumab. Verglichen mit der Placebo-Gruppe wurde das krankheitsfreie Überleben um 10 Monate verlängert (Nivolumab: 20,8 [95 % KI, 16,5 - 27,6] Monate, Plazebo: 10,8 [95 % KI 8,3 – 13,9] Monate, HR 0,7 [98,72 % KI 0,57-0,86], P<0,001). Bei den Patienten mit einer PD-L1-Expression im Tumor ≧1 % zeigte sich dieser Vorteil ebenfalls (HR 0,55 [98,72 % KI, 0,35 to 0,85], P<0,001), das mediane krankheitsfreie Überleben für die Nivolumab-Gruppe ist hier noch nicht erreicht. Somit hat die Studie Ihren primären Endpunkt erreicht. Allerdings fehlen noch Daten zum Gesamtüberleben. Bei fehlendem Nachweis eines Überlebensvorteils mit einer adjuvanten Nivolumab Therapie, muss dann eine ausführliche Diskussion mit dem Patienten zur individuellen Entscheidung erfolgen.

Therapiebezogenen Nebenwirkungen ≧ CTCAE Grad 3 wurden bei 17,9 % in der Nivolumab und 7,2 % in der Plazebo-Gruppe beobachtet, therapiebedingte Todesfälle traten bei 2 Patienten (Darmperforation, Pneumonitis) in der Nivolumab-Gruppe auf. In Bezug auf die Lebensqualität, die mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erfasst wurde, fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung der Lebensqualität.

In einer explorativen Subgruppenanalyse bei Patienten mit einer negativen PD-L1-Expression (n=414), definiert als TPS von <1 % auf den Tumorzellen, betrug die nicht-stratifizierte DFS-Hazard-Ratio-Schätzung 0,83 (95 % KI, 0,64 - 1,08). Dies könnte einen fehlenden Nutzen einer adjuvanten Nivolumab-Therapie bei dieser Patientengruppe hinweisen. Basierend auf dieser Subgruppenanalyse hat die EMA eine Zulassungseinschränkung beschlossen: Es dürfen nur Patienten mit einer positiven PD-L1-Expression von ≥ TPS 1 % eine adjuvante Nivolumab-Therapie erhalten. Hingegen hat die FDA eine Zulassung für alle Blasentumorpatienten unabhängig vom PDL1 Status erteilt.

Wichtig zu bemerken ist weiterhin, dass insbesondere Patienten, bei denen eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie durchgeführt worden ist, von einer adjuvanten Nivolumab-Gabe zu profitieren scheinen. Während für diese Patienten das Risiko eines Rezidivs und/oder Tod signifikant verringert (-48%) werden konnte (HR 0,52 [95 % KI 0,38-0,71]), war dies bei Patienten ohne vorangegangene neoadjuvante Chemotherapie nicht der Fall (HR 0,92 [95 % KI 0,69-1,21]). Daher sollte bei Cisplatin-geeigneten Patienten trotz der Möglichkeit einer adjuvanten Immuntherapie, wenn

immer möglich, eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie durchgeführt werden. Auch bietet diese Studie keine Grundlage dafür, bei Patienten die Cisplatin-geeignet sind, bei denen, aus welchen Gründen auch immer, keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt worden ist und die nach radikaler Zystektomie einen pT3-pT4a und oder pN+ Befund aufweisen, auf eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie zugunsten einer adjuvanten Immuntherapie zu verzichten.

Dieser Einschränkung trägt auch die Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG-Verfahrens des Gemeinsamen Bundesausschuss Rechnung. In seinem Beschluss vom 20. Oktober 2022 [441233 et al. 2022] (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf) erläutert der G-BA, dass bei der Bewertung des Zusatznutzens einer adjuvanten Nivolumab-Therapie in Bezug zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zwischen zwei Patientengruppen unterschieden werden muss. Bei „Erwachsene [...], die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind“, ist die ZVT eine platin-basierte Chemotherapie. Da eine solche im Vergleichsarm der CheckMate-274 nicht eingesetzt wurde, ist nach Ansicht des G-BA kein Zusatznutzen für die adjuvante Nivolumab-Gabe belegt. Bei „Erwachsene [...], die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben“ ist die ZVT ein beobachtendes Abwarten entsprechend dem Vergleichsarm der CheckMate-274-Studie. Hier sieht der G-BA Anhaltspunkte für einen „nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen“.

In der randomisierten Phase-III Studie IMVigor010 [993] wurden 809 Patienten eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren mit denen der CheckMate-214-Studie vergleichbar. Patienten, die keine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten (Cisplatin-ungeeignete Patienten, Ablehnung einer perioperativen Chemotherapie) mussten nach Zystektomie einen residuellen Tumorbefund im pathologischen Stadium pT3-pT4a oder pN+ aufweisen. Patienten, bei denen eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erfolgt war, mussten einen residuellen Tumorbefund im pathologsichen Stadium ypT2-ypT4a oder ypN+ aufweisen. Nach einer 1:1 Randomisierung wurden 406 Patienten mit Atezolizumab (1200 mg, dreiwöchentliche Gabe, 16 Zyklen oder bis zu 1 Jahr) behandelt, 403 Patienten erhielten keine Therapie und wurden entsprechend dem Nachsorgeschema beobachtet. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der intention-to-treat-Population. Hinsichtlich der klinischen Charakteristika waren beide Gruppen ausgeglichen, der Anteil der Patienten mit Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes betrug in beiden Kohorten jeweils 7 % und 6 %. Insgesamt hatten 48 % und 47 % der Patienten eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,9 (IQR 13,2-29,8) Monaten zeigte sich in der ITT-Population lediglich ein numerischer, nicht aber ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gabe von Atezolizumab verglichen mit der Kontroll-Gruppe (Atezolizumab: 19,4 (95 % KI 15,9–24,8) Monate, Kontrollgruppe: 16,6 (95 % KI 11.2–24.8) Monate, HR: 0,89 [95 % KI 0,74–1,08]; p=0,24). Der primäre Endpunkt DFS wurde nicht erreicht und die Studie ist damit negativ. Bezüglich weiterer sekundärer Endpunkte wurde sowohl das Gesamtüberleben als auch das Überleben zu verschiedenen vordefinierten Zeitpunkten (nach 12 und 18 Monaten) untersucht. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) waren in der Atezolizumab-Gruppe häufiger (Atezolizumab: 122/390 (31%), Kontrollgruppe: 71/397 (18%)), Therapie-bezogene SAEs wurden ausschließlich in der Atezolizumab-Gruppe (11% vs. <1%) beobachtet. Ein Patient in der Atezolizumab-Gruppe starb aufgrund eines therapiebedingten ARDS.

9.7 Perioperative Radiotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.15	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence **2a**	Der Stellenwert einer perioperativen Radiotherapie bei einem operativ behandelbaren, lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht belegt und wird in Studien untersucht.	
	[994], [995]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.15

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der neoadjuvanten Therapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU-Leitlinie „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer“) aus dem Jahr 2021 [924]. Zusätzlich wurde eine ergänzende Literaturrecherche für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 14.09.2021 durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sich die Evidenzlage insbesondere zur adjuvanten Radiotherapie im Vergleich zu vorherigen Leitlinienversion geändert hat und die Empfehlungen somit angepasst werden musste.

Neoadjuvante Radiotherapie

Die systematische Literaturrecherche der EAU konnte bezüglich der Frage nach einer neoadjuvanten Radiotherapie sechs randomisierte Studien [996], [997], [998], [999], [1000], [1001] sowie eine Metaanalyse, die die älteren 5 Studien zusammenfasst [1002] als relevant identifizieren. In der Metaanalyse zeigte sich zwar ein Unterschied im 5-Jahresüberleben (OR: 0,71, 95% CI: 0,48–1,06) zugunsten einer neoadjuvanten Radiotherapie. Allerdings muss dabei berücksichtig werden, dass dieser Unterschied wesentlich durch die größte der randomisierten Studien beeinflusst ist, die aus mehreren Gründen einen inhärenten Bias birgt. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten wurde eine begleitende Chemotherapie durchgeführt, mehr als die Hälfte der ursprünglichen Patienten wurde von der Effektivitätsanalyse ausgeschlossen, da sie nicht protokollkonform behandelt werden konnten. Wird diese Studie aus der Metaanalyse ausgeschlossen, zeigt sich kein Vorteil für eine neoadjuvante Radiotherapie mehr (OR: 0.94 (95% CI: 0.57–1.55)). Auch die Ergebnisse der neuere Studie [1001] tragen nicht zu einer Verbesserung der Evidenzlage bei. Zum einen wurden in dieser Arbeit Patienten verglichen, die entweder einer neoadjuvanten oder einer adjuvanten Radiotherapie zugeführt wurden, zum anderen waren die Hälfte der Patienten an einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase erkrankt, ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen fand sich für keinen der relevanten Endpunkte. Konsistent über die meisten Studien hinweg scheint lediglich zu sein, dass durch eine präoperative Radiotherapie ein down-staging erreicht werden kann [996], [999], [1000], [1001].

Die ergänzende eigene Literaturrecherche konnte eine für die Fragestellung relevante Publikation identifizieren [1003]. In der retrospektiven Multicenter Studie wurden von 5517 eingeschlossenen Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

195 mit einer neoadjuvante Radiotherapie behandelt. Untersucht wurde die Häufigkeit eines vollständige pathologische Downstagings (≤(y)pT1N0) und das OS bei Patienten mit cT2 versus cT3-4aN0M0 Urothelkarzinom der Harnblase nach radikaler Zystektomie mit oder ohne neoadjuvante Chemo- oder Strahlentherapie. Ein Einfluss der neoadjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.

Adjuvante Radiotherapie

Bezüglich der Fragestellung nach einer adjuvanten Radiotherapie konnte die EAU Leitliniengruppe eine aktuellere Phase II Studie [994] sowie eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit [995] als relevant identifizieren.

In der Phase II Studie von Zaghloul und Mitarbeitern wurden Patienten mit mindestens einem Risikobefund (≥ pT3b, grade 3, oder pN+) nach radikaler Zystektomie eingeschlossen. Nach Ranndomisation wurden 75 Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie (Gemcitabin/Cisplatin, q4w) und einer adjuvanten Radiotherapie (2x1,5 Gy/Tag, 3 Wochen, max. 45Gy) behandelt, 45 Patienten alleine mit einer adjuvanten Chemotherapie. 53% der Patienten waren an einem Urothelkarzinom, die übrigen an einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase erkrankt. Für die lokale Tumorkontrolle gemessen am lokales rezidivfreies Überleben nach 2 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Radiotherapie (96% vs. 69% [HR, 0,08; 95% CI, 0,02-0,39; P < .01]). Auch in Bezug auf das tumorspezifische sowie das Gesamtüberleben scheint die Radiotherapie im Vorteil zu sein, allerdings waren die Unterschiede im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie nicht signifikant (DFS: HR, 0,53; 95% CI, 0,27-1,06; P = 0,07; OS: HR, 0,61; 95% CI, 0,33-1,11; P = 0,11). Nur wenige Patienten (7%) waren von relevanten (CTCAE ≧ Grad 3) gastrointestinalen Toxizitäten betroffen. Die systematische Übersichtsarbeit konnte 14 Studien zur adjuvanten Radiotherapie bei Harnblasenkarzinompatienten identifizieren. Für eine Metaanalyse war die Datengrundlage der identifizierten Studien zu heterogen. Die Autoren kommen zum Schluss, dass für eine klare Empfehlung in jedem Fall weitere prospektive Studie erforderlich sind, dass bei ausgewählten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor eine adjuvante Radiotherapie wahrscheinlich sinnvoll ist.

In der eigenen ergänzenden Literaturrecherche konnten weiterhin zwei retrospektive Untersuchungen der National Cancer Data Base identifiziert werden [1004], [1005], die die Empfehlung der EAU zu einer möglichen Radiotherapie bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko unterstützen. In der Arbeit von Bateni et al. wurden Patienten mit und ohne adjuvante Radiotherapie verglichen, die nach einer radikalen Zystektomie ungünstige pathologische Risikofaktoren aufwiesen (pT3/pT4 und/oder positive Schnittränder). Während sich im Gesamtüberleben insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zeigte, profitierten Patienten mit positiven Schnitträndern hinsichtlich de Gesamtüberlebens von einer adjuvanten Radiotherapie (Hazard ratio 0.73; p=0,047). Eine Analyse potentieller Nebenwirkungen einer adjuvanten Radiotherapie wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Fischer-Valuck et al. untersuchten ein vergleichbares Patientenkollektiv. Zusätzlich zum direkten Vergleich der gesamten Patientenkohorten mit und ohne adjuvante Radiotherapie (kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens) wurde in dieser Arbeit ein Vergleich nach propensity-score matching der beiden Patientengruppen durchgeführt. Hier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten einer adjuvanten Radiotherapie (medianes OS 19,8 Monate (95% CI, 18,0-21,6) vs. 16,9 Monaten (95% CI, 15,6-18,1, p = 0,030). Insbesondere In Urothelkarzinom-Patienten mit einem pT4-Befund,

pN+-Befund und/oder positiven Schnitträndern profitierten hinsichtlich des Gesamtüberlebens von einer adjuvanten Radiotherapie. Auch in dieser Arbeit wurde keine Analyse potentieller Nebenwirkungen der adjuvanten Radiotherapie durchgeführt.

10 Palliative Systemtherapie (aktuell in Überarbeitung)

10.1 Prognostische und prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Erstlinien- und Zweitlinientherapie bei Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

10.1.1 Prognostische Faktoren in der Erst- und Zweitlinientherapie

10.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence **1+**	Performance Status und viszerale Metastasen (Lunge, Leber, Knochen) sind unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben nach einer Erstlinienchemotherapie.	
	[4], [1006], [1007]	
	Starker Konsens	

10.2	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2019
EK	ECOG Performance Status, Lebermetastasen, Hämoglobinwert und die Zeit bis zum Tumorprogress nach Erstlinienchemotherapie sind vor Durchführung einer Zweitlinienchemotherapie unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben.	
	Starker Konsens	

10.1.2 Prädiktive Faktoren in der Erst- und Zweitlinientherapie

10.3	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2019
Level of Evidence **2-**	Es existiert für den klinischen Alltag kein verlässlicher prädiktiver Biomarker zur Vorhersage eines Therapieerfolgs einer Chemo- bzw. Immuntherapie beim metastasierten Urothelkarzinom in der Erst- oder Zweitlinie.	
	[123]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 10.1

Die Standard-Erstlinienchemotherapie des metastasierten oder fortgeschrittenen Urothelkarzinoms (UC) ist eine cisplatinbasierte Kombinationstherapie bestehend entweder aus Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC) oder Gemcitabin und Cisplatin (GC) (siehe Kapitel 10.2.1) auf dem Boden von randomisierten

Phase-III-Studien [845], [1006], [1008], [1009], [1010], [1011]. Mit diesen Kombinationen kann ein medianes Gesamtüberleben zwischen 12-16 Monaten erreicht werden. Ein Langzeitüberleben bzw. eine dauerhaft anhaltende Remission treten lediglich bei bis zu 20 % der Patienten ein.

Der Erfolg einer Chemotherapie ist abhängig vom Patienten (z.B. Komorbiditäten), dem Tumorvolumen und der Lokalisation des Urothelkarzinoms. Mit Hilfe prognostischer Faktoren sollen das individuelle Ansprechen und Überleben vor Beginn einer Chemotherapie eingeschätzt werden können. Zusätzlich sind sie sowohl für die Planung von Phase-II-Studien als auch für eine Risikostratifizierung in Phase-III-Studien relevant.

In einer multivariaten retrospektiven Analyse wurden 203 Patienten (monozentrisch) mit einem metastasierten oder lokal-fortgeschrittenen UC untersucht, die mit MVAC behandelt wurden. Hierbei konnten 2 unabhängige prognostische Faktoren identifiziert werden:

1. Karnofsky Performance Status (PS) (≤ 80%)

2. Viszerale Metastasen (Lunge, Leber, Knochen)

Anhand dieser prognostischen Faktoren (Karnofsky PS ≤ 80 % und/oder viszerale Metastasen) wurden die Patienten einer Risikogruppe mit dem Vorhandensein von 0, 1 und 2 Risikofaktoren zugeordnet. Es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung des Gesamtüberlebens bei steigender Anzahl der Risikofaktoren von 33 Monaten (ohne Risikofaktor), 13,4 Monaten (ein Risikofaktor) und 9,3 Monaten (zwei Risikofaktoren, p=0,0001). Die 5-Jahresüberlebensrate zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede (33 %, 11 %, 0 %) genauso wie das Ansprechen auf die Therapie (78 %, 74 %, 36 %) und die Rate an Komplettremissionen (35 %, 11 %, 0 %) [1007].

Die klinische Wertigkeit dieser leicht zu erfassenden klinischen Prädiktoren konnte für die cisplatin-basierte Kombinationstherapie an 405 Patienten prospektiv in einer randomisierten Phase-III-Studie (MVAC vs. GC) bestätigt werden. Bei Patienten mit viszeralen Metastasen reduzierte sich das Überleben signifikant von 18,4 auf 10,3 Monate und das 5-Jahresüberleben von 20,9 % auf 6,8 %. Bei einem Karnofsky PS von 70 zeigte sich im Vergleich zu einem Karnofsky PS von 80-100 eine Reduktion des Überlebens von 16 Monaten auf 8,3 Monate und des 5-Jahresüberlebens von 16,5 % auf 0 % [4], [1009].

Auch im Rahmen der randomisierten Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit der Kombinationen Paclitaxel/Gemcitabin/Cisplatin gegen Gemcitabin/Cisplatin (EORTC 30987) an über 600 Patienten wurden diese prognostischen Faktoren am Gesamtkollektiv bestätigt. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des Überlebens mit Zunahme der Risikofaktoren (0, 1 und 2, p<0,001) [1006].

Die prognostischen Faktoren aus dem Jahre 1999 wurden anhand weiterer Studien und anderer Kombinationstherapien validiert. In einer Phase-I/II-Studie wurden 56

Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem UC mit einer Kombination aus Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabin (PCG) therapiert. Auch hier zeigten sich der Performance Status (PS) und das Vorhandensein von viszeralen Metastasen als unabhängige Prädiktoren für das Überleben. Ohne Risikofaktor betrug das mediane Gesamtüberleben 32,8 Monate und reduzierte sich signifikant beim Vorliegen von einem Risikofaktor (17 Monate) bzw. zwei Risikofaktoren (10,6 Monate) [1012].

In einer randomisierten Phase-II/III-Studie (Methotrexat/Carboplatin/Vinblastin vs. Gemcitabin/Carboplatin - EORTC Study 30986) zeigten sich der PS und das Vorhandensein von viszeralen Metastasen auch valide für Carboplatin-basierte Therapien. In der Gesamtkohorte (n=238) zeigte sich eine signifikante Reduktion des Gesamtüberlebens mit Zunahme der Risikofaktoren [1013].

Die Daten zu den prognostischen Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben sind in der folgenden Tabelle 48 zusammengefasst.

Tabelle 48: Medianes Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit von den beiden unabhängigen Prognosefaktoren (Performance Status, viszerale Metastasen) bei verschiendenen Kombinationstherapien. Einteilung in Risikogruppen in Abhängigkeit vom Vorhandensein der Prognosefaktoren

Autor/Jahr	Therapie	N	0 RF	1 RF	2 RF	p
Bajorin 1999 [1007]	MVAC	203	33	13,4	9,3	0,0001
Bellmunt 2002 [1012]	PCG	56	32,8	17	10,6	0,0005
De Santis 2012 [1013]	MCAVI/GC	238	12	9,3	5,5	<0,0001
Von der Maase 2005 [4]	MVAC/GC	405	VM +18,4 -10,3	PS Good 16 Poor 8,3		

Legende: RF = Risikofaktor; N = Anzahl; MVAC = Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin; PCG = Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabein; MCAVI = Methotrexat, Carboplatin, Vinblastin, GC = Gemcitabin, Cisplatin, PS = Performance Status, VM = vizerale Metastasen

Hintergrund zu 10.2

Nach Durchführung einer cisplatinhaltigen Chemotherapie in der Erstlinie bei metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem UC kommt es in der Regel nach 7-9 Monaten zu einem Progress der Erkrankung, so dass bei vielen Patienten eine erneute Therapie indiziert ist [4].

In einer randomisierten Phase III Studie (n=370) konnte erstmalig der Nutzen einer Zweitlinienchemotherapie mit Vinflunin gegenüber optimaler supportiver Therapie (best supportive care, BSC) bei Refraktarität oder Rezidiv trotz primärer platin-basierter Therapie nachgewiesen werden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 6,9 Monate (vs. 4,3 Monate BSC, p=0,04); dies führte zur Zulassung der Substanz in Europa [1014], [1015].

Im Rahmen der Durchführung dieser prospektiven Studie wurden potenzielle klinische prognostische Faktoren erfasst, ausgewertet und validiert. Es zeigte sich, dass die Faktoren

1. ECOG-PS ≥ 1

2. Lebermetastasen

3. ein Hämoglobinwert < 10 G/dL

vor Beginn einer Zweitlinienchemotherapie unabhängige Prognosefaktoren für ein schlechteres Überleben mit Vinflunin darstellen. Anhand dieser drei Risikofaktoren ist es möglich, vier Risikogruppen mit 0, 1, 2 oder 3 prognostisch ungünstigen Faktoren zu bilden. Es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung des Gesamtüberlebens bei steigender Anzahl der Risikofaktoren (p<0,001) [1016]:

- 0 Risikofaktoren 14,2 Monate
- 1 Risikofaktor 7,3 Monate
- 2 Risikofaktoren 3,8 Monate
- 3 Risikofaktoren 1,7 Monaten

Diese drei Risikofaktoren konnten für die Kombinationstherapie Paclitaxel/Gemcitabin in der Zweitlinientherapie des UC bestätigt werden. In einer retrospektiven Analyse der klinischen Studie AB20/99 (n=102, in die Auswertung flossen 83 Patienten ein) zeigte sich mit Zunahme der ungünstigen Faktoren eine signifikante Verschlechterung des Gesamtüberlebens im Gesamtkollektiv: ohne Risikofaktor 11,8 Monate, bei einem Risikofaktor 8,1 Monate und bei mehr Risikofaktoren 3,2 Monate (p=0,007). Bei der Subgruppe der Patienten, welche die Erstlinien-Cisplatintherapie aufgrund von Metastasen nicht perioperativ erhalten hatten (n=42), wurden die prognostischen Faktoren bestätigt: kein Risikofaktor 14,1 Monate, ein Risikofaktor 7,3 Monate und mehr Risikofaktoren 3,8 Monate (p=0,006) [1017].

Eine retrospektive Zusammenfassung von 7 Phase-II-Studien mit insgesamt 570 Patienten konnte zeigen, dass neben den drei prognostischen Faktoren zusätzlich das Zeitintervall nach vorangegangener Chemotherapie („time from prior chemotherapy", TFPC) eine prognostische Bedeutung besitzt. Mit kürzerer TFPC (p<0,001) verringerte sich das Gesamtüberleben signifikant. Wurde TFPC zum Risikomodell hinzugefügt, zeigte sich eine signifikante Reduktion des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Vorhandensein der prognostischen Faktoren: ohne Risikofaktoren 12,2 Monate, ein Risikofaktor 6,7 Monate, zwei Risikofaktoren 5,1 Monate und mehr Risikofaktoren 3 Monate (p<0,001) [1016]. Die Verbesserung des Risikomodells durch den vierten prognostischen Faktor TFPC bezüglich des Gesamtüberlebens muss noch in einer weiteren Untersuchung validiert werden.

Eine retrospektive Analyse von 6 gepoolten Phase-II-Studien (n=504, auswertbar 275) zeigte, dass ein Ansprechen auf eine vorangegangene Chemotherapie kein unabhängiger Prognosefaktor für das Ansprechen einer Zweitlinientherapie darstellt [1018].

Eine retrospektive Analyse von 10 Phase-II-Studien (n=731, auswertbar 711) zeigte, dass weder die Anzahl der vorangegangenen Therapien noch eine vorangegangene perioperative Chemotherapie unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben einer weiteren Therapie bei UC darstellen [1019].

Diese Aussagen sollten bei der Planung zukünftiger Studien berücksichtigt werden

Hintergrund zu 10.3

Prädiktiver Marker zur Vorhersage eines Therapieerfolgs einer Chemotherapie

Bis dato existieren keine verlässlichen und im klinischen Alltag zum Einsatz kommenden Biomarker, welche den individuellen Erfolg einer Chemotherapie vorhersagen können.

Ein wesentlicher Schritt für eine differenzierte Betrachtung besteht in der Aufforderung an den Pathologen in der WHO-Klassifikation urothelialer Tumoren, die Subgruppen des Urothelkarzinoms eindeutig zu benennen, die in der rezenten WHO-Klassifikation nochmals bestärkt worden ist [192], [248]. Durch technische Innovationen können die molekularen Signalwege beim reinen Urothelkarzinom und deren Subtypen mittlerweile entschlüsselt werden. Hierbei ist akzeptiert, dass die Diagnose eines kleinzelligen Karzinoms der Harnblase einer anderen Therapie bedarf als die eines reinen Urothelkarzinoms und weitere therapeutische sogar organübergreifende Subgruppen, wie das squamoide Karzinom verschiedener Organe und dabei auch der Harnblase werden molekular gruppiert und zeigen gemeinsame therapeutische Targets [1020]. Durch die Verbesserung der molekularen Diagnostik wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Markern detektiert, welche sich zukünftig als hilfreich bei der individuellen Therapieplanung des metastasierten und lokal fortgeschrittenen UC erweisen könnten [597], [1021].

Genomische Tumoralterationen und Mutationen wie z. B. ERCC1, BRCA1, RB1, TFAP2α, TSC1, um nur einige zu nennen, können mit einer Sensitivität z. B. gegenüber einer cisplatinbasierten Chemotherapie assoziiert sein bzw. neue individualisierte Therapiewege eröffnen, ebenso wie die veränderte Expression von Oberflächenproteinen [1022], [1023], [1024], [1025], [1026], [1027], [1028], [1029]. Robertson et al. stellen in Ihren Arbeiten dar, dass die von Ihnen aus den TCGA-Datensätzen abgeleiteten Subgruppen Hypothesen darstellen, die erst der klinisch prospektiven Überprüfung bedürfen [1030]. Damit ist im Moment leider noch unklar, inwieweit diese Marker eine prognostische und prädiktive Wertigkeit für den Erfolg einer Erst- und Zweitlinienchemotherapie beim metastasierten und/oder lokal fortgeschrittenen UC besitzen.

Prädiktiver Marker zur Vorhersage eines Therapieerfolgs einer Immuntherapie

Aktuell existieren keine verlässlichen Biomarker für die Ansprechwahrscheinlichkeit einer Checkpoint-Inhibitor-Behandlung beim Urothelkarzinom im Klinikalltag.

In den verschiedenen Studien zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom wurde der Status der PD-L1-Expression jeweils unterschiedlich bestimmt.

So wurde im Rahmen der Checkmate275-Studie mit Nivolumab die PD-L1-Expression lediglich auf der Tumorzellmembran gemessen (Dako PD-L1 immunohistochemical 28-8 pharmDx kit, Dako North America, Carpenteria, CA, USA). Unterteilt wurden die

Behandlungsgruppen in Patienten mit einer PD-L1-Tumorzellmembranfärbung <1 %, ≥1 % oder ≥5 % [1031]. Behandlungserfolge wurden unabhängig von der PD-L1-Expression erzielt, auch wenn ein Trend hin zu einer höheren Ansprechrate bei den PD-L1-positiven Patienten zu verzeichnen war.

In der IMvigor 210 und 211-Studie zum Einsatz von Atezolizumab bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten (IMvigor210 Kohorte 1) oder nach platinhaltiger Vorbehandlung (IMvigor 210 Kohorte 2 und IMvigor211) wurde der VENTANA SP142-Antikörper eingesetzt (Ventana Medical Systems, Inc.; Tucson, AZ, USA). Hier wurde ausschließlich die PD-L1-Expression der Tumor-infiltrierenden Immunzellen bestimmt. Das Scoring erfolgte wie folgt: IC0 <1 %, IC1 ≥1 % und <5 % und IC2/3 ≥5 %. Während in der Kohorte 2 der IMvigor210-Studie ein Zusammenhang zwischen der Ansprechrate und einer hohen PD-L1-Expression bestand [1032], wurde diese Korrelation weder in der Kohorte 1 der IMvigor210 noch in der IMvigor211-Studie gesehen [1033], [1034]. Bei letzterer war die PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen kein prädiktiver Marker für den Erfolg einer Immuntherapie, sondern eher ein günstiger prognostischer Marker für die gesamte Patientenkohorte.

In der Keynote-045-Studie (Pembrolizumab nach Platin-Vorbehandlung) sowie in der Keynote-052-Studie (Pembrolizumab bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten) wurde die PD-L1-Expression mittels eines kombinierten Positivitäts-Scores (CPS) angegeben. Dieser berechnet sich aus der Zahl der PD-L1-exprimierenden Tumor- und Tumor-infiltrierenden Immunzellen bezogen auf die Gesamtzahl der Tumorzellen (Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx). Ein Ansprechen zeigte sich in beiden Studien unahbängig von einem CPS <10 oder ≥ 10, wobei in der Erstlinienbehandlung ein höherer Score mit einer besseren Ansprechrate vergesellschaftet war [1035]. In der Keynote45-Studie wirkte sich dagegen ein CPS ≥ 10 sowohl bei den Pembrolizumab als auch bei den Chemotherapie-behandelten Patienten im Vergleich zur Gesamtkohorte eher negativ auf das Gesamtüberleben aus, hatte aber keinen Einfluss auf die Ansprechwahrscheinlichkeit des Checkpoint-Inhibitors [1036].

Aufgrund der unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der PD-L1-Expression sowie der uneinheitlichen, teils widersprüchlichen Ergebnisse ist die PD-L1-Expression derzeit noch kein geeigneter Biomarker zur Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine PD1-/PD-L1-gerichtete Therapie. Vor einer Nutzung im Alltag bedarf es einer Reihe konsequenter Bemühungen. So ist in Analogie zur Anwendung bei Lungentumoren zwischenzeitlich eine Harmonisierungsstudie des Einsatzes von 4 gängigen PD-L1-AK an Harnblasenkarzinomen erfolgt, der eine sehr gute Interobserverübereinstimmung und Vergleichbarkeit bei drei von 4 Antikörpern gezeigt hat [1037]. Zum Thema PD-L1-Status bei metastasierten cisplatin-ungeeigneten Urothelkarzinom-Patienten in der Erstlinie sind weitere Erläuterungen im Hintergrundtext 9.22. und 9.23. zu finden.

Weitere mögliche prädiktive Marker für das Ansprechen einer Immuntherapie sind die Mutationslast, der molekulare Subtyp des Cancer Genome Atlas (TCGA) sowie die Expression der Interferon-α-induzierbaren-T-Helfer1-Typ-Chemokine CXCL9 und CXCL10. So korrelierten in der IMvigor-Kohorte 2 eine hohe Mutationslast, der Luminal Cluster II-Subtyp und eine hohe CXCL9 und 10-Expression jeweils mit einer hohen Ansprechenrate auf Atezolizumab [1032].

Die Food and Drug Administration (FDA) hat im Mai 2017 die Primärtherapie mit Pembrolizumab bei allen mikrosatelliteninstabilen adulten und pädiatrischen Tumoren im metastasierten Stadium zugelassen [1038], in Deutschland gibt es diese

Zulassung bisher nicht. Dennoch sei darauf hingewiesen, dass auch der größte genetische Datensatz zu Tumoren eindrucksvoll zeigt, dass bei vielen Tumoren eine starke Korrelation zwischen Immuninfiltration und hohem sogenannten MSI-Sensor-Scores besteht, die auf die Bedeutung von MSI für die Immuntherapie erneut verweist. Zudem zeigt diese Arbeit, dass der größte Anteil an Tumoren mit hoher Mutationslast durch die Mikrosatelliten-instabilen-Tumoren gegeben ist [1020], [1039].

Zusammenfassend muss daher festgehalten werden, dass zwar derzeit kein sicherer Biomarker für die Ansprechwahrscheinlichkeit einer Checkpoint-Inhibitor-Behandlung beim Urothelkarzinom im Klinikalltag existiert, dass aber eine Harmonisierung der Antikörperanwendung erfolgreich war und tumorbiologisch das Potential eines Therapieansprechens unbedingt weiter verfolgt werden muss und die Pathologie mehr an die Möglichkeit auch einer sporadischen Instabilität bei urothelialen Tumoren denken sollte.

10.2 Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom

10.2.1 Erstlinientherapie für Cisplatin-geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

10.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase soll eine cisplatinhaltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.	
Level of Evidence **1-**	[1040], [1041]	
	Starker Konsens	

10.5	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2019
Level of Evidence **1+**	Ähnliche Wirksamkeit ergibt sich für Gemcitabin/Cisplatin, MVAC und HD-MVAC. Die Toxizität von HD-MVAC ist dabei geringer als unter konventionellem MVAC, aber höher als unter Gemcitabin/Cisplatin.	
	[4], [1010], [1042]	
	Starker Konsens	

10.6	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2019
Level of Evidence **1-**	Eine Dosisintensivierung und Intervallverkürzung von Gemcitabin/Cisplatin bringt keinen Zugewinn an Effektivität.	
	[1043]	
	Starker Konsens	

10.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2019
Level of Evidence **1+**	Die Erweiterung des Gemcitabin/Cisplatin-Schemas um Paclitaxel bringt keinen eindeutigen Vorteil bei gering erhöhter Toxizität.	
	[1006]	
	Starker Konsens	

10.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2019
EK	Bei der Erstlinienchemotherapie soll ein Restaging alle2-3 Zyklen (Zyklen à 3-4 Wochen) erfolgen.	
	Starker Konsens	

10.9	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2019
EK	Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, stellt Carboplatin keinen adäquaten Ersatz dar.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 10.4

Erste Hinweise für einen positiven Effekt von Cisplatin auf das tumorspezifische und Gesamtüberleben beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase ergaben sich 1989 im Rahmen einer Fallserie mit dem MVAC-Schema. 36 % der Patienten erreichten eine komplette Remission, wobei hierzu bei einem Drittel der Patienten zusätzlich die Resektion von Residuen notwendig war. Das mediane Überleben der Patienten mit kompletter Resektion betrug 38 Monate [1041]. Derartig gute Überlebensdaten waren mit keiner anderen Therapie bisher erreicht worden. Zwar ließen sich in nachfolgenden Studien mit dem MVAC-Schema derartig lange Überlebensraten nicht reproduzieren, die Anwendung von Cisplatin brachte aber auch in weiteren Therapieschemata einen Vorteil.

Die Bedeutung von Cisplatin bestätigte sich in einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie von Mead et al., in der MV (Methotrexat/Vinblastin) versus CMV (Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin) verglichen wurden. Von 214 eingeschlossenen Patienten wiesen 181 ein Urothelkarzinom der Harnblase, 23 ein solches im oberen Harntrakt auf. Das Gesamtansprechen betrug 19 % für MV und 46 % für CMV, die Progressionsrate lag bei 68 und 32 %. Auch das mediane progressionsfreie Überleben (3 vs 5,5 Monate) bzw. Gesamtüberleben (4,5 vs 7 Monate) war im CMV-Arm höher. Die Toxizität erhöhte sich allerdings durch Cisplatin. 5 Patienten (4 %) verstarben an der Therapie (2x kardial bedingt, 1x bei Nephrotoxizität und 1x aufgrund einer Sepsis). Weitere

16 Patienten (15 %) wiesen unter CMV Grad III-IV Toxizitäten (Neutropenie, Thrombopenie, neutropenes Fieber) auf, wohingegen unter MV keine Grad III/IV Toxizitäten auftraten und keine Patienten therapiebedingt verstarben. Prognostische Faktoren waren der Performance Status des Patienten und das Ausmaß der Erkrankung [1040].

Hintergrund zu 10.5

In einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie verglichen von der Maase et al. die Gabe von MVAC (n=203) versus GC (n=200). Die Ansprechraten betrugen 46 % für MVAC (12 % CR, 34 % PR) und 49 % für GC (12 % CR, 37 % PR). Die Zeit bis zum Progress betrug für beide Schemata 7,4 Monate. Auch das Gesamtüberleben war mit 14,8 Monaten für MVAC und 13,8 Monaten für GC vergleichbar. Das Überleben nach 6, 12 und 18 Monaten betrug für MVAC 81, 63 und 38 %, für GC 82, 58 und 37 %. Aus statistischer Sicht war die Studie als Überlegenheitsstudie ausgelegt (GC besser als MVAC). Der primäre Endpunkt wurde somit nicht erreicht. Allerdings war die Studie in ihrer Fallzahlberechnung aber nicht als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant, so dass sich formal auch nicht schlussfolgern läßt, dass GC gleich effektiv wie MVAC ist. Das Toxizitätsprofil war mit GC aber signifikant günstiger: Die MVAC-Patienten erhielten im Median 4 Zyklen, in 63 % war eine Dosisreduktion nötig. Von GC wurden im Median 6 Zyklen verabreicht, eine Dosisreduktion erfolgte in 37 % der Fälle. Der Anteil an Grad III/IV Toxizitäten war mit 27 % unter GC zwar höher als mit 18 % unter MVAC. Neutropenes Fieber, Sepsis und Mukositis waren unter MVAC mit 14, 12 und 22 % aber signifikant höher als unter GC mit 2, 1 und 1 %. An der Therapie verstarben 3 vs 1 % der Patienten (n.s.). Ungünstige Prognosefaktoren für die Zeit bis zum Progress waren ein Performance Status < 80, ein Alter ≥ 70 und erniedrigte Werte für die alkalische Phosphatase. Für das Gesamtüberleben waren ein Performance Status < 80, der Nachweis viszeraler Filiae und erniedrigte AP-Werte von Bedeutung [1009]. Die Langzeitauswertung der Daten ergab ein medianes progressionsfreies Überleben bzw. 5 Jahres PFS von 8,3 Mo und 11,3 % für MVAC sowie 7,7 Mo und 9,8 % für GC. Auch in dieser Analyse wurden prognostische Faktoren im Hinblick auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben untersucht. Positive Prognosefaktoren waren ein Performance Status > 70, das Fehlen von viszeralen Filiae, ≤ 3 Metastasenlokalisationen und eine normale AP. Waren keine viszeralen Metastasen nachweisbar, betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 20,9 %, fanden sich dagegen viszerale Filiae, lag dies bei nur 6,8 % [4], [1044].

Bamias et al. randomisierten 111 Patienten für Docetaxel und Cisplatin (DC) versus 109 für MVAC. Die Zweierkombination wurde alle 3 Wochen, MVAC alle 4 Wochen verabreicht. Die Gabe von G-CSF in beiden Schemata war obligat. Unter MVAC kam es in 23 %, unter DC in 13 % zu kompletten Remissionen (CR). Das Gesamtansprechen war mit 54 % im MVAC-Arm signifikant besser (p=0,017) als im DC-Arm mit 37 %. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Vorteil für MVAC bzgl. der medianen Zeit bis zur Progression und dem medianen Gesamtüberleben: 9,4 vs 6,1 Monate (p= 0,003) und 14,2 vs 9,3 Monate (p=0,026). Das Nebenwirkungsspektrum war unter DC jedoch signifikant geringer: Neutropenie III/IV 19 % vs 36 % (p=0,006), Thrombopenie III/IV 1 % vs 6 % (p=0,046), Sepsis 4 % vs 12 % (p=0,001). In der multivariaten Analyse waren viszerale Filiae und ein schlechter Performance Status unabhängige ungünstige Prognosefaktoren [1045]. Bei schlechterer Effektivität setzte sich die Zweierkombination mit Docetaxel und Cisplatin trotz geringerer Nebenwirkungen gegenüber dem MVAC-Schema nicht durch, im Gegensatz zur Kombination Gemcitabin/Cisplatin. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass gerade die in der multivariaten Analyse erwähnten signifikanten Prognosefaktoren in den beiden Therapiearmen ungleich verteilt waren. Im MVAC-Arm waren signifikant mehr Patienten mit PS0 und weniger Patienten mit PS2

als im DC-Arm (p=0,04). Auch war der Anteil an viszeralen Metastasen im DC-Arm etwas höher.

Sternberg et al. randomisierten 263 Patienten (224 mit Urothelkarzinom der Harnblase, 39 des oberen Harntraktes) für das konventionelle MVAC-Schema (n=129) versus Hochdosis-MVAC (n=134). Das konventionelle MVAC wurde alle 4 Wochen verabreicht, HD-MVAC wurde alle 2 Wochen gegeben. Die begleitende Gabe von G-CSF war im HD-Arm obligat. Zeigten sich unter dem konventionellen MVAC 12 CR und 53 PR sowie ein Gesamtansprechen von 53 %, waren es für HD-MVAC 28 CR (p=0,009) und 55 PR, Gesamtansprechrate 62 % (p=0,06). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,2 Mo für MVAC und 9,1 Mo für HD-MVAC (p= 0,037), das Gesamtüberleben 14,1 und 15,5 Mo (p=0,122). Ein Langzeitüberleben (> 32 Mo) zeigten 10,1 % im MVAC- und 14,1 % im HD-MVAC-Arm (p=0,349). Durch die obligate Gabe von G-CSF waren die Hämatotoxizität und Mukositits im HD-MVAC-Arm deutlich geringer: Leukopenie III/IV 62 % vs 20 %; Neutropenes Fieber 26 % vs. 10 %; Thrombopenie III/IV 17 % vs 22 %; Mucositis III/IV 17 % vs 10 % [1010].

Eine Langzeitauswertung der Studie mit einem medianen Follow-up von 7,3 Jahren bestätigte die Daten. Das 5-Jahres-Überleben betrug 21,8 % im HD-MVAC-Arm gegenüber 13,5 % im MVAC-Arm (p=0,042). Im MVAC-Arm verstarben 76 %, im HD-MVAC-Arm 64,9 % der Patienten am Tumor [1042].

Hintergrund zu 10.6

Bamias et al. verglichen GC und MVAC, jeweils verabreicht im 2 Wochen Rhythmus. Die Gabe von G-CSF war obligat. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Insgesamt wurden 130 Patienten randomisiert. Das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben betrugen für GC 7,8 und 18 Monate (von der Maase Gesamtüberleben 13,8 Monate), für MVAC 8,5 und 19 Monate. Grad III/IV Toxizitäten traten in 44 % unter GC und 50 % unter MVAC auf. Ein Therapieabbruch resultierte in 3 % und 13 %. Im MVAC-Arm verstarben 2 Patienten an einer Sepsis [1043].

Hintergrund zu 10.7

Bellmunt et al. verglichen in einer prospektiv randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie Gemcitabin/ Cisplatin (n=314) und die Erweiterung der Kombination mit Paclitaxel (n=312). Das Gesamtansprechen erreichte 43,6 % für GC und 55,5 % für GCP (p=0,0031). Bei einem medianen Follow up von 4,6 Jahren betrug das progressionsfreie Überleben 7,6 Monate für GC und 8,3 Monate für GCP (p=0,113), das Gesamtüberleben 12,7 Monate für GC und 15,8 Monate für GCP (p=0,075). Schloss man bei der Analyse die Patienten mit einem Urothelkarzinom im oberen Harntrakt aus, war der Unterschied im Gesamtüberleben signifikant (GC:11,9 Monate; GCP 15,9 Monate p=0,025). Auf der anderen Seite waren die Nebenwirkungen teilweise unter GCP signifkant höher: Grad IV Neutropenie mit GC 20 %, mit GCP 36 %, p=0,001; febrile Neutropenie mit GC 4,3 %, mit GCP 13 %, p=0,001. Grad IV Thrombopenien traten unter GC signifikant häufiger auf: 6 % vs 4 % (p=0,03). Insgesamt kam es unter GC in 15 % und unter GCP in 20 % zu schweren Nebenwirkungen. An der Therapie verstarben unter GC 3 und unter GCP 6 Patienten [1006].

Prognostisch ungünstige Faktoren waren ein verminderter Performance Status, das Vorhandensein von Metastasen an sich, viszerale Metastasen und die Anzahl an Risikofaktoren gemäß dem MSKCC-Scor (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

Hintergrund zu 10.8

Betrachtet man das Toxizitätsprofil der verschiedenen Studien zur Erstlinientherapie, so erscheint es sinnvoll, das Ansprechen auf die Therapie frühzeitig zu prüfen, um die Patienten nicht längerfristig einer unnötigen Toxizität auszusetzen. Entsprechend wurde in den meisten Studien, in denen die Zyklusdauer 21-28 Tage betrug, nach jeweils 2 Zyklen ein Restaging durchgeführt [1006], [1009], [1010]. In der Studie von Bamias et al., in denen dosisintensivierte Schemata alle 2 Wochen verabreicht wurden, erfolgte ein Restaging nach jeweils 4 Zyklen [1043]. In einem Review zu Art und Häufigkeit der Bildgebung bei urologischen Tumoren wurde für das metastasierte Urothelkarzinom ein erstes Restaging nach 2 Zyklen und dann nach jedem weiteren Zyklus empfohlen [354].

Hintergrund zu 10.9

In eine Metaanalyse zur Erstlinien-Therapie beim metastasierten Urothelkarzinom mit Cisplatin- und Carboplatin-haltigen Chemotherapien gingen vier prospektiv randomisierte Studien mit 286 Patienten ein. Vergleichende Aussagen konnten nur zum Ansprechen der Tumoren gemacht werden. Hier schnitt Cisplatin signifikant besser ab: Komplettremissionen 13-25 % mit Cisplatin, 0-11 % mit Carboplatin; Gesamtansprechen 36-71 % mit Cisplatin, 28-56 % mit Carboplatin [1046].

10.2.2 Erstlinientherapie für nicht-Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

10.2.2.1 Definition nicht-Cisplatin geeignete Patienten

10.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2019
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter sollten nicht mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt werden: • WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥2 oder Karnofsky PS ≤ 70% • Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 ml/min (Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden, siehe Empfehlung 9.19.) • Hörverlust in der Audiometrie (≥ Grad 2 CTCAE Version 4) • Periphere Neuropathie (≥ Grad 2 CTCAE Version 4) • NYHA Klasse > III Herzinsuffizienz	
Level of Evidence **3**	[1047]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 10.10

30-50 % der Urothelkarzinom-Patienten erfüllen nicht die Kriterien für den Erhalt von Cisplatin [1048]. Gründe sind typische Komorbiditäten in dieser Patientengruppe, bedingt durch Raucheranamnese, Alter und Probleme im Harntraktbereich.

In einem internationalen Konsensus von Experten wurden die in Tabelle 49 aufgeführten Kriterien beschrieben, die Patienten mit UC als "nicht fit" für cisplatinhaltige Chemotherapie definieren [1046], [1047].

Tabelle 49: Konsensusdefinition: Kriterien für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die "nicht fit" für cisplatinbasierte Chemotherapie sind

Vorliegen von zumindest einem Kriterium
WHO oder ECOG Performance Status (PS) von 2, oder Karnofsky PS ≤ 70 %
Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 mL/min
CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie
CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher mit peripherer Neuropathie
NYHA Klasse ≥ III Herzinsuffizienz

Legende: WHO, World Health Organization; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NYHA, New York Heart Association

Quelle: [1040]

10.2.2.2 Cisplatin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit leichtgradig eingeschränkter Nierenfunktion

10.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad **0**	Ausgewählte Patienten mit gutem ECOG-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten können mit Cisplatin in aufgeteilten Dosen behandelt werden.	
Level of Evidence **3**	[1049], [1050], [1051], [1052]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 10.11

Einige kleinere Studien untersuchten alternative Cisplatin-Regime auch für Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR ≥ 40 mL/min). Insbesondere kamen aufgeteilte Dosen mit 20-35mg/m² in mehreren Teilgaben pro Zyklus zur Anwendung [1049], [1050], [1051], [1052]. Für die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen liegen keine klaren Daten und Zahlen vor, sodass dazu auch keine eindeutige Antwort gegeben werden kann. Die Frage wurde nicht isoliert studiert. Als Anhaltspunkt können Studienprotokolle und die angestrebte Anzahl von Zyklen herangezogen werden sowie die tatsächlich in den Studien verabreichte Zyklusanzahl. In den meisten Studien wurden 6 Zyklen projektiert. Seltener war der Studienplan, bis zur Progression oder kompletten Remission plus 2 Konsolidierungszyklen zu behandeln. In 26 Studien (28 Therapiearmen) mit Kombinations- oder Monotherapien wurden zwischen 2 und 17 Zyklen verabreicht (mediane Zyklenzahl 5) (siehe Tabelle 50).

Tabelle 50: Anzahl geplanter und tatsächlich verabreichter Zyklen in nicht cisplatinhaltigen Erstlinien-Therapien

Autor/ Jahr	Regime	Anzahl der Zyklen	
		Geplant (maximum)	Verabreicht (median)
Balar 2003 [1053]	Bevacizumab Carbo Gem	6 + Erhaltung (18)	6 + Erhaltung (5.5)
Culine 2011 [1054]	Gem GEMOX	6	3
Bamais 2005 [1055]	Carbo Gem	-	5
Bamais 2006 [1056]	Carbo Gem	6	6
Bhattacharyya 2013 [1057]	MMC 5-FU Irinotecan	4	NR
Carles 2000 [1058]	Carbo Gem	6	4
Carles 2007 [1059]	EMOX	6	5
Castagnetto 2004 [1060]	Gem	6	4.6
De Santis 2012 [1013]	Carbo Gem M-CAVI	bis zur Progression bis zur Progression	4 5
Dreicer 2004 [1061]	Carbo Pac	6	6
Dreicer 2008 [1062]	Pemetrexed Gem	6	4.5
Galsky 2007 [1063]	DD Doxo Gem -> Pac Carbo	5 -> 12	5 -> 12
Hainsworth 2005 [1064]		6	4
Hussain 2007 [1065]	Pac Carbo Gem	NR	6
Hussain 2001 [1066]	Pac Carbo Gem	NR	6
Lara 2004 [1067]	Gem Pac MTX	6	6

Autor/ Jahr	Regime	Anzahl der Zyklen	
		Geplant (maximum)	Verabreicht (median)
Li 2005 [1068]	Pac Gem	6	5
Lindarou 2004 [1069]	Carbo Gem	6	6
Neri 2007 [1070]	Gem Docetaxel	6-8	5.4
Dumez 2007 [1071]	Gem Docetaxel	6	6
Sridhar 2011 [1072]	Sorafenib	bis zur Progression	2
Theodore 2006 [1073]	GEMOX	-	4
Tsavaris 2005 [1074]	MTX Pac Epi Carbo	6 bei kompletter Remission; alle anderen bis zur Progression	5
Tsuruta 2011 [1075]	Gem Carbo Docetaxel	NR	2
von der Maase 2006 [1076]	Pemetrexed Gem	6	4
Xu 2007 [1077]	Carbo Gem	6	5

Carbo: Carboplatin; Gem: Gemcitabin; Gemox: Gemcitabin-Oxaliplatin; MTX Pac Epi Carbo: Methotrexat, Paclitaxel, Epirubicin, Carboplatin; Pac: Paclitaxel; Doc: Docetaxel; M-CAVI: Methotrexat, Carboplatin, Vinblastin; MMC-5FU: Mitomycin C, 5-Fluorouracil

10.2.2.3 Einsatz von Chemotherapien für nicht-Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

10.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2019
Empfehlungsgrad **0**	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten EGOC-Performance Status (0-1) haben, sollten mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.	
Level of Evidence **1+**	[1013], [1054], [1078]	
	Konsens	

10.13	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2019
Level of Evidence **1+**	Die vorliegende Evidenz lässt bezüglich der Frage nach der idealen oder nötigen Anzahl von Therapiezyklen bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, keine Empfehlung zu.	
	[1013], [1054], [1053], [1055], [1057], [1079], [1064], [1063], [1059], [1060], [1062], [1067], [1068], [1066], [1070], [1071], [1072], [1073], [1074], [1075], [1080], [1077], [1081], [1056]	
	Konsens	

Hintergrund zu 10.12 – 10.13

Das Toxizitätsprofil von Cisplatin hat zur Untersuchung von besser verträglichen Carboplatin-Kombinationen geführt. Drei randomisierte Phase-II und eine unvollständig rekrutierte Phase-III-Studie (siehe Tabelle 51) geben den Hinweis, dass Carboplatin-Kombinationen weniger wirksam sind. Deshalb sind für Patienten, die "fit" für Cisplatin sind, Carboplatin-Kombinationstherapien kontraindiziert [1080], [1082], [1083], [1084].

Tabelle 51: Cisplatin versus Carboplatin: Randomisierte Phase II/III Studien

Autor/ Jahr	Phase	N	Regime	OR (%)	CR (%)	OS (Monate)
Petrioli 1996 [1084]	II	57	MVAC vs. MVECa	71 41	25 11	13 9.5
Bellmunt 1997 [1085]	II	47	MVAC vs. M-CAVI	52 39	13 0	16 9
Dogliotti 2007 [1082]	II	110	Gem+Cis vs. Gem+Carbo	49 40	14.5 1.8	12.8 9.8
Dreicer 2004* [1061]	III	85	MVAC vs. Paclitaxel + Carbo	36 28	12.8 2.6	15.4 13.8

*Rekrutierung abgebrochen; MVAC: Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin; M-CAVI: Methotrexat, Carboplatin, Vinvlastin; MVECA:

Mehtotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Carboplatin; Carbo: Carboplatin; Cis: Cisplatin; Gem: Gemcitabin; OR: Odds Ratio; CR: complete response; OS:

overall survival; N = Anzahl

Für Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind, wurde bisher noch keine Standardtherapie definiert. Es liegen drei randomisierte Studien zur Behandlung dieser Patientengruppe vor [1013], [1054], [1078], [1086]. Die erste, größte (237 Patienten) und bislang einzige publizierte randomisierte Phase-II/III-Studie zur Chemotherapie (EORTC 30986) von "nicht fitten" Patienten mit fortgeschrittenem UC verglich Gemcitabin/Carboplatin (GCa) mit Methotrexat/Carboplatin/Vinblastin (M-CAVI). Die beiden Regime unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Wirksamkeit (M-CAVI: medianes OS 8.1 Monate, 21 % ORR; GCa: medianes OS 9.3 Monate, 36.1 % ORR), jedoch war GCa weniger toxisch. "Nicht fit" wurde in dieser Studie wie folgt definiert: glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <60 ml/Min und/oder Performance-Status 2 [1013].

Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind, scheinen nach den vorliegenden Daten keine einheitliche Gruppe zu sein. Jene Patienten in dieser EORTC-Studie 30986, die beide Definitionskriterien für "nicht fit" erfüllten (GFR < 60 mL/min und PS 2) oder die der Risikogruppe 2 nach Bajorin zuzuordnen waren, hatten ein medianes OS von nur 5.5 Monaten bei überdurchschnittlich hoher Toxizität [1013]. Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil ziehen demnach kaum Nutzen aus einer Carboplatin-Kombinationschemotherapie. Als Alternative kommt für diese Patienten eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren in Betracht [siehe Kapitel 10.2.2.4].

Die zweite kleine randomisierte Phase-II-Studie von Culine verglich Gemcitabin (Gem) Monotherapie mit Gem und Oxaliplatin (GemOx) [1054]. Die Studie konnte wegen mangelhafter Aktivität im Kombinationsarm keinen Therapiestandard gegenüber der. Monotherapie etablieren.

Die dritte randomisierte Phase-II-Studie von De Santis verglich die Kombination Vinflunin und Gemcitabin (Vin/Gem) mit Vinflunin und Carboplatin (Vin/Carbo) [1086]. Es wurden insgesamt 96 Patienten randomisiert (Vin/Gem 34 und Vin/Carbo 35 Patienten). Die hämatologischen Toxizitäten waren in der Vin/Carbo Gruppe höher im Vergleich zu der Vin/Gem Gruppe (Neutropenie G3/4: Vin/Carbo 68 % versus Vin/Gem 38 %; febrile Neutropenie: Vin/Carbo 14 % versus Vin/Gem 3 %). Die mediane progressionsfreie Zeit (Vin/Carbo 6.1 Monate versus Vin/Gem 5.9 Monate) und das mediane Gesamtüberleben (Vin/Carbo 12.8 Monate versus Vin/Gem 14.0 Monate) zeigten in den kleinen Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 52).

Tabelle 52: Randomisierte Phase II Studie zum Vergleich Vinflunin/Carboplatin versus Vinflunin/Gemcitabin Randomisierte Phase II Studie

Autor/ Jahr	Phase	Fallzahl	Regime	OR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)
De Santis 2016 [1086]	II	96	Vin/Gem vs. Vin/Carbo	44.1 28.6	5.9 6.1	14.0 2.8

Insgesamt liegen mehrere kleine einarmige Phase-II-Studien für die sogenannte Cisplatin "nicht fitte" Patientengruppe vor mit sehr unterschiedlichen Einschlusskriterien. Dies macht auch den Vergleich zwischen den Studien schwierig. Insgesamt stehen eine eingeschränkte Nierenfunktion, Einzelniere und ein PS von > 1 als hauptsächliche Kriterien für die Auswahl einer nicht cisplatinhaltigen Chemotherapie im Vordergrund. Die wichtigsten Ergebnisse für Kombinations- und Monotherapien aus Phase-II-Studien für diese "nicht Cisplatin-fitten" Patienten sind in Tabelle 53 zusammengefasst.

Tabelle 53: Einarmige Phase II Studien, Erstlinientherapie bei Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind

Autor/Jahr	Phase	N	ORR (%) (bestätigt)	Med PFS (Monate)	Med OS (Monate)
Kombinationstherapie bei Cisplatin- unfitten Patienten					
Gemcitabin-Carboplatin					
Carles 2000 [1058]	II	17	56	NR	10
Bellmunt 2001 [1083]	I	16	44	NR	NR
Linardou 2004 [1069]	II	56	36	4.8	7.2
Bamais 2007 [1087]	II	34	24	4.4	9.8

Autor/Jahr	Phase	N	ORR (%) (bestätigt)	Med PFS (Monate)	Med OS (Monate)
De Santis 2012 [1013]	II/III	119	41.2 (36.1)	5.8	9.3
Paclitaxel-Carboplatin					
Vaughn 2002 [1088]	II	37	24.3	3	7.1
Paclitaxel-Gemcitabin					
Calabro 2009 [1089]	II	54	36.9	5.8	13.2
Gemcitabin-Epirubicin					
Ricci 2002 [1090]	II	38	39.5	4.8	8
Gemcitabin-Oxaliplatin					
Culine 2001 [1054]	II	22	(27)	3.4	8.1
Kombinationstherapien bei Cisplatin- unfitten Patienten (sequentiell)					
Doxorubicin-Gemcitabin -> Paclitaxel-Carboplatin					
Galsky 2007 [1063]	II	25	56	NR	15
Bevacizumab + Gemcitabin - Carboplatin -> Bevacizumab					
Balar 2013 [1053]	II	47	49	6.47	13.9
Monotherapien bei Cisplatin- unfitten Patienten					
Gemcitabin					
Culine 2001 [1054]	II	21	(43)	3.8	5.4
Sunitinib					
Bellmunt 2011 [922]	II	38	8	4.8	8.1

ORR: overall response rate; Med PFS: median progression free survival; Med OS: median overall survival; N = Anzahl

Widersprüchliche Ergebnisse zur Kombination von Gemcitabin und Oxaliplatin in kleinen einarmigen Phase-II-Studien lassen keine Empfehlung zu [1054], [1091].

Zur Frage der Bedeutung beziehungsweise der nötigen Anzahl von Chemotherapiezyklen wurde in einer retrospektiven Analyse aus der RISC-Datenbank die Frage gestellt, ob 6 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie wirklich erforderlich sind. Die Analyse aus der RISC-Datenbank erfolgte zwischen Januar 2006 und Januar 2011 aus verschiedenen medizinischen Zentren der USA, Europa, Israel und Kanada. In der Datenauswertung wurden Patienten ausgeschlossen, die als bestes Therapieansprechen eine Progression aufwiesen und jene Patienten, die weniger als 3 und mehr als 9 Chemotherapiezyklen erhalten hatten. Die Ergebnisse zeigten keinen Unterschied im Gesamtüberleben, wenn zwischen 4 und 6 Chemotherapiezyklen eingesetzt wurden. Dies wurde auch durch eine Multivariatanalyse untermauert [1092].

10.2.2.4 Einsatz von Immuntherapien für nicht-Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

10.14	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2019
EK	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, können mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden, wenn sie einen positiven PD-L1 Status aufweisen.	
	Starker Konsens	

10.15	Evidenzbasiertes Statement	neu 2019
Level of Evidence **2+**	Der CPS (combined positive score) im Tumormaterial ist die Anzahl PD-L1 positiver Tumor- und Immunzellen dividiert durch die Gesamtzahl aller vitalen Tumorzellen multipliziert mit 100. Ein CPS von >= 10 ist ein PD-L1 positiver Status. Bei einer geplanten Therapie mit Pembrolizumab ist ein CPS >= 10 notwendig. Bei der IC (immune cells) Testung wird die PD-L1 Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen im Tumormaterial bestimmt. Ein IC von >= 5% ist ein PD-L1 positiver Status. Bei einer geplanten Therapie mit Atezolizumab ist ein IC >= 5% notwendig.	
	[1035], [1033], [1093]	
	Starker Konsens	

10.16	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2019
EK	Patienten, die eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, sollen vor Therapiebeginn eine ausführliche Aufklärung über mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen erhalten. Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass auch mehrere Monate nach Therapieende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten können. Treten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend abgeklärt und wenn erforderlich therapiert werden.	
	Starker Konsens	

10.17	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2019
EK	Bei Einleitung einer Systemtherapie (Immun-, Chemo- oder andere Systemtherapie) sollte, unabhängig von der Therapielinie, die erste Tumorkontrolle nach 6 bis 12 Wochen erfolgen. Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung mindestens alle 8-16 Wochen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 10.14 und 10.15

Das Konzept des Immunoediting ist im Rahmen der Entstehung bösartiger Tumoren mittlerweile breit anerkannt [1094].

Nach dieser Vorstellung können maligne entartete Zellen vom Immunsystem erkannt und eliminiert werden. Nach einer Phase des steady-state zwischen Immunsystem und Tumorzellen (equilibrium) gelingt es im Laufe der Entstehung eines klinisch manifesten Tumors den Tumorzellen jedoch, das Immunsystem zu umgehen (Immune-Escape-Mechanismus). Hierbei spielen unterschiedlichste Vorgänge eine Rolle wie beispielsweise die Rekrutierung immunsuppressiv wirksamer regulatorischer T-Zellen [1095] oder die Expression von sogenannten immunologischen Checkpoint-Molekülen [1096]. Ein Beispiel für einen solchen immunologischen Checkpoint ist das Molekül PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) auf zytotoxischen T-Zellen. Binden daran die entsprechenden Liganden PD-L1 und PD-L2 (Programmed Cell Death-Ligand), die sowohl von regulären Immunzellen als auch von Tumorzellen gebildet werden können, kommt es zu einer Hemmung der T-Zelle [1096]. Ein ähnlicher Mechanismus liegt bei dem Oberflächenprotein CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4) vor: eine Aktivierung durch die Liganden B7-1 und B7-2 führt zu einer Reduktion der T-Zell-Aktivität [1097]. Neben diesen exemplarisch dargestellten Rezeptoren und ihren Liganden existiert noch eine große Anzahl an weiteren immunmodulatorischen Molekülen, deren Zusammenspiel bisher nur teilweise geklärt ist. Während mit Ipilimumab der erste für die Therapie eines Malignoms zugelassene Checkpoint-Inhibitor gegen CTLA-4 gerichtet ist, liegen mittlerweile die meisten Studiendaten für Antikörper gegen die PD-1/PD-L1-Interaktion vor [1098]. Beim Urothelkarzinom werden die PD-L1-Inhibitoren Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab und die PD1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sowie die CTLA-4-Inhibitoren Ipilimumab und Tremelimumab im Rahmen von klinischen Studien untersucht.

Aktuell liegen die Ergebnisse von zwei Phase-II-Studien vor, die Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten überprüft haben.

Auf der Basis dieser einarmigen Phase-II-Studien erfolgten die FDA- und EMA-Zulassung von Atezolizumab und Pembrolizumab für nicht-cisplatinfähige metastasierte Urothelkarzinom-Patienten (Details s.u.). Grundlage für die Zulassung durch die EMA ist dabei ein ausgewogenes Nutzen-Risikoverhältnis der Medikamente allein in der entsprechenden Indikation. Davon zu unterscheiden ist die Methodik im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch den G-BA: In diesem Verfahren wird bewertet, ob ein Zusatznutzen gegenüber der bisher besten verfügbaren Therapie (=zweckmäßige Vergleichstherapie) besteht. Dabei werden nur Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien als ausreichend valide angesehen; d.h. Daten aus einarmigen Phase-2-Studien (im Vergleich zu „historischen" Daten für eine Vergleichstherapie) sind in diesem Verfahren ungeeignet, einen Zusatznutzen zu belegen [1099], [1100], https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/).

Atezolizumab

Bei der IMvigor210-Studie (NCT02108652) Kohorte 1 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Es wurde bei 119 Patienten alle 3 Wochen eine Behandlung mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab 1200 mg i.v. durchgeführt. Der primäre Studienendpunkt war das objektive Therapieansprechen gemäß den RECIST-Kriterien 1.1 sowohl für die Gesamtkohorte als auch für 3 Subgruppen, die nach der PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen stratifiziert wurden (PD-L1-Expression hoch (IC2/3) ≥5 %, niedrig (IC1) ≥1 % bis <5 % und keine Expression (IC0) <1 %). In der Studiengruppe zeigten 83 (70 %) Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion und 24 (20 %) Studienteilnehmer hatten einen ECOG Performance Score 2. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten lag die objektive Ansprechrate (ORR) für die Gesamtkohorte bei 23 % (95 %-KI 16 % bis 31 %). Bei 9 % der Patienten konnte eine Komplettremission erreicht werden. Der Grad der PD-L1-Expression zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtansprechrate (IC0 21 %, IC1 23 %, IC2/3 28 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Tumoransprechen betrug 2,1 Monate (range 1,8 bis 10,5), aber es wurde bei zwei Patienten auch ein spätes Therapieansprechen nach erst 6 Monaten beobachtet. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 2,7 Monate und das mediane Gesamtüberleben lag für die Gesamtkohorte bei 15,9 Monaten. Der Grad der PD-L1-Expression zeigte auch keinen signifikanten Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben (IC0/1 19,1 Monate, IC2/3 12,3 Monate). Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10 % Häufigkeit waren Fatigue, Diarrhoe und Juckreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren Fatigue (3 %), Erhöhung der Leberwertenzyme GOT bzw. GPT (jeweils 3 %), Diarrhoe (2 %), erhöhte Bilirubinwerte (2 %), Hypophosphatämie (2 %) und Niereninsuffizienz (2 %). Ein therapie-bedingter Todesfall mit Sepsis wurde in der Studiengruppe beobachtet. Aufgrund von therapiebedingten Toxizitäten mussten 9 (8 %) Patienten die Behandlung mit Atezolizumab vorzeitig abbrechen. Insgesamt konnten bei 14 (12 %) Studienpatienten immunvermittelte Toxizitäten aller Grade nachgewiesen werden [1033].

Mittlerweile deuten Zwischenauswertungen laufender Studien allerdings doch auf einen Einfluss des PD-L1-Status hin, was zur Einschränkung der im September 2017 erfolgten vorläufigen Zulassung auf Patienten mit einer erhöhten PD-L1-Expression geführt hat. Interime Datenanalysen durch unabhängige Daten-Monitoring Komitees (Data Monitoring Committees) von zwei laufenden Phase-III-Studien KEYNOTE-361 und

IMVIGOR-130 ergaben, dass Urothelkarzinom-Patienten mit einem niedrigen PD-L1-Status eine kürzere Überlebenszeit unter der Monotherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab im Vergleich zu den klassischen platinhaltigen Kombinations-Chemotherapien aufweisen. Aufgrund der vorläufigen Datenanalyse wurde die Rekrutierung von Urothelkarzinom-Patienten mit einem niedrigen PD-L1-Status für die Monotherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab vorzeitig in den Studien gestoppt.

Ein öffentliches Informationsschreiben von der FDA im Mai 2018 warnt vor der Anwendung der Monotherapien mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab bei nicht-cisplatinfähigen Urothelkarzinom-Patienten und zugleich niedrigem PD-L1-Status in der Erstlinientherapie [1101] (Link: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm). Die EMA hat im Juni 2018 die offizielle Empfehlung veröffentlicht, dass ausschließlich nicht-cisplatinfähige Urothelkarzinom-Patienten in der Erstlinie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden dürfen, wenn zugleich ein positiver PD-L1-Status immunhistologisch vorliegt [1093]. Somit wurde erstmals bei der Immuntherapie von urogenitalen Tumoren eine Restriktion nach dem PD-L1-Status für nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten in der Erstlinie ausgesprochen.

In der IMvigor210-Studie (NCT02108652) Kohorte 1 hatten 32 der 119 eingeschlossenen Patienten eine PD-L1 Expression von >5%. Für diese Subgruppe wurde ein medianes Überleben von 12,3 Monaten ermittelt. Wegen des fehlenden direkten Vergleichs sind zur Einschätzung des Vorteils der Immuntherapie gegenüber bisherigen Therapieansätzen bei diesen Patienten historische Vergleiche notwendig (siehe Tabelle 53).

Für Atezolizumab liegt für nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten (unabhängig von PD-L1-Status, da vor der Zulassungsbeschränkung erfolgt) eine Frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Im Rahmen der Bewertung wurde der Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als ‚nicht belegt' eingeschätzt. Maßgeblich für die Einschätzung war, dass aufgrund nur indirekter Vergleiche die Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens (15,9 Monate medianes Gesamtüberleben vs. 7,2 bis 10 Monaten in historischen Kohorten – siehe Tabelle 53) nicht ausreichend groß waren, um sicher auszuschließen, dass diese nicht allein auf systematischen Verzerrungen zurückzuführen sind. Andere Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungsprofile) konnten wegen fehlender Daten nicht verglichen werden.

Für die nun gültige Indikation: Nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten mit PD-L1-Expression >5 % wurde im August 2018 eine erneute Nutzenbewertung beschlossen. Auch in diesem Verfahren wurde durch den G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung eines Zusatznutztens ermöglichen.

Pembrolizumab

Bei der KEYNOTE 052-Studie (NCT02335424) handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Es wurden insgesamt 370 Cisplatin-ungeeignete Patienten mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3-Wochenintervall behandelt. Das mediane Alter der Patienten lag bei 74 Jahren, 42 % der Patienten hatten einen ECOG Performance Score von 2. Auch in dieser Studie wurde als primärer Studienendpunkt das objektive Therapieansprechen gewählt. Daneben sollte für das

Urothelkarzinom ein am besten geeigneter Grenzwert der PD-L1-Expression ermittelt werden, um Responder in einer Subgruppe der Gesamtpopulation zu bestimmen. Dazu wurden – anders als bei der Studie IMvigor210 mit Atezolizumab – neben den Tumor-infiltrierenden immunologischen Zellen auch die Tumorzellen selbst in ihrem PD-L1-Status berücksichtigt und der „combined positivity score" (CPS) ermittelt (PD-L1 positive Tumor- und Immunzellen/alle Tumor- und Immunzellen). Die objektive Ansprechrate (ORR) für die Gesamtkohorte lag bei 24 % (95 %-KI 20% bis 29 %). Eine Komplettremission konnte bei 5 % der Patienten erreicht werden. Bei 78 % der Patienten hielt die Response über sechs Monate an. Patienten mit einem CPS-Score von über 10 hatten eine Ansprechrate von 39 % (95 %-KI 28 bis 50 %) und bei einem CPS-Score zwischen 1 und 10 lag die Ansprechrate bei 20 % (95 %-KI 14 bis 28 %). Patienten mit einem CPS Score von weniger als 1 zeigten hingegen nur noch eine Gesamtansprechrate von 11 % (95 %-KI 4 bis 24 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Tumoransprechen betrug 2,0 Monate (95 % CI 2,0–2,1). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Monaten betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2 Monate (95 %-KI 2-3 Monate). Die 6-Monate Gesamtüberlebensrate lag bei 67 % (95 %-KI 62-73 %). Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10 % Häufigkeit waren Fatigue, Juckreiz und Rash. Insgesamt konnte bei 36 (10 %) Studienpatienten höherggradige therapiebedingte Toxizitäten nachgewiesen werden. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren Fatigue (2 %), Erhöhung der alkalischen Phosphatase (1 %), Kolitis (1 %) und Muskelschwäche (1 %). Ein therapie-bedingter Todesfall mit kombinierter Myositis, Thyreoiditis, Hepatitis und Pneumonie wurde beobachtet. Aufgrund von therapiebedingten Toxizitäten mussten 19 (5 %) Patienten die Behandlung mit Pembrolizumab vorzeitig abbrechen [1035].

Im September 2017 wurde Pembrolizumab vorläufig auf der Basis dieser Daten von der EMA (European Medicines Agency) für die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten zugelassen. Im Juni 2018 wurde die Zulassung auf Patienten mit einem positiven PD-L1-Status (CPS > 10) eingeschränkt, nachdem Zwischenauswertungen der laufenden Phase-III-Studien eine geringere Wirksamkeit bei einer niedrigen PD-L1-Expression zeigten. Auf dem ASCO-Kongress 2018 wurden die aktualisierten Daten der KEYNOTE 052-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten (95 % CI 0,1 – 31.3) vorgestellt. Die Gesamtansprechrate lag bei 29 % inklusive einer Komplettremission von 8 %. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 11,5 Monate (95 % CI 10,0 – 13,3). Eine Stratifizierung nach dem PD-L1-Status ergab, dass Patienten mit einem CPS > 10 eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 18,5 Monaten (95 % CI 12,2 – NR) aufwiesen, hingegen hatten Patienten mit einem CPS < 10 nur eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 10 Monaten (95 % CI 7,8 – 11,6). Bislang liegt zu diesen Auswertungen keine Vollpublikation vor.

Für Pembolizumab liegt für nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten (unabhängig von PD-L1-Status, da vor der Zulassungsbeschränkung erfolgt) eine Frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Im Rahmen der Bewertung wurde der Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als ‚nicht belegt' eingeschätzt. Maßgeblich für die Einschätzung war, dass aufgrund nur indirekter Vergleiche die Effektgrößen bzgl. des Gesamtüberlebens (11,0 Monate medianes Gesamtüberleben, 95 %-Konfidenzintervall: [10,0; 13,6]) nicht ausreichend groß waren (verglichen mit historischen Kohortenstudien zu Carboplatin + Gemcitabin: 7,2 bis 10 Monate). Somit kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese nicht allein auf systematischen Verzerrungen zurückzuführen sind. Andere Endpunkte

(Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungsprofile) konnten wegen fehlender Daten nicht verglichen werden.

Für die nun gültige Indikation: Nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten mit PD-L1-Expression > 5 % wurde im August 2018 eine erneute Nutzenbewertung beschlossen. Entsprechend zu dem Verfahren für Atezolizumab wurde durch den G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassend haben die FDA und EMA die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab für die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten vorläufig zugelassen. Die vorläufigen Zulassungen basieren letztlich auf die zuvor beschriebenen Phase-II-Daten der Studien IMvigor210 und KEYNOTE-052, allerdings mit der Auflage die Effektivität dieser Checkpoint-Inhibitoren in prospektiven Phase-III-Studien erneut zu überprüfen. Im Jahr 2016 wurden daher zwei neue multizentrische, randomisierte, dreiarmige Phase-III-Studien MK-3475-361/KEYNOTE-361und IMvigor130 initiiert. Aufgrund von Zwischenergebnissen dieser Studien wurde im Juni 2018 die Zulassung auf Patienten mit einer erhöhten PD-L1-Expression eingeschränkt.

Im folgenden Abschnitt wurde der Studienaufbau der KEYNOTE-361 und IMVIGOR-130 ausführlich beschrieben:

In der multizentrischen, randomisierten dreiarmigen Phase-III-Studie MK-3475-361/KEYNOTE-361 (NCT02853305) wurden insgesamt 990 Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie eingeschlossen. Es konnten sowohl cisplatin-geeignete als auch cisplatin-ungeeignete Patienten eingeschlossen werden. Als Statifizierungsfaktor wurde bei jedem Patienten der PD-L1-Status bestimmt. Wie bei der KEYNOTE052-Studie (NCT02335424) wurde der „combined positivity score“ (CPS) bestimmt, der sich aus dem Verhältnis von PD-L1 positiven Tumor- und Immunzellen zu der Gesamtzahl aller Tumor- und Immunzellen berechnet. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). In der dreiarmigen Studie wurden Urothelkarzinom-Patienten zu gleichen Anteilen randomisiert:

Arm A: Monotherapie mit Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3 Wochenintervall

Arm B: Kombinationsarm aus platinhaltiger Chemotherapie und Pembrolizumab. In Abhängigkeit vom Patientenstatus konnte zwischen einer cisplatinhaltigen und carboplatinhaltigen Chemotherapie gewählt werden (Cisplatin 70 mg/m2 Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m2 Tag 1 und 8 oder Carboplatin AUC 4.5 oder AUC5 Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m2 Tag 1 und 8 plus Kombination mit Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3 Wochenintervall)

Arm C: Standardarm mit alleiniger platinhaltiger Kombinations-Chemotherapie (Cisplatin 70 mg/m2 Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m2 Tag 1 und 8 oder Carboplatin AUC 4.5 oder AUC5 Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m2 Tag 1 und 8)

Die multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, dreiarmige Phase-III-Studie IMvigor130 (NCT02807636) mit insgesamt 1200 metastasierte bzw. lokal fortgeschrittene Urothelkarzinom-Patienten zeigt ein fast nahezu identisches Studiendesign wie die zuvor beschriebene MK-3475-361/KEYNOTE-361-Studie. Als PD-L1 Inhibitor wurde in dieser Studie Atezolizumab mit der Fixdosis 1200 mg i.v. im 3-Wochenintervall gewählt. Die Stratifizierung des PD-L1-Status erfolgt hier nicht nach dem

„combined positivity score“, sondern die PD-L1-Expression wird ausschließlich auf tumorinfiltrierende Immunzellen analysiert. Primäre Endpunkte sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) sowie auch die Rate an Nebenwirkungen in den einzelnen Studienarmen.

Hintergrund zu 10.16

Es liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor, die das optimale Nebenwirkungsmanagment unter einer Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren untersucht haben. Eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren kann immunvermittelte Nebenwirkungen prinzipiell in allen Organsystemen auslösen. Bislang zeigten sich keine gravierenden Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen den verschiedenen PD-L1 und PD-1 Checkpoint-Inhibitoren. Vor Beginn einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren sollen anamnestisch akute Infektionen und allergische Reaktionen ausgeschlossen werden. Zur Sicherheit von Checkpoint-Inhibitoren bei bestehenden oder früheren Autoimmunerkrankungen gibt es nur begrenzte Daten, daher muss die Risiko-Nutzen-Relation individuell abgewogen werden. Zusätzlich soll dem Patienten ein Immuntherapiepass vor Beginn der Therapie ausgehändigt werden, der Angaben zur spezifischen Therapie und Kontaktdaten für den Notfall enthält. Eine umfassende Patientenaufklärung über Nebenwirkungen und deren Management ist Grundvoraussetzung vor Einleitung einer Immuntherapie. Insbesondere muss der Patient bereits auf leichtgradige Nebenwirkungen im Anfangsstadium sensibilisiert werden. Auch nach dauerhafter Beendigung von Checkpoint-Inhibitoren können noch nach einem längeren Zeitintervall von mehreren Monaten immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten [1102], [1103]. Bei allen Patienten sollte eine klinische Kontrolluntersuchung inkl. Laborwerte ca. 1-2 Wochen nach der Infusion mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor durchgeführt werden sowie jeweils vor dem nächsten Zyklus. Typische immunvermittelte Nebenwirkungen wie Durchfall, Hautreaktionen, Husten, Dyspnoe, Müdigkeit, Kopfschmerz etc. sollen aktiv abgefragt werden. Für das Nebenwirkungsmanagement empfiehlt es sich eine standardisierte Vorgehensweise nach den aktuellen Leitlinien [1104], [1105].

Hintergrund zu 10.17

Es liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor, die das optimale Therapiemonitoring inklusive Bildgebung unter einer Behandlung mit Immmuncheckpoint-Inhibitoren untersucht haben. Aus den beiden Phase-II-Studien IMvigor210 und KEYNOTE052 konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche mediane Zeit bis zum Tumoransprechen auf die Therapie für Atezolizumab und Pembrolizumab mit ca. 2 Monaten in einem ähnlichen Bereich lag. Bei der IMvigor210-Studie Kohorte 1 konnten in vereinzelten Fällen auch ein spätes Therapieansprechen nach erst 6 Monaten beobachtet werden [1033], [1035].

10.2.2.5 Präferenz für den Einsatz von nicht-cisplatinhaltigen Chemotherapien oder Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren

10.18	Konsensbasiertes Statement	neu 2019
EK	Eine Präferenz für Zytostatika oder Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit einem PD-L1 positiven Status, die nicht für cisplatinhaltige Kombinations-Chemotherapien in der Erstlinie geeignet sind, lässt sich aufgrund fehlender randomisierter Vergleichsstudien nicht ableiten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 10.18

Für Urothelkarzinom-Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie in der Erstlinientherapie geeignet sind, liegen zwei multizentrische, einarmige Phase-II-Studien mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab und dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab vor [1033], [1035] (siehe Hintergrundtext 9.22. und 9.23.). Es sei darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse vergleichender Studien zwischen der klassischen Mono- oder Kombinations-Chemotherapie und den Checkpoint-Inhibitoren noch nicht vorliegen. Einerseits zeigen Studien mit klassischen Kombinations-Chemotherapien hohe Gesamtansprechraten von über 35 %, andererseits induzieren Checkpoint-Inhibitoren teilsweise langanhaltende Remissionszeiten bei geringerer medianer Ansprechrate nach RECIST [1013], [1035]. Das immunvermittelte Toxizitätsprofil der Checkpoint-Inhibitoren unterscheided sich grundsätzlich von jenem der klassischen Zytostatika. Insbesondere Hämatotoxizität und Emetogenität sind unter Immuntherapie wesentlich geringer ausgeprägt. Demgegenüber können die eher seltenen, dafür aber auch höhergradig immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Hypophysitis und Myositis ein lebensbedrohliches Krankheitsbild hervorrufen [1106]. Die Entscheidung zwischen einer klassischen Chemotherapie oder einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei einem PD-L1 positiven Status ist multifaktoriell begründet und inkludiert den klinischen Zustand des Patienten, Anamnese bzgl. Kontraindikationen für eine Immuntherapie, Tumor-Remissionsdruck und die Präferenz der Patienten. Die Abbildung 11 zeigt einen Therapiealgorithmus für Urothelkarzinompatienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie geeignet sind.

Kommentar zur Bewertung von Studien in der S3 Leitlinie und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

Die S3-Leitlinienarbeit bewertet klinische Studien mit neuen Substanzen nach dem System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) mit entsprechender Evidenzgraduierung. Für Urothelkarzinom-Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie in der Erstlinientherapie geeignet sind, liegen zwei multizentrische, einarmige Phase-II-Studien mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab und dem PD-1Inhibitor Pembrolizumab vor [1033], [1035]. Ergebnisse vergleichender Studien zwischen der klasssichen Mono- oder Kombinations-Chemotherapie und den Checkpoint-Inhibitoren liegen nicht vor. Daher wurde der Evidenzgrad mit 0 bewertet. Die Entscheidung zwischen einer klassischen Chemotherapie oder einer Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren bei einem PD-L1 positiven Status ist multifaktoriell begründet. Zusammenfassend haben daher sowohl die klassische Chemotherapie auch die

Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab einen festen Stellenwert in der medizinischen Praxis. Die Entscheidung hängt vom klinischen Zustand des Patienten, Anamnese bzgl. Kontraindikationen für eine Immuntherapie, Tumor-Remissionsdruck und die Präferenz der Patienten ab.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen, dass für die Checkpoint-Inhibitoren *Atezolizumab und Pembrolizumab kein Zusatznutzen* für cisplatin-ungegeignete Urothelkarzinom-Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren in der Erstlinientherapie belegt ist. (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3810/2019-06-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_BAnz.pdf;

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3811/2019-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424.pdf .

Es sei darauf hingewiesen, dass **die Verfahren, Beurteilungen sowie die Meßinstrumente zwischen dem G-BA und der S3-Leitliniengruppe letztlich nicht zu vergleichen sind**. Aus Sicht der S3-Leitliniengruppe haben jedoch die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab einen festen Stellenwert in der klinischen Praxis, auch wenn der niedrigste Empfehlungsgrad (Option, „kann“) gewählt wurde.

10.3 Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom

10.19	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2019
EK	Bei Progress nach primärer Chemotherapie oder perioperativer Chemotherapie bzw. Immuntherapie eines metastasierten Urothelzellkarzinoms soll jeder Patient auf die Fähigkeit zur Zweitlinienbehandlung überprüft werden. Insbesondere soll auf die Möglichkeit einer Studienteilnahme hingewiesen werden. Zu den Entscheidungskriterien gehören: • Vortherapie • Kontraindikationen für Zytostatika- und/oder Immuntherapie • Klinischer Patientenstatus • Tumorstatus und • Patientenpräferenz	
	Starker Konsens	

10.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, sollen als Zweitlinie eine Behandlung mit dem Immuncheckpoint Inhibitor Pembrolizumab erhalten.	
Level of Evidence **1++**	[1036]	
	Starker Konsens	

10.21	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad **0**	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, können als Zweitlinie eine Behandlung mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Nivolumab erhalten.	
Level of Evidence **1++** **3**	[1031], [1032], [1034] 3: LoE 1++: Atezolizumab LoE: 3 Nivolumab	
	Starker Konsens	

10.22	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2019
EK	Patienten, die eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, sollen vor Therapiebeginn eine ausführliche Aufklärung über mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen erhalten. Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass auch mehrere Monate nach Therapieende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten können. Treten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend abgeklärt und wenn erforderlich therapiert werden.	
	Starker Konsens	

10.23	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2019
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren und eine Kontraindikation gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren haben, sollten als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erhalten.	
Level of Evidence **1++**	[1014], [1015], [1034]	
	Starker Konsens	

10.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2019
Empfehlungsgrad **0**	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren und eine Kontraindikation gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren haben, können alternativ als Zweitlinie Taxane, ggf. in Kombination mit Gemcitabin erhalten, insbesondere wenn diese nicht in der Primärtherapie enthalten waren.	
Level of Evidence **1+**	[1107], [1108], [1109]	
	Starker Konsens	

10.25	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2019
EK	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die nach platinhaltiger Primärtherapie und guter Verträglichkeit ein therapiefreies Intervall von mindestens 6 Monaten zeigten, jedoch eine Kontraindikation gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren haben, können alternativ eine Wiederaufnahme einer platinhaltigen Kombinationstherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

10.26	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2019
EK	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer Therapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab in der Erstlinie erfahren, können eine Kombinations- oder Mono-Chemotherapie als Zweitlinie erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 10.19 – 10.21

In den beiden vergangenen Jahren wurden Daten zur Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms mit den PD-L1-Antikörpern Atezolizumab, Avelumab und Durvalumab sowie den PD-1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab veröffentlicht. Alle Substanzen wurden in Phase-I/II-Studien untersucht [1110], [1111], [1112], [1113], [1114]

Inzwischen liegen reife Daten von Phase-II Studien [1031], [1032] und insbesondere zwei Phase-III Studie vor [1034], [1036].

Eine Auflistung über die wichtigsten Studienergebnisse von Phase-I/II Studien bzw. Phase-III Studien findet sich in der Tabelle 54 bzw. ein Therapiealgorithmus zur Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms in Abbildung 11.

Zwar konnte in der randomisierten Phase-III Studie KEYNOTE-045 ein signifikanter Unterschied des medianen Gesamtüberlebens zu Gunsten einer Pembrolizumab-Therapie mit 10,3 Monaten im Vergleich zu der Chemotherapie-Kohorte mit 7,4 Monaten gezeigt werden, dennoch muss bei jedem Patienten zuvor die Fähigkeit und Sinnhaftigkeit einer Zweitlinientherapie überprüft werden [1036]. Zusätzlich soll der Patient über neue klinische Studien informiert werden. Folgende Kriterien sollten bei jedem Patienten individuell berücksichtigt werden:

- Vortherapie (bereits durchgeführte Chemo-oder Immuntherapien inkl. Dosisintensität)
- Kontraindikationen für Zytostatika- und/oder Immuntherapie
- Klinischer Patientenstatus (ECOG PS, Schmerzstatus, tumorbedingte Komplikationen)
- Tumorstatus (Tumorlast, Metastasierungsmuster)
- Patientenpräferenz

Nivolumab

In der **CheckMate-275** einarmigen Phase-II Studie (NCT02387996) wurden 270 Patienten nach platinhaltiger Vortherapie mit dem PD-1-Antikörper **Nivolumab** 3 mg/kg i.v. im 2-Wochenintervall behandelt. Als primärer Studienendpunkt wurde das objektive Therapieansprechen gemäß den RECIST-Kriterien 1.1 der Gesamtkohorte gewählt und PD-L1-Subgruppen nach ihrer Expression von Tumorzellen ≥1% und ≥5% stratifiziert. Die objektive Ansprechrate lag für die gesamte Gruppe bei 19,6 % (CI 95% 15,0-24,9) und für Patienten mit einer PD-L1-Expression von >5% bei 28,4% (CI 95% 18,9-39,5). Das Gesamtüberleben betrug für die Gesamtkohorte 8,7 Monate (CI 95% 6,05-nicht erreicht), für die PD-L1-Subgruppe ≥1% Expression 11,3 Monate (CI 95% 8,74-nicht erreicht) und für die PD-L1-Subgruppe < 1% Expression 5,95 Monate (CI 95% 4,30-8.08). Therapie-bedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10% Häufigkeit waren Fatigue, Juckreiz und Diarrhoe. Die Rate an Therapie-assoziierten Grad 3-4 Nebenwirkungen lag ähnlich wie bei anderen Immuncheckpoint-Inhibitor Studien bei 18%, wobei Fatigue und Diarrhoe mit jeweils 2% die höchte Rate an Grad 3 aufwiesen. Aufgrund von therapie-bedingten Toxizitäten mussten 13 (5%) Patienten die Behandlung mit Nivolumab vorzeitig abbrechen [1031]. Unter Berücksichtigung der Studiendaten wurde Nivolumab im Februar 2017 zur Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms nach Progress unter platinhaltiger Therapie von der FDA zugelassen. Im Juni 2017 wurde Nivolumab auch von der EMA für die Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen.

In der **CheckMate-032** Phase-I/II Studie (NCT01928394) wurden Patienten nach platinhaltiger Vortherapie in drei verschiedenden Behandlungsgruppen überpüft: 78 Patienten wurden mit dem PD-1-Antikörper **Mono Nivolumab** 3 mg/kg i.v. im 2-Wochenintervall behandelt. Die zweite Gruppe mit 104 Patienten erhielten zunächst 4 Gaben der Kombination **Nivolumab 3 mg/kg** plus **Ipilimumab 1 mg/kg** i.v. im 3-Wochenintervall, gefolgt von der Monotherapie mit Nivolumab 3 mg/kg i.v. im 2-Wochenintervall. Die dritte Gruppe mit 92 Patienten erhielten das gleiche Behandlungsschema wie die Gruppe 2, allerdings waren die Dosierungen für die ersten 4 Gaben modifiziert mit **Nivolumab 1 mg/kg** plus **Ipilimumab 3 mg/kg** i.v. im 3-Wochenintervall. Als primärer Studienendpunkt wurde das objektive Therapieansprechen gemäß den RECIST-Kriterien 1.1 der Gesamtkohorte gewählt und PD-L1-Subgruppen nach ihrer Expression von Tumorzellen ≥1% stratifiziert. Die objektive Ansprechrate lag für die erste Gruppe mit Mono Nivolumab bei 25.6 % (CI 95% 16,4-36,8) und für Patienten mit einer PD-L1-Expression von >1% bei 26,9 % (CI 95% 11,6-47,8). Die Gruppe 2 mit Nivolumab 3 mg/kg plus Ipilimumab 1 mg/kg zeigte ähnliche Ansprechraten: Gesamtgruppe 26,9 % (CI 95% 18,7-36,5) und für Patienten mit einer PD-L1-Expression von >1% bei 35,5 % (CI 95% 19,2-54,6). Die höchsten Ansprechraten zeigten sich aber in der dritten Gruppe mit Nivolumab 1 mg/kg plus Ipilimumab 3 mg/kg: Gesamtgruppe 38,0 % (CI 95% 28,1-48,8) und für Patienten mit einer PD-L1-Expression von >1% bei 58,1 % (CI 95% 39,1-75,5). Das Gesamtüberleben betrug für die Gesamtkohorte mit Mono Nivolumab 9,9 Monate (CI 95% 7,3-21.1), für die Gruppe 2 mit Nivolumab 3 mg/kg plus Ipilimumab 1 mg/kg 7,4 Monate (CI 95% 5,6-11,0) für die Gruppe 3 mit Nivolumab 1 mg/kg plus Ipilimumab 3 mg/kg 15,3 Monate (CI 95% 10,1-27,6). (Rosenberg JE et al., ESMO 2018, abstract LBA32). In der CheckMate-032 und CheckMate-275 waren die objektiven Ansprechraten und das Gesamtüberleben von Mono Nivolumab im ähnlichen Range (Anpsrechraten 19,6 vs 25,6 %; Gesamtüberleben 8,7 vs 9,9 Monate). Die Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab ist bisher nicht von der EMA zugelassen.

Für Nivolumab liegt in dieser Indikation eine Frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Im Rahmen der Bewertung wurde der Zusatznutzen gegenüber den Vergleichstherapien mit Vinflunin[1] als „nicht belegt" eingeschätzt. Maßgeblich für die Einschätzung war, dass aufgrund nur indirekter Vergleiche die Effektgrößen bzgl. des Gesamtüberlebens (CheckMate 032:10,18 Monate (95 % KI 7,26 - 26,71), CheckMate 275: 8,57 Monate (95 % KI 6,05-11,27] keine klare Überlegenheit zu bisherigen Kohorten mit Vinflunin[2] zeigten. Andere Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungsprofile) konnten wegen weitgehend[3] fehlender Daten nicht verglichen werden, lediglich die Gesamtrate der unerwünschten Nebenwirkungen.

Atezolizumab

In der **IMvigor210** einarmigen Phase-II Studie (NCT02108652) wurde bei 310 Patienten nach platinhaltiger Vortherapie alle 3 Wochen eine Behandlung mit dem PD-L1-Antikörper **Atezolizumab** 1200 mg i.v. durchgeführt. Der primäre Studienendpunkt war das objektive Therapieansprechen gemäß den RECIST-Kriterien 1.1 sowohl für die Gesamtkohorte als auch für drei Subgruppen, die nach der PD-L1-Expression auf Tumor-infiltrierenden Immunzellen stratifiziert wurden (PD-L1-Expression hoch (IC2/3) ≥5%, niedrig (IC1) ≥1% bis <5% und keine Expression (IC0) <1%). Es zeigte sich für die gesamte Studienkohorte eine objektive Ansprechrate von 15% (CI 95% 11-19). Für die PD-L1 Subgruppen fand sich ein objektives Therapieansprechen für IC2/3 von 26% (CI 95% 18-36) und für IC1/2/3 von 18% (CI 95% 13-24). Das Gesamtüberleben lag für die gesamte Kohorte bei 7,9 Monaten (CI 95% 6,6-9,3) und für Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression (IC2/3) bei 11,4 Monaten (CI 95% 9,0-noch nicht erreicht). Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10% Häufigkeit waren Fatigue, Übelkeit, verminderter Appetit und Juckreiz. Bei 16% der Patienten traten Grad 3-4 therapiebedingte Nebenwirkungen auf. Insgesamt zeigten sich bei 5% der Patienten Grad 3-4 immunbedingte Nebenwirkungen, dazu gehörten Pneumonitis, Anstieg der Transaminasen, Hautausschlag und Dyspnoe. Aufgrund von therapie-bedingten Toxizitäten mussten 5% der Patienten die Behandlung mit Atezolizumab vorzeitig abbrechen [1032]. Auf der Grundlage der Phase-II Daten wurde Atezolizumab im Mai 2016 von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und im September 2017 von der EMA zur Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms in den USA zugelassen.

Auf Basis dieser Daten wurde die multizentrische, randomisierte Phase-III Studie **IMvigor 211** (NCT02302807) mit insgesamt 931 Platin-vorbehandelten Patienten initiiert, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch **Atezolizumab** gegenüber einer Chemotherapie (nach Wahl des behandelnden Arztes Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) zeigen sollte. Es wurden 931 Patienten in 198 Zentren randomisiert, 467 in den Arm mit Atezolizumab und 464 in den Arm mit Chemotherapie. In der Gruppe der Chemotherapie wurden 242 Patienten mit Vinflunin behandelt, 148 mit Paclitaxel und 53 mit Docetaxel. Entsprechend dem statisitschen Plan wurde in einer hirarchischen Anordung der Endpunkte das Gesamtüberleben ausschließlich für die PD-L1 positive Subgruppe (IC2/3) als primärer Endpunkt definiert. Eine signifikante Überlebensverlängerung in der IC2/3-Population wurde jedoch nicht erreicht. Das mediane Gesamtüberleben für die IC2/3 Population mit Atezolizumab betrug 11,1 Monate (CI 95% 8,6-15,5) und für die IC2/3 Population mit Standardchemotherapie 10,6 Monate (CI 95% 8,4-12,2); HR 0,87, 95 %-CI 0,63–1,21, p=0,41. Dagegen zeigte sich in der gesamten Studienkohorte ein kleiner, jedoch statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Atezolizumab Gruppe mit einem medianen Gesamtüberleben von 8,6 Monaten (CI 95% 7,8-9,6) im Vergleich der Chemotherapie Gruppe mit 8,0 Monate (CI 95% 7,2-8,6); HR 0,85; 95 %-KI 073–0,95; p=0,038). Eine Post-hoc-Analyse zeigte eine HR von 0,73 (95%-KI 0,58–0,92) für die Immuntherapie im Vergleich zu einer

Taxan-basierten Chemotherapie, wohingegen im Vergleich zu Vinflunin kein Vorteil für die Immuntherapie bestand. Weiterhin fiel auf, dass Patienten mit hoher PD-L1-Expression unabhängig von der zugewiesenen Therapie eine höhere Ansprechrate und ein längeres Überleben aufwiesen. Die PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen scheint zumindest in dieser Studie kein prädiktiver Marker für den Erfolg einer Immuntherapie zu sein, sondern eher ein günstiger prognostischer Marker. Im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie waren die Nebenwirkungen mit Atezolizumab gering. Schwerwiegende therapieassoziierte Nebenwirkungen (Grad 3-4) in der gesamten Studienkohorte fanden sich bei unter 7% der Atezolizumab-Patienten gegenüber 47% der Chemotherapiegruppe. Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade in der Atezolizumab Kohorte mit über 10% Häufigkeit waren Fatigue, Juckreiz, Asthenie, verminderter Appetit, Diarrhoe und Übelkeit. Aufgrund von therapiebedingten Toxizitäten mussten 16 (3%) Patienten im Atezolizumab-Arm und 63 (14%) Patienten im Chemotherapie-Arm die Behandlung vorzeitig abbrechen [1034].

Für Atezolizumab liegt in dieser Indikation eine Frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Im Rahmen der Bewertung wurde gegenüber der Vergleichstherapie[4] ein „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ festgestellt. Maßgeblich für die Einschätzung war, dass in der Gesamtschau weniger Nebenwirkungen unter Atezolizumab auftraten.

Pembrolizumab

In der multizentrischen, randomisierten Phase-III Studie **KEYNOTE-045** (NCT02256436) mit insgesamt 542 Platin-vorbehandelten Patienten wurde der PD-1 Inhibitor **Pembrolizumab** gegenüber einer Chemotherapie (nach Wahl des behandelnden Arztes Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) überprüft. Insgesamt wurden 270 Urothelkarzinom-Patienten nach platinhaltiger Vortherapie im Prüfarm mit Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3-Wochenintervall und im Kontrollarm 272 Patienten mit einer Monochemotherapie behandelt. Als Standard-Chemotherapie konnte zwischen Vinflunin 320 mg/m², Paclitaxel 175 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m² gewählt werden. In der Keynote045-Studie war die Verteilung in der Chemotherapiegruppe im Gegensatz zur IMvigor211-Studie relativ ausgewogen. So erhielten jeweils 84 Patienten Docetaxel und Paclitaxel und 87 Patienten Vinflunin. Die primären Studienendpunkte waren das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben. Hervorzuheben sind die Patienten-Charakteristika mit über 88% viszeraler Metastasierung und über 33% Lebermetastasierung. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des medianen Gesamtüberlebens zu Gunsten einer Pembrolizumab-Therapie mit 10,3 Monaten (CI 95% 8,0-11,8) im Vergleich zu der Chemotherapie-Kohorte mit 7,4 Monaten (CI 95% 6,1-8,3); p=0,002, HR 0,73 (95% CI 0,59-0,91). Wie zuvor beschrieben, war für Pembrolizumab in der KEYNOTE 052-Studie zuvor ein Cutoff von 10% hinsichtlich der PD-L1-Expression (CPS >10%) bestimmt worden. Betrachtet man nun in der KEYNOTE-045 Studie nur diese Patienten mit einer Expression >10%, so bleibt der signifikante Vorteil im medianen Gesamtüberleben für Pembrolizumab erhalten, jedoch sind in beiden Gruppen die Überlebenszeiten kürzer. Für die PD-L1-positve Gruppe mit einem CPS > 10% zeigte sich ein signifikanter Unterschied des medianen Gesamtüberlebens zu Gunsten einer Pembrolizumab-Therapie mit 8,0 Monaten (CI 95% 5,0-12,3) im Vergleich zu der Chemotherapie-Kohorte mit 5,2 Monaten (CI 95% 4,0-7,4); p=0,0005, HR 0,57 (95% CI 0,37-0,88). Dies deutet auf eine prognostisch negative Auswirkung einer hohen PD-L1-Expression hin. Das progressionsfreie Überleben wies dagegen keinen signifikanten Unterschied auf. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 2.1 Monaten (CI 95% 2,0-2,2) für die Pembrolizumab Gruppe und bei 3.3 Monaten (CI 95% 2,3-3,5) für die Chemotherapie Gruppe. Die objektive Ansprechrate der Pembrolizumab-

Therapie betrug 21,1% versus 11,4% im Chemotherapie-Arm (p=0,001). Im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie waren die Nebenwirkungen mit Pembrolizumab gering. Schwerwiegende therapieassoziierte Nebenwirkungen (Grad 3-5) in der gesamten Studienkohorte fanden sich bei 15% der Pembrolizumab-Patienten gegenüber 49,4% der Chemotherapiegruppe. Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade in der Pembrolizumab Kohorte mit über 10% Häufigkeit waren Juckreiz, Fatigue und Übelkeit. Aufgrund von therapiebedingten Toxizitäten mussten 15 (5,6%) Patienten im Pembrolizumab-Arm und 28 (11%) Patienten im Chemotherapie-Arm die Behandlung vorzeitig abbrechen. Zusammenfassend konnte mit der Phase-III KEYNOTE-045 Studie erstmals eine Überlegenheit einer Immuntherapie in diesem Fall mit Pembrolizumab, im Vergleich zur Standardchemotherapie in der Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt werden. Ergänzend wurde auf dem ASCO-Kongress 2017 eine prospektive Auswertung der Lebensqualität, ermittelt mit dem Fragebogen QLQ-C30, während der Teilnahme an der KEYNOTE-045 Studie vorgestellt. Es zeigte sich eine substantiell bessere Lebensqualität für Patienten unter einer Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie. Dies galt sowohl für Patienten mit einem Ansprechen als auch einem Progress. Die Zeit bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität wurde signifikant verlängert. Im September 2017 wurde Pembrolizumab auf der Basis dieser Daten von der EMA (European Medicines Agency) für die Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen [1036]. Die durchschnittliche Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie lag für Atezolizumab, Pembrolizumab und Nivolumab mit ca. 2 Monaten in einem ähnlichen Bereich und war der der Chemotherapie mit Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel vergleichbar.

Für Pembolizumab liegt in dieser Indikation eine Frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Im Rahmen der Bewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie[5] ein „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ festgestellt. Maßgeblich für die Einschätzung waren die gezeigten Vorteile bzgl. des Gesamtüberlebens und der Morbidität (weniger Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Verstopfung, ingesamt weniger schwere unerwünschte Ereignisse).

Avelumab

In der einarmigen **JAVELIN Solid Tumor** Phase-I Studie (NCT01772004) handelt es sich um eine gepoolte Auswertung von insgesamt 249 Urothelkarzinom-Patienten nach platinhaltiger Vortherapie bzw. Patienten, die nicht für eine platinhaltige Chemotherapie in der Erstlinie geeignet waren. Es erfolgte eine Behandlung mit dem PD-L1 Inhibitor **Avelumab** mit 10 mg/kg i.v. im 2-Wochenintervall. Der primäre Studienendpunkt war das objektive Therapieansprechen gemäß den RECIST-Kriterien (Version 1.1.). Die objektive Ansprechrate lag bei 161 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von über 6 Monaten bei 17,0 % (CI 95% 11,0-24,0) inklusive 9 (6%) Patienten mit einer Komplettremission. Patienten mit einem PD-L1 positiven Expressionsstatus von über 5% zeigten eine höhere Gesamtansprechrate von 25,4% im Vergleich zu der Gruppe unter 5% mit einer Ansprechrate von 13,2%. Therapie-bedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10% Häufigkeit waren Infusionsreaktionen und Fatigue. Die Rate an Therapie-assoziierten Grad 3-4 Nebenwirkungen lag bei 8%, wobei Fatigue mit 2% sowie Asthenie, erhöhte Lipasewerte, Hypophosphatämie und Pneumonitis mit jeweils 1% die höchte Rate an Grad 3/4 aufwiesen. Ein therapie-bedingter Todesfall mit Pneumonitis wurde beobachtet. Unter Berücksichtigung der Studiendaten wurde Avelumab im Mai 2017 zur Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms nach Progress unter platinhaltiger Therapie von der FDA zugelassen. Eine Zulassung von der EMA für die Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms wird erwartet. Da

Avelumab aktuell nicht für das Urothelkarzinom in Deutschland zugelassen ist, kann daher gemäß den S3 Leitlinien-Kriterein auch keine Empfehlung ausgesprochen werden [1114].

Durvalumab

In einer einarmigen Phase-I/II Studie (NCT1693562) wurden insgesamt 191 Patienten nach platinhaltiger Vortherapie bzw. Patienten, die nicht für eine platinhaltige Chemotherapie in der Erstlinie geeignet waren, mit dem PD-L1-Antikörper Durvalumab 10 mg/kg i.v. im 2-Wochenintervall behandelt. Als primärer Studienendpunkt wurde das objektive Therapieansprechen gemäß den RECIST-Kriterien 1.1 der Gesamtkohorte gewählt. Die objektive Ansprechrate lag für die gesamte Gruppe bei 17,8 % (CI 95% 12,7-24,0) inklusive 7 Patienten mit einer Komplettremission. Die Häufigkeit eines Ansprechens war in dieser Studie deutlich von der Expression von PD-L1 (Tumorzellen oder infiltrierenden Immunzellen) abhängig. Bei vorhandener PD-L1 Expression lag die Ansprechrate bei 27,6% (CI 95% 19-37,5) und bei negativer Expression bei 5,1% (CI 95% 1.4-12,5). Daher ist die Zulassung der FDA für Durvalumab gemeinsam mit der Komplementärdiagnostik für die PD-L1-Expression mit dem Antikörper SP263 (Ventana) erteilt worden. Bemerkenswert sind bei der Therapie mit Durvalumab die präliminären Daten hinsichtlich eines medianen Gesamtüberlebens von 18,2 Monaten (CI 95% 8,1-nicht erreicht). Therapie-bedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10% Häufigkeit waren nur das Fatigue-Syndrom. Die Rate an Therapie-assoziierten Grad 3-4 Nebenwirkungen lag bei 6,8%, wobei eine Erhöhung der Transaminasen mit 1.6% die höchste Rate Grad 3/4 Toxizitäten ausmachte. Aufgrund von therapie-bedingten Toxizitäten mussten 3 (1.6%) Patienten die Behandlung mit Durvalumab vorzeitig abbrechen. Unter Berücksichtigung der Studiendaten wurde Durvalumab im Mai 2017 zur Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms nach Progress unter platinhaltiger Therapie von der FDA zugelassen. Eine Zulassung von der EMA für die Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms wird erwartet. Da Durvalumab aktuell nicht in Deutschland zugelassen ist, kann daher gemäß den S3 Leitlinien-Kriterein auch keine Empfehlung ausgesprochen werden [1115].

Insgesamt sind also 5 PD-1 Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Indikation metastasiertes Urothelkarzinom untersucht und in den USA zugelassen: Die PD-L1 Antikörper Atezolizumab, Avelumab und Durvalumab sowie die PD-1 Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab. Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich bei Wirkung und Nebenwirkungsspektrum der PD-1 Immuncheckpoint-Inhibitoren um einen „Klasseneffekt“ mit nur geringen Unterschieden zwischen den einzelnen Substanzen handelt.

Für die 3 in Europa zugelassenen Antikörper spricht die S3-Leitliniengruppe für Pembrolizumab aufgrund des in der randomisierten Studie KEYNOTE-045 nachgewiesenen Überlebensvorteils sowie der Lebensqualitätsdaten im Vergleich zur Chemotherapie eine starke Empfehlung aus (Empfehlungsgrad A, 9.30). Dem entsprechend hat auch das Nutzenbewertungsverfahren für Pembrozumab in dieser Indikation im Vergleich zur Chemotherapie (Vinflunin) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergeben.

Alternativ können die ebenfalls EMA zugelassenen Antikörper Atezolizumab und Nivolumab nach platinbasierter Chemotherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0, 9.29.). Diese Empfehlung als Therapiealternative beruht auf der Nutzen-/Risikobewertung dieser Medikamente und der Annahme eines „Klasseneffektes“. Im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V kommt der G-BA dagegen zu einer abgestuften Empfehlung im Vergleich zur Chemotherapie. Für Atezolizumab wurde auf der Basis der

randomisierten Studie IMvigor211 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund geringerer Nebenwirkungen gegenüber einer Chemotherapie zuerkannt; ein Überlebensvorteil wurde in dieser Studie nicht nachgewiesen. Für Nivolumab liegen als Gundlage für die EMA-Zulassung nur einarmige Phase 2 Studien vor. Der Systematik des Nutzenbewertungsverfahrens folgend liegen daher keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen (Vgl. Hintergrund zu 10.14 und 10.15).

Tabelle 54: Übersicht über die klinischen Studien zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms.

Substanz (Studie)	Phase	n	Dosierung	ORR (%)	mOS (Monate)
Atezolizumab (IMvigor210)	II	310	1200mg (3 wöchig)	Gesamt: 16 IC2/3: 28	7,9 IC2/3: 11,9
Atezolizumab (IMvigor211)	III	931	1200mg (3 wöchig)	IC1/2/3: 14 IC2/3: 23	IC1/2/3: 8,9 IC2/3: 11,1
Avelumab (Javelin)	Ib	242	10mg/kg (2 wöchig)	Gesamt: 16,1 IC>5%: 23,8% IC < 5%: 11,5%	Gesamt: 7,7 IC >5%: 8,4 IC<5%: 7,3
Durvalumab (Studie 1108)	I/II	191	10mg/kg (2 wöchig für 1 Jahr)	Gesamt: 17,6 IC>25%: 27,4 IC<25%: 4,1	Gesamt: 18,2* IC >25%: 20,0* IC<25%: 8,1* *Erst-und Zweitlinie
Nivolumab (Check-Mate275)	II	270	3mg/kg (2 wöchig)	Gesamt: 19,6 >5%: 28,4	Gesamt: 8,74 >1%: 11,3
Nivolumab (Check-Mate032)	II	78 (Gruppe 1)	3mg/kg (2 wöchig)	Gesamt: 25,6 >1%: 26,9	Gesamt: 9,9
Pembrolizumab (Keynote 045)	III	P 270 C 272	200mg (3 wöchig)	Gesamt: 21,1 CPS >10%: 21,6	Gesamt: 10,3 CPS >10%: 8,0

ORR = overall response rate, mOS = median overall survival, n= Fallzahl, CPS= combined positivity score

Hintergrund zu 10.22

Siehe Hintergrundtext 9.25

Hintergrund zu 10.23 bis 10.24

Der Einsatz einer Chemotherapie in der Zweitlinienbehandlung sollte sich aufgrund der Überlebens- und Lebensqualitätdaten der KEYNOTE-045- Studie für Pembrolizumab auf Patienten beschränken, die keine Kontraindikation für eine Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren aufweisen.

Vinflunin zeigte als bislang einzige Chemotherapie in einer Phase III-Studie zur Zweitlininentherapie nach platinhaltiger Erstlinientherapie einen signifikanten Überlebensvorteil verglichen mit „best supportive care“ (BSC). In der Studie wurden insgesamt 370 Patienten behandelt. Davon erhielten 253 Patienten Vinflunin in Kombination mit BSC, 117 Patienten wurden einer alleinigen BSC zugeführt. Insgesamt waren die beiden Behandlungsarme ausgeglichen. Allerdings befanden sich in der Vinflunin-Gruppe 10% mehr Patienten mit einem Performance Status (PS) =1. Obwohl die Differenz zwischen den erzielten Gesamtüberleben der beiden Behandlungsgruppen in der zu behandelnden Patientenpopulation (Intention to treat population; ITT) mehr als zwei Monate betrug, war dies nicht statistisch signifikant. In der auswertbaren Patientenpopulation (n=357) dagegen wiesen Patienten, die Vinflunin/BSC erhielten, ein signifikant längeres Gesamtüberleben von 6,9 Monaten im Vergleich zu 4,3 Monaten im Kontrollarm auf (p= 0,04). Das Risiko zu versterben konnte in dieser Patientenpopulation mit Vinflunin um 22% gesenkt werden (HR 0,77; 95% KI 0,61- 0,99). Zudem war die zusätzliche Behandlung mit Vinflunin in allen sekundären Endpunkten einer alleinigen BSC überlegen: So betrug die Gesamtansprechrate (ORR) 8,6% vs. 0% (p=0,006), der Anteil der Krankheitskontrolle (disease control rate) 41,8% vs. 24,8% (p=0,002) und das progressionsfreie Überleben (PFS) 3,0 vs. 1,5 Monate (p=0,001). Die häufigsten Grad 3/4 Nebenwirkungen der Vinflunin-Therapie umfassten Neutropenien (50%), febrile Neutropenien (6%), Anämie (19%), Fatigue (19%) und Obstipation (16%). Ein Rückgang der Lebensqualität war unter Vinflunin nicht zu verzeichnen (p=0,66). Im Gegenteil, in Woche 18 zeigte sich eine positive Entwicklung der Punktzahl für globalen Gesundheitsstatus, wohingegen in der BSC-Gruppe ein kontinuierlicher Rückgang zu verzeichnen war [1014], [1015]. Vinflunin wurde von der EMA im September 2009 für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach platinhaltiger Vorbehandlung zugelassen, eine Zulassung durch die FDA erfolgte nicht.

Die verfügbaren Phase II-Studien und einige retrospektive Analysen zu weiteren Zweitlinienchemotherapien sind in Tabelle 55 und Tabelle 56 aufgelistet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist die Bedeutung dieser Studien angesichts der Entwicklungen im Bereich der Immuntherapie untergeordnet. Komplizierend kommt hinzu, dass die Definition der Zweitlinientherapie in den Studien uneinheitlich war, da teilweise auch Patienten mit alleiniger neo-/adjuvanter Systemtherapie eingeschlossen wurden. Zudem war die Zahl der Therapiezyklen selten festgelegt und richtete sich meist nach dem Krankheitsprogress oder nicht tragbarer Toxizität.

Gemcitabin wies in der Zweitlinienbehandlung als Monochemotherapie eine ORR von 11-29% mit einer geringeren Myelotoxizität als Vinflunin auf. Nab-Paclitaxel erzielte eine ORR 28%. Docetaxel, Cabazitaxel, sowie Platinderivate (Oxali-, Satraplatin) als Monosubstanzen waren dagegen enttäuschend (ORR 0-13%). In einer randomisierten Phase II/III-Studie (SECAVIN) wurde Cabazitaxel mit Vinflunin verglichen, zeigte sich allerdings sowohl bezüglich der Gesamtansprechrate (13% vs. 30%) als auch bezüglich des medianen progressionsfreien Überlebens (1,9 vs. 2,9 Monate) signifikant unterlegen. Auch hinsichtlich des mittleren Gesamtüberlebens wurden tendentiell bessere Resultate mit Vinflunin erzielt. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Phase III-Teil der Studie nicht begonnen [1116].

Die initial vielversprechenden Ergebnisse mit den Folinantagonisten Pemetrexed und Piritrexim konnten in Folgestudien nicht bestätigt werden (ORR 28% bzw. 23% versus 8% bzw. 0-7% in den Folgestudien) [1117].

Kombinationstherapien zeigten bessere objektive Ansprechraten, jedoch auch ein höheres Toxizitätsprofil. Vielversprechende Kombinationen sind anhand der Vielzahl veröffentlichter Phase II-Studien insbesondere taxanbasierte Schemata in Kombination mit entweder Carboplatin (ORR 16-38%) oder Gemcitabin (ORR 30-70%). Die meisten Patienten in diesen Studien hatten allerdings zuvor MVAC erhalten. Die Datenlage nach Vorbehandlung mit Cisplatin und Gemcitabin – der heutigen Standarderstlinienbehandlung – ist dagegen begrenzt. Diese Frage beantwortet lediglich die Studie von Albers et al., wo immerhin 66% der Patienten zuerst mit Gem/Cis +/- weiterer Agenzien und anschließend mit zwei unterschiedlichen Regimen Pac/Gem behandelt wurden. In dieser Studie wurde eine ORR von 38-42% erreicht [1107].

Nach Versagen von Gem/Cis in der Erstlinie scheint zudem basierend auf retrospektiven Analysen eine Applikation von MVAC denkbar, sofern dies Allgemeinzustand und Organfunktion zulassen. Es wurden objektive Ansprechraten von 20-61% erreicht, allerdings um den Preis erheblicher Toxizitäten mit hohen Raten Grad 3/4 Neutropenien und Thombozytopenien. Zudem traten Sepsis-bedingte Todesfälle auf. Aufrgund der geringen Evidenzlage stellt MVAC somit nur eine mögliche Option für wenige ausgewählte Patienten dar.

Fazit der Studien zur Zweitlinienchemotherapie ist, dass Monochemotherapien meist geringere Ansprechraten zeigen, dafür aber auch häufig weniger toxisch sind. Dies bestätigte sich auch in einer retrospektiven Analyse, in der 370 Patienten aus acht Studien verglichen wurden, die entweder eine Taxanmonotherapie oder eine Taxanbasierte Kombinationsbehandlung erhielten [1118]. Entscheidend für die Therapiewahl könnte bei den oft alten, komorbiden Patienten gerade die Verträglichkeit der Behandlung sein.

Unterschiedliche zielgerichtete Therapien wurden als Monotherapien in Phase II-Studien evaluiert (Tabelle 57). Allerdings zeigen die Ergebnisse einen fehlenden oder nur mäßigen Erfolg. So untersuchte eine randomisierte Phase-II-Studie die Effektivität von Pazopanib im Vergleich zu wöchentlichen Paclitaxelgaben (PLUTO-Studie). Aufgrund der fehlenden Effektivität von Pazopanib wurde die Studie frühzeitig nach 131 Patienten anstelle der geplanten 140 Patienten geschlossen. Pazopanib wies im Vergleich zu Paclitaxel ein geringeres mittleres Gesamtüberleben auf ((4,7 Monate (KI: 80%; 4.2 bis 6.4 Monate) vs. 8,0 Monate (KI: 80%; 6.9 bis 9.7 Monate)) [1119], [1120].

Eine weitere Studie untersuchte die Kombination von Ramucirumab und Chemotherapie. In einer Phase III-Studie wurde der humane IgG1 VEGFR-2 Antagonist in Kombination mit Docetaxel randomisiert mit Docetaxel und Placebo verglichen. Die Kombinationsbehandlung erzielte ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als die Monochemotherapie (4,07 Monate [KI: 95%; 2,96–4,47] vs. 2,76 Monate [2,60–2,96 Monate]; HR 0,757, p=0·0118). Ebenso war die Ansprechrate mit 24,5% verglichen mit 14,0% deutlich höher. Daten bezüglich des Gesamtüberlebens liegen aktuell noch nicht vor [1121].

Es bleibt somit abzuwarten, ob die Kombination aus Ramucirumab und Docetaxel eine neue, sinnvolle Alternative für die Zweitlinienbehandlung des metastasierten Urothelkarzinoms wird.

Zur Beantwortung der Frage, ob eine zeitlich beschränkte einer unbeschränkten Therapie in der Zweitlinie überlegen ist, kann nur die Studie von Albers et al. herangezogen werden [1122]. In dieser unverblindeten, multizentrischen Phase 3-Studie wurde bei 102 Patienten in einer Differenzstudie eine Zweitlinienchemotherapie bestehend aus Gemcitabin (1g/qm; d1,8) und Paclitaxel (175mg/qm; d1) mit einer kurzen Laufzeit von sechs Zyklen mit dem gleichen Regime und einer unbeschränkten Laufzeit bis zum Tumorprogress verglichen. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben unterschieden sich in beiden Behandlungsarmen nicht und lagen bei 8 und 7,8 Monaten bzw. 4,0 und 3,1 Monaten. Dies wurde auf den raschen Tumorprogress und die Toxizität der gewählten Kombinationschemotherapie zurückgeführt. Eine fortlaufende Gabe von Gemcitabin und Paclitaxel bis zum Tumorprogress ist somit keine sinnvolle Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom im Rahmen einer Zweitlinientherapie.

Tabelle 55: Phase II/III Studien mit Einzelsubstanzen beim metastasierten Urothelkarzinom

Substanz	Autor	Jahr	Phase	Patien-ten (n)	Erstlinientherapie (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (Mo)	OS (Mo)
Amrubicin	Galsky	2015	II	22	Platin/ Gemcitabin (+ je-weils einmal I-pilimumab/ Dovitinib/ Paclitaxel)		13.6	3.4	7.2
Arsenic tri-oxide	Bajo-rin[1] [1122],	2009	II	12	Cisplatin-based (8)/ Car-boplatin-based (2)/ Gem-citabin-based (2)		0	1.7	6.5
Cabazitaxel	Hofmann-Censits [1123]	2014	II	14	Cisplatin-based		7	NR	NR
Cabzitaxel	Bellmunt	2017	II	35	Platin-basierte Vorbe-handlung		13	1,9	5,5
Docetaxel	McCaffrey [1124]	1997	II	30	MVAC (30)		13	NR	9.0
Docetaxel (weekly)	Kim [1125]	2013	II	31	Platinum-based		6	1.4 (PFS)	9.6
Fluorouracil/ IFNα	Logothetis [1126]	1991	II	30	MVAC (24)/ CMV (3)		30	NR	NR
Fluorouracil	Huan [1127]	1995	II	14	None (1)/Intraarterial Cis (6)/ MVAC (11)		0	NR	23.4 (weeks)

Substanz	Autor	Jahr	Phase	Patien-ten (n)	Erstlinientherapie (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (Mo)	OS (Mo)
Gemcitabin	Lorusso [1128]	1998	II	35	MVAC or MVAC-like (29)/ Other cisplatin-based (6)		23	3.8	5.0
Gemcitabin	Gebbia [1129]	1999	II	24	NR		29	NR	13.0
Gemcitabin	Albers [1130]	2002	II	30	MVAC/MVEC/Cis-MTX (30)		11	4.9	8.7 (DSS)
Gemcitabin	Akaza [1108]	2007	II	46	Cisplatin-based		25	3.1 (PFS)	12.6
Genexol PM	Lee [1131]	2012	II	37	GC	NR	21	2.7	6.5
Ifosfamide	Witte [1132]	1997	II	56	MVAC (15)/CMV (6)/ other Cisplatin-based (4)/other (1)		20	9.6 (weeks)	22 (weeks)
Ifosfamide	Pronzato [1133]	1997	II	20	MVAC (10)/CMV (1)/ other (9)		5	6	8
Interleuklin-2	Kim [1134]	2003	II	17	Cisplatin-based		0	NR	10.5
Irinotecan	Beer [1135]	2009	II	40	Platinum-based (40)		5	2.1 (PFS)	5.4
Ixabepilone	Dreicer [1136]	2007	II	42	Cisplatin- or carboplatin-based	UP	12	2.7 (PFS)	8.0

Substanz	Autor	Jahr	Phase	Patien-ten (n)	Erstlinientherapie (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (Mo)	OS (Mo)
Oxaliplatin	Moore [1137]	2003	II	20	NR		6	NR	NR
Oxaliplatin	Winquist [1138]	2005	II	20	NR		5	44 (days)	209 (days)
Paclitaxel	Papamichael [1139]	1997	II	14	Cisplatin-based (9)/Al-kylating agent-based (2)/RTx (3)		7	NR	NR
Paclitaxel (weekly)	Vaughn [1140]	2002	II	31	MVAC (12)/ Paclitaxel-Carbo(4)/ Cisplatin (2)/ Other (13)/ RTx (13)		10	2.2	7.2
Paclitaxel (weekly)	Joly [1109]	2009	II	45	Gem/Cis		9	3.0	7.0
Nab-Paclitaxel	Ko [1141]	2013	II	48	Cisplatin-based	UP	28	6.0 (PFS)	10.8
Pemetrexed	Sweeney [1142]	2006	II	47	Platinum-based (39)/ Other (8)		28	2.9	9.6
Pemetrexed	Galsky [1143]	2007	II	13	Gem-Cis (3)/ Gem-Carbo (8)/ Other (2)		8	NR	NR
Piritrexim	Khorsand [1144]	1997	II	17	MVAC (9)/CMV (4) /MTX Velban & Cis Carbo (4)		23	NR	NR

Substanz	Autor	Jahr	Phase	Patien-ten (n)	Erstlinientherapie (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (Mo)	OS (Mo)
Piritrexim	Roth [1145]	2002	II	28	MVAC or CMV (14)/ Taxol ± cisplatin or car-boplatin (10)/ Gem-Cis (1)/ Other (3)		7	2.1	7.0
Piritrexim	Lassiter [1146]	2008	II	22	Paclitaxel-based (16)/ MVAC (7)/ CMV (4)/ Gemcitabin-based (7)		0	NR	NR
PM00104 (Za-lypsis®)	Castellano [1147]	2014	II	19 (16 UCB)	Platinum-based (19)		0	1.2 (PFS)	4.6
Pralatrexat	Loriot [1148]	2012	II	30	NR		8	4.0 (PFS)	9.3
Pyrazoloacri-dine	Dodd [1149]	2000	II	14	MVAC (5)/ ITP (4)/ Doxo-Gem and ITP (1)/ Other (4)	NR	0	NR	9.0
Satraplatin	Galsky [1150]	2011	RA	12	Platinum-based (12)		0	NR	NR
Topotecan	Witte [1151]	1998	II	46	Platinum-based (34)/ Other CTx (10)/ RTx (4)		9	6 (weeks)	27 (weeks)
Vinflunine	Culine [1152]	2006	II	51	Gem-platinum (25)/ MVAC or CMV (22)/ Other (4)	NR	18	3.0 (PFS)	6.6

Substanz	Autor	Jahr	Phase	Patien-ten (n)	Erstlinientherapie (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (Mo)	OS (Mo)
Vinflunine	Vaughn [1153]	2009	II	151	Platinum-based		15	2.8 (PFS)	8.2
Vinflunine	Hegele [1154]	2014	RA	21	Platinum-based (21)	NR	19	4.4 (PFS)	6.2
Vinflunine	Bellmunt [1014], [1015]	2009	III	253	Platinum-based	UP	9	3.0 (PFS)	6.9
Vinflunine	Bellmunt	2017	II	35	Platin-basierte Vorbe-handlung		30	2,9	7,6

UP, until progression; NR, not reported; CTx, chemoteherapy; RTx, Radiotherapy; CMV, Cisplatin, methotrexate, vinblastine; ITP, ifosfamide, paclitaxel, cisplatin; MVAC,Methotrexate, vinblas-tine, doxorubicine, cisplatin; MVEC, Methotrexate, vinblastine, epirubicine, cisplatin; RA, retrospective analysis; RR, response rate; TTP, time to progression; OS, overall survival, Mo = Monate; UCB = Urotehlial cancer of the bladder; Gem/Cis = Gemcitabin/Cisplatin; Gem/Carbo = Gemcitabin/Carboplatin; Doxo/Gem = Doxorubicin/Gemcitabin, MTX = Methotrexat; UCB = urothelial bladder cancer

Tabelle 56: Phase II/III Studien mit Substanzkombinationen beim metastasierten Urothelkarzinom

Regime		Autor	Jahr	Phase	Patienten (n)	Erstlinien-therapien (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (MO)	OS (MO)
MVAC	MVAC	Kattan [1155]	1993	RA	7	MVAC (7)		86	NR	NR
	MVAC	Han [1156]	2008	II	30	GC (30)		30	5.3 (PFS)	10.9
	MVAC	Kattan [1155]	1993							
	MVAC	Karadimou [1157]	2010	RA	25	GC (16)/ Carbo/Gem (9)	NR	20	3.8 (PFS)	9.0
	aMVAC	Edeline [1158]	2012	RA	45	Platinum/Gemci-tabin	NR	61	5.8	14.2
	mMVAC	Lee [1159]	2014	RA	28	GC (28)	NR	36	21 (weeks, PFS)	49 (weeks)
Cispla-tin-ba-siert	Cis/5-FU/IFN-α	Logothetis [1160]	1992	II	28	NR		61	NR	NR
	Cis/5-FU/IFN-α	De Mulder [1161]	2000	II	40	MVAC (36)/ CMV (4)		13	NR	4.9
	Cis/MTX/Pacli-taxel	Tu [1162]	1995	II	25	MVAC or MVAC-like		40	NR	NR

Regime		Autor	Jahr	Phase	Patienten (n)	Erstlinien-therapien (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (MO)	OS (MO)
	Cis/Gem/Ifosfa-mid	Pagliaro [1163]	2002	II	51*	MVAC (32)/ CMV (5)/ FAP (6)/ Other (8)		41	NR	9.5
	Cis/Docetaxel/ Ifosfamid	Kakutani [1164]	2014	II	26	MVAC (3)/ GC (11)/ MVAC & GC (12)		27	3.0 (PFS)	8.5
Gemci-tabine-basiert	Gem/Ifosfamid	Pectasides [1165]	2001	II	34	Platinum/taxane-based	NR	21	4.0	9.0
	Gem/Ifosfamid	Lin [1166]	2007	II	23	CMV-T (4)/ P-HDFL (6)/ TP-HDFL (13)	Median 3	22	3.5 (PFS)	4.8
Paclit-axel-ba-siert	Paclitaxel/MTX	Bellmunt [1167]	2002	II	20	MVAC (4)/ MCAVI (16)	UP	32	NR	5.0
	Paclitaxel/MTX/ Epirubicin/ Carboplatin	Halim [1168]	2013	II	40	GC (40)	NR	39	12 (PFS)	12.5
	Paclitaxel/Epiru-bicin	Rozzi [1169]	2011	II	35	Platinum-based (35)	Median 4	29	7.6	12.6
	Paclitaxel/Ifosfa-mid	Sweeney [1170]	1999	II	13	MVAC or CMV (10)/ Gem (2)/ Cisplatin (1)/ RTx (2)		15	NR	8.0

Regime		Autor	Jahr	Phase	Patienten (n)	Erstlinien-therapien (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (MO)	OS (MO)
	Paclitaxel/Ifosfa-mide/Nedaplatin	Kitamura [1171]	2011	II	45	MVAC (35)/ GC (10)	NR	40	4.0 (PFS)	8.9
	Paclitaxel (iv)/Cy-clophos-phamide (po)	Di Lorenzo [1172]	2009	I/II	44	GC (44)		31	5.0	8.0
	Paclitaxel weekly/Cyclo-phosphamide metronomic	Park & Lee [1173]	2014	II	42	GC (42)		33	3.0	6.3
	Paclitaxel/Doxo-rubicin	Kaya [1174]	2012	RA	36	Platinum/Gemci-tabin	NR	33	3.8	NR
Car-boplatin + Paclit-axel	Carboplatin/Pac-li-taxel/APV	Otto [1175]	1997	II	18	MVAC (7)/ MTX-Cis (11)	Median 2.5	22	NR	NR
	Carboplatin/Pac-li-taxel	Vaisham-payan [1176]	2005	II	44	Platinum-based (no taxanes)		16	4.0 (PFS)	6.0
	Carboplatin/Pac-li-taxel	Soga [1177]	2007	II	18	MVAC (18)	UP	33	4.0 (PFS)	11.0
	Carboplatin (weekly)/Pacli-taxel	Kouno [1178]	2007	II	35	MVAC (35)	UP (max 18)	32	3.7 (PFS)	7.9

Regime		Autor	Jahr	Phase	Patienten (n)	Erstlinien-therapien (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (MO)	OS (MO)
	Carboplatin/Pac-li-taxel	Terakawa [1179]	2014	RA	16	GC	UP	31	7.9 (PFS)	17.3
	Carboplatin/Pac-li-taxel/Gem	Ito [1180]	2011	II	8	Cisplatin-based		38	4.5 (PFS)	8.0
Gemci-tabin + Paclit-axel	Gem/Paclitaxel	Meluch [1181]	2001	II	15	MVAC (13)/ Carbo/MTX/Vin-blas-tine (2)		47	NR	NR
	Gem/Paclitaxel	Sternberg [1182]	2001	II	41	MVAC (40)/ CAT (1)		60	NR	14.4
	Gem/Paclitaxel	Fechner [1183]	2006	II	30	MVEC (22)/ CM (8)	6 3-weekly / until pro-gres-sion 2-weekly	44	11.0 (3-weekly) / 6.0 (bi-weekly)	13.0 (3-weekly) / 9.0 (bi-weekly)
	Gem/Paclitaxel	Takahashi [1184]	2006	II	23	None (9)/MVAC (1)/ MEC (11)/ MVEC (1)/ Cisplatin (1)		30 (14 in Cis-re-sistant pts)	NR	12.1
	Gem/Paclitaxel	Matsumoto [1185]	2007	II	10	MVAC (10)	Median 4	70	4.1 (PFS)	10.3

Regime		Autor	Jahr	Phase	Patienten (n)	Erstlinien-therapien (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (MO)	OS (MO)
	Gem/Paclitaxel	Kanai [1186]	2008	II	20	MVAC (20)	Median 7.7	30	NR	11.5
	Gem/Paclitaxel	Suyama [1187]	2009	II	30	MVAC (30)/ MEC (3)	UP	33	NR	11.3
	Gem/Paclitaxel	Ikeda [1188]	2011	II	24	MVAC (24)	UP	42	6.1 (PFS)	12.4
	Gem/Paclitaxel (short-term vs. prolonged treat-ment)	Albers [1107]	2011	II/III	102	GC (53)/ GC plus paclitaxel (2)/ Cis-platin (2)/ GC plus amifostin (2)/ MVAC, MVEC or MC (37)	6x short-term / until pro-gres-sion pro-longed	38 / 42	4.0 (short-term) / 3.1 (pro-longed) (PFS)	7.8 (short-term) / 8.0 (pro-longed)
Andere	FOLFOX-4	Di Lorenzo [1189]	2004	II	16	Adjuvant MVAC (16) plus Gem/Docetaxel (10) or Gem/Paclitaxel (6)		19	NR	4.0
	Docetaxel/Oxa-liplatin	Srinivas & Harshman [1190]	2009	II	11	Platinum-based (11)		9	NR	7.0

Regime		Autor	Jahr	Phase	Patienten (n)	Erstlinien-therapien (n)	Zyklen	RR (%)	TTP (MO)	OS (MO)
	Docetaxel/Ifos-famide	Krege [1191]	2001	II	22	Platinum-based	NR	25	NR	4.0

UP, until progression; NR, not reported; APV, acellular pertussis vaccine; CTx, chemoteherapy; CAT, paclitaxel, doxorubicin, cisplatin; CMV, Cisplatin, methotrexate, vinblastine; CMV-T, CMV plus high-dose tamoxifen; FAP, 5-FU, INF-α 2b, cisplatin; GC, gemcitabin, cisplatin; ITP, ifosfamide, paclitaxel, cisplatin; MCAVI, methotrexate, carboplatin, vinblastine; MEC, methotrexate, epirubicin, cisplatin; MVAC,Methotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatin; aMVAC, accelerated MVAC; mMVAC, modified MVAC; MVEC, Methotrexate, vinblastine, epirubicine, cisplatin; P-HDFL, cisplatin, high-dose 5-FU plus leucovorin; RA, restrospecitve analysis; RTx, Radiotherapy; TP-HDFL, paclitaxel, cisplatin, high-dose 5-FU plus leucovorin; RR, response rate; TTP, time to progression; OS, overall survival*17 patients had received 2 previous chemotherapy regimen; iv = intravenös; po = peroral

Tabelle 57: Phase II/III Studien mit biologischen Targetsubstanzen als Zweitlinientherapie beim metastasierten Urothelkarzinom

Regime	Target	Autor	Jahr	Phase	Patienten(n)	Zyklen	RR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)
Aflibercept	VEGF, PDGF	Twardowski [1192]	2010	II	22		5	2.8	NR
AZD4877	Mitotic spindle kinesin	Jones [1193]	2013	II	39		5	NR	NR
BEZ235	PI3K, mTOR	Seront	2016	II	20		5	2,1	4,2
Bortezomib	Proteasome	Sridhar [1194]	2005	II	18		0	NR	NR
Bortezomib	Proteasome	Gomez-Abuin [1195]	2007	II	20		0	8.1 (weeks) (TTP)	15 (weeks)
Bortezomib	Proteasome	Rosenberg [1196]	2008	II	25		0	1.4 (TTP)	5.7
Cabozantinib	MET	Apolo [1197]	2014	II	23		11	NR	NR
Dovitinib (FGFR3 mut / wt)	FGFR-3	Milowsky [1198]	2013	II	44		0/3	3.0 (mut)/1.8 (wt)	NR
Gefitinib	EGFR	Petrylak [1199]	2010	II	31		3	2.0	3.0
Lapatinib	Her2, EGFR	Wülfing [1200]	2009	II	59 (34 evaluable)		2	8.6 (weeks) (TTP)	17.9 (weeks)

Regime	Target	Autor	Jahr	Phase	Patienten(n)	Zyklen	RR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)
Pazopanib	VEGFR-1/2, PDGFR-a/b,c-KIT	Necchi [1201]	2012	II	41		17	2.6	4.7
Pazopanib	VEGFR-1/2, PDGFR-a/b,c-KIT	Pili [1202]	2013	II	19		0	1.9	NR
PF-03446962 (mAb)	ALK-1	Necchi [1203]	2014	II	14		0	1.8	8
Plitidepsin	VEGF secretion	Dumez [1204]	2009	II	21		0	1.4	2.3
Sorafenib	BRAF, VEGFR-2/3,PDGFR-b	Dreicer [1205]	2009	II	27		0	2.2	6.8
Sunitinib (4/2-schedule/ continuous)	VEGFR-1/2, c-KIT,PDGFR-a/b, FLT3, RE	Gallagher [1206]	2010	II	45		7/3	2.4 / 2.3	7.1 / 6.0
Tamoxifen	ER-B	Lerner [1207]	2012	II	18 (12 evaluable)		8	NR	NR
Temsirolimus	mTOR	Gerullis [1208]	2012	II	15		0	2.5 (TTP)	3.5
TRC105	Endoglin	Apolo	2017	II	13		NR	1,9	8,3

Regime	Target	Autor	Jahr	Phase	Patienten(n)	Zyklen	RR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)
Volasertib	Polo-like kinase 1	Stadler [1209]	2014	II	50		14	1.4	8.5
Vorinostat	SAHA	Cheung [1210]	2008	II	14		0	1.1 (DFS)	4.3
Everolimus/Paclitaxel	mTOR	Niegisch [1211]	2012	II	27		16	2.7 (TTP)	6.5
Cetuximab +/- Paclitaxel	EGFR	Wong [1212]	2012	II	39		25	16.4 weeks	42.0 (weeks)
Lapatinib/Paclitaxel weekly	Her2	Culine [1213]	2012	Case series	6	5-10 Wochen	0	NR	NR
Pazopanib/Paclitaxel weekly	VEGFR-1/2, PDGFR-a/b,c-KIT	Srinivas [1214]	2014	II	26		60	NR	10.0
Lonafarnib/Gemci-tabine	Farnesyltransfe-rase	Theodore [1215]	2005	II	31	Median 3	32	7 (TTP)	11.5
Docetaxel +/- Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET	Choueiri [1216]	2012	II RCT	142 (72 D+V/70 D + Placebo)		7/11	2.6 (D+V) / 1.6 (D + Placebo)	5.9 (D+V)/ 7.0 (D + Placebo)

Regime	Target	Autor	Jahr	Phase	Patienten(n)	Zyklen	RR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)
Docetaxel +/- Ramucirumab	VEGFR	Petrylak (neu) [1121]	2017	III RCT	530 (263 D+R/267 D + Placebo)	4/3	53/31	4.07(D+R)/2,76 (D+Placebo)	NR

Legende: NR = nicht publiziert/nicht berichtet; mAb = monoklonaler Antikörper; D = Docetaxel; V = Vandetanib; VEGF = vascular endothelial growth factor; PDGF = platelet derived growth factor; MET = mesenchymal-epithelial transition factor; FGFR-3 = fibroblast growth factor receptor 3; EGFR = epidermal growth factor receptor; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor vom Typ 2; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor; PDGFR = platelet derived growth factor rezeptor.

Hintergrund zu 10.25

Die Effektivität einer Chemotherapie nach Checkpoint-Immuntherapie in der Folgesequenz wurde bisher in keiner prospektiven Studie untersucht. Eine systematische Literaturrecherche konnte nur eine retrospektive Kohortenstudie von Szabados et al. identifizieren [1217] (Szabados et al. Eur Urol 2017 Volume 2 Pages 149-152). In dieser Studie wurden 2 Patientengruppen untersucht, wobei in beiden Kohorten der Anteil an viszeraler Metastasierung bei 86% lag.

Die erste Gruppe (n = 14) erhielt eine Chemotherapie nach Erstlinienbehandlung mit dem PD-L1 oder PD1-Immuncheckpoint-Inhibitor. Es wurde überwiegend eine Polychemotherapie mit Gemcitabin/Carboplatin (71%) eingesetzt. Die Gesamtansprechrate (ORR) nach Chemotherapie lag bei 64% und die Krankheits-Kontrollrate (DCR = ORR und stabiler Verlauf) bei 85%. In der zweiten Patientengruppe (n=14) wurde nach der Sequenz Erstlinienchemotherapie und Zweitlinien-Immuncheckpoint-Inhibitoren eine erneute Chemotherapie durchgeführt. Die Erstlinienchemotherapie war überwiegend eine Kombinationsbehandlung aus Gemcitabin/Cisplatin (79%). In der Drittlinienchemotherapie nach Immuntherapie wurden überwiegend Carboplatin/Paclitaxel (50%), Gemcitabin/Carboplatin (21%) und Docetaxel (21%) eingesetzt. Die Gesamtansprechrate (ORR) nach Immuntherapie in der Drittlinie lag bei 21% und die Krankheits-Kontrollrate (DCR) bei 92%.

Die Autoren schlußfolgerten, dass der Einsatz von Chemotherapie nach Checkpoint-Immuntherapie eine hohe Ansprechrate bzw. Krankheits-Kontrollrate erzielt. Insbesondere sei keine Kreuresistenz zwischen der Immun- und Chemotherapie zu erwarten. Somit hat nach Angaben der Autroen die Sequenz der Immun- und Chemotherapie einen hohen Stellenwert im Krankheitsverlauf von metastasierten Urothelkarzinom-Patienten. Letztlich müssen jedoch prospektive Sequenzstudien diese Hypothese beweisen [1217] (Szabados et al. Eur Urol 2017 Volume 2 Pages 149-152).

Kommentar zur Bewertung von Studien in der S3 Leitlinie und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

Die S3 Leitlinienarbeit bewertet klinische Studien mit neuen Substanzen nach dem System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) mit entsprechender Evidenzgraduierung. Für Urothelkarzinom-Patienten in der Zweitlinie nach platinhaltiger Chemotherapie liegen eine multizentrische, einarmige Phase-II Studie mit dem PD-1 Inhibitor Nivolumab sowie zwei multizentrische, randomisierte Phase-III Studien mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab und dem PD-L1 Inhibitor Atezolizumab vor. [1031], [1034], [1036].

Für die multizentrische, einarmige Phase-II Studie mit dem PD-1 Inhibitor Nivolumab liegen keine vergleichenden Studienergebnisse mit der klassischen Mono- oder Kombinations-Chemotherapie vor. Daher wurde der Evidenzgrad mit 0 bewertet. Zusammenfassend zeigte Nivolumab trotz fehlender Chemo-Vergleichsgruppe ein klinisch substantielles Wirkpotential, welches mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab vergleichbar ist. Daher hat aus Sicht der S3-Leitliniengruppe der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab einen festen Stellenwert in der klinischen Praxis, auch wenn der Evidenzgrad mit 0 bewertet wurde. Bei der multizentrischen, randomisierten Phase-III Studien mit dem PD-L1 Inhibitor Atezolizumab konnte der primäre Endpunkt Gesamtüberleben nicht erreicht werden. Das bedeutet, dass nach dem vorgegebenen Studiendesign der PD-L1 Inhibitor Atezolizumab keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der klassischen Chemotherapie zeigen konnte. Daher

wurde der Evidenzgrad mit 0 bewertet. Zusammenfassend zeigte Atezolizumab trotz fehlender Überlegenheit zur Chemo-Vergleichsgruppe ein klinisch substantielles Wirkpotential, so dass aus Sicht der S3-Leitliniengruppe der Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab einen festen Stellenwert in der klinischen Praxis behält. Bei der multizentrischen, randomisierten Phase-III Studien mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab konnte der primäre Endpunkt Gesamtüberleben erreicht werden, es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der klassischen Chemotherapie. Daraus ergibt sich der höchste Evidenzgrad mit der stärksten Empfehlung.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 beschlossen, dass für den Checkpoint-Inhibitor *Nivolumab kein Zusatznutzen* in der Zweitlinie nach platinhaltiger Chemotherapie belegt ist. (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21_AM-RL-XXII_Nivolumab_D-293_BAnz.pdf). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, dass für den Checkpoint-Inhibitor *Atezolizumab ein geringer Zusatznutzen* in der Zweitlinie nach platinhaltiger Chemotherapie belegt ist (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3256/2018-03-16_AM-RL-XXII_Atezolizumab_D-314.pdf). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, dass für den Checkpoint-Inhibitor *Pembrolizumab ein beträchtlicher Zusatznutzen* in der Zweitlinie nach platinhaltiger Chemotherapie belegt ist (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16_AM-RL-XXII_Pembrolizumab_D-311.pdf).

Es sei darauf hingewiesen, dass die Verfahren, Beurteilungen sowie die Messinstrumente zwischen dem G-BA und der S3-Leitliniengruppe letztlich nicht zu vergleichen sind. Aus Sicht der S3-Leitliniengruppe hat Pembrolizumab zwar den höchsten Empfehlungsgrad erhalten, jedoch haben die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Nivolumab einen festen Stellenwert in der klinischen Praxis, auch wenn der Evidenzgrad mit 0 bewertet wurde.

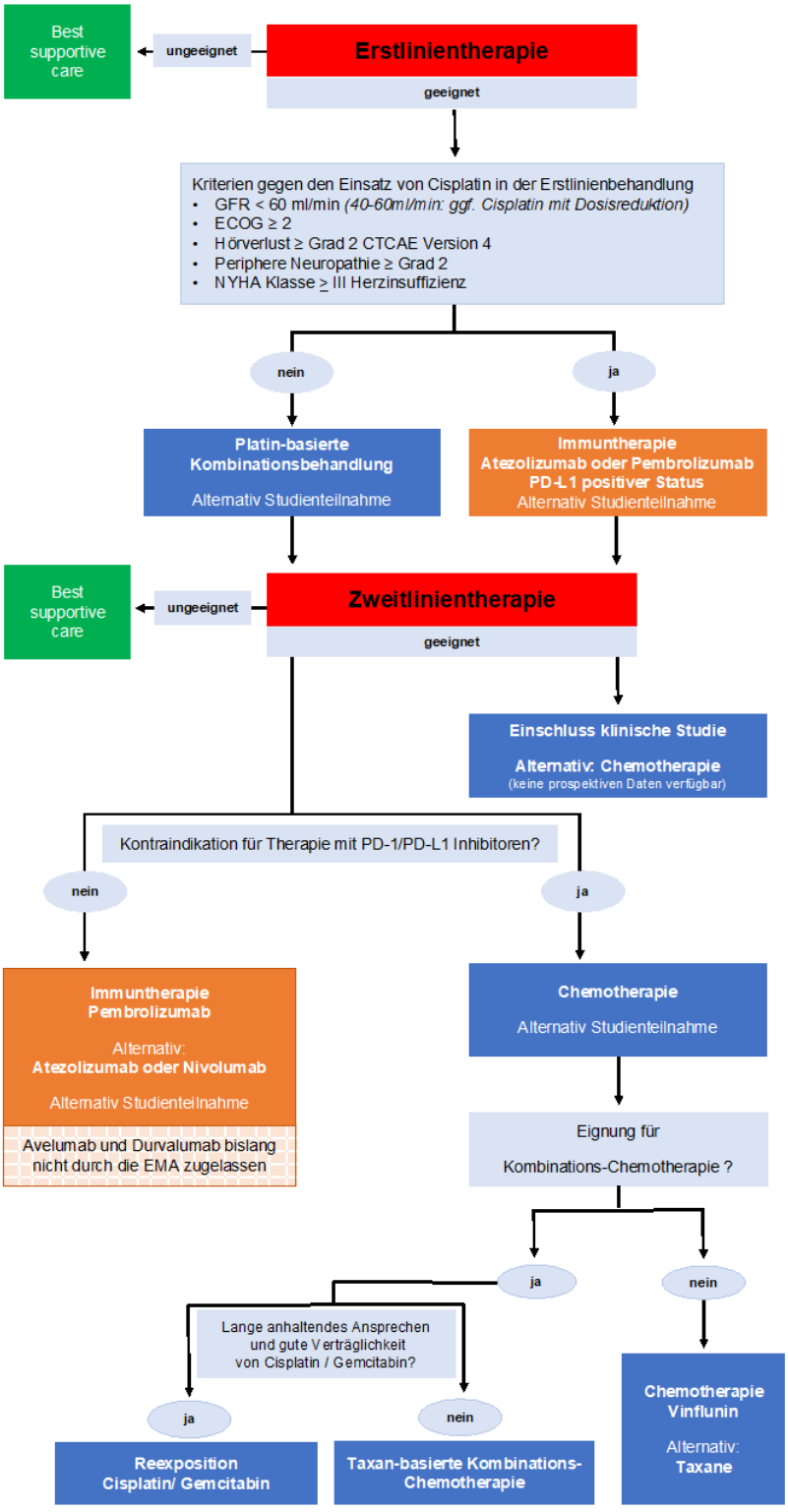

Abbildung 11: Schematische Darstellung für die Therapieentscheidung in der Erst- und Zweilinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms

10.4 Indikation zur Metastasenresektion nach Chemotherapie

10.27	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **0**	Eine Metastasenresektion in kurativer Absicht bei Patienten mit primärem Urothelkarzinom der Harnblase kann bei geeigneten Patienten nach multidisziplinärer Abstimmung als Therapieoption durchgeführt werden. In der Regel handelt es sich dabei um Patienten mit einem guten Performancestatus (PS 0-1), die gut auf eine Chemotherapie angesprochen haben, und lediglich Lymphknotenmetastasen oder eine Oligometastasierung anderer Lokalisation aufweisen.	
Level of Evidence **3**	[1218], [1219], [1220], [1221], [1222], [1223]	
	Starker Konsens	

10.28	Evidenzbasiertes Statement	2016
Level of Evidence **3**	Eine Metastasenresektion bei Patienten, die nicht auf eine Chemotherapie angesprochen haben, ist unter kurativem Aspekt nicht sinnvoll. Bei Patienten mit symptomatischen Metastasen kann eine Metastasenresektion in palliativer Absicht diskutiert werden.	
	[1224]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zum Stellenwert der Metastasenchirurgie beim Urothelkarzinom liegen wenige Studien vor. Fast alle Studien sind retrospektiver Art und beinhalten kleine Patientenzahlen. In der Regel wurde nicht zwischen Urothelkarzinomen der Harnblase und des oberen Harntraktes unterschieden.

Abe et al. berichteten 2007 über 15 primär und 33 im Verlauf metastasierte Patienten. Bei denen mit Metastasen in nur einem Organ, einer nur geringen Metastasenzahl, gutem Ansprechen auf die Chemotherapie und einem guten Performance Status erfolgte eine Metastasenresektion (n=12). In 2 Fällen wurde ein isoliertes Lokalrezidiv reseziert, 3x Lymphknoten und 7x Lungenfiliae. Bis auf ein Lymphadenektomiepräparat und ein Lokalrezidiv enthielten alle Präparate aktives Tumorgewebe. Bei 6 der 10 Patienten erfolgte eine adjuvante Chemotherapie, bei 5 im weiteren Verlauf nochmals eine Metastasenresektion. Das mediane Überleben lag für die Gesamtgruppe bei 17 (9-27) Monate, Patienten mit Metastasenresektion erreichten 42 (19-92) Monate, solche ohne OP nur 10 (6-17) Monate. In der multivariaten Analyse erwiesen sich > 5 Zyklen Chemotherapie (p=0,0022), das Fehlen eines Lokalrezidivs sowie von Leber- und Knochenfiliae (p=0,0146) und eine Metastasenresektion (p=0,0006) als

unabhängige Prädiktoren für ein verlängertes Überleben [1218] . In einer 2014 von derselben Gruppe zur gleichen Thematik publizierten Arbeit mit n=48 Patienten bestätigten sich die Befunde. Das 5-Jahres-Überleben gerechnet ab Metastasenresektion betrug 31%. In der univariaten Analyse hatten Patienten mit Resektion eines solitären Lymphknotenresiduums oder einer solitären Lungenfiliae ein signifikant besseres Überleben mit 81 Mo vs 19 Mo in den anderen Fällen (p=0,0296). Ohne Bedeutung waren die Faktoren Geschlecht, Alter, Primärlokalisation des Tumors, Intervall bis zum Auftreten von Filiae und eine vorherige Chemotherapie für das Gesamtüberleben [1219].

Die größte Serie publizierten Herr et al. von 207 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder primär regional lymphogen metastasierten Urothelkarzinom, hier ausschließlich mit Primärtumor. Es erfolgte bei 80 Patienten (39%) eine Metastasenresektion nach Beendigung der Chemotherapie. Die übrigen Patienten waren bereits unter der Chemotherapie progredient oder waren aufgrund eines schlechten Performance Status bzw. ihrer Komorbiditäten nicht für eine Operation geeignet. Von den 80 operierten Patienten erreichten 24 eine komplette und 44 eine partielle Remission. 12 Patienten sprachen nicht auf die Chemotherapie an. Die Histologie der Residualresektate ergab in 24 Fällen (30%) Nekrose. Von diesen Patienten überlebten 14 (58%) bis zu 5 Jahren. Bei 49 (61%) Patienten war noch aktives Karzinomgewebe vorhanden, die Residuen konnten aber komplett reseziert werden. 20 (41%) Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung. Von den 127 Patienten ohne Metastasenresektion überlebte nur einer (8%) [1223].

Die Gruppe um Sweeney berichtete über 11 Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase und pelvinen und/oder retroperitonealen Lymphknotenfiliae. Alle wurden chemotherapiert und zeigten ein gutes Ansprechen. Im Anschluß erhielten alle eine radikale retroperitoneale und pelvine Lymphadenektomie, in 7 Fällen erfolgte zusätzlich eine Zystektomie. In 2 Fällen kam es zu schwerwiegenderen Komplikationen (1x Chylaszites und Abszeßbildung, 1x intraoperative Verletzung der A iliaca communis). Histologisch fand sich in 9 Fällen aktives Karzinom. Im Median waren 4 Lymphknoten befallen. Dennoch erhielt kein Patient eine adjuvante Chemotherapie, möglicherweise vor dem Hintergrund dass vor der OP im Median 8 Zyklen Chemotherapie verabreicht worden waren. Nach median 7 Monaten zeigten 7 Patienten ein Rezidiv außerhalb der Resektionsgrenzen. 6 Patienten verstarben im Median nach 8 Monaten. Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 7 Monate und 4-Jahres rezidivfreies Überleben 27%. Das mediane krankheitsspezifische Überleben betrug 14 Monate, die 4-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate 36%. Patienten mit weniger als 2 positiven Lymphknoten im Residualresektat zeigten ein signifikant besseres rezidiv- und krankheitsspezifisches Überleben (p=0,006 und 0,01) [1224].

Siefker-Radtke et al. publizierte eine Analyse über 31 Patienten mit Urothelkarzinom aller Lokalisationen im Harntrakt, die sich einer Metastasenresektion unterzogen. 22 Patienten erhielten primär eine Chemotherapie, 9 wurden primär operiert. Metastasen fanden sich in der Lunge (n=24), in überregionalen Lymphknoten (n=4), im Gehirn (n=2) und subcutan (n=1). Eine komplette Resektion gelang in 30 Fällen. Aktives Karzinom fand sich in 29 Resektaten. Dennoch erlitten auch die beiden Patienten mit Nekrose im Verlauf ein Rezidiv. Die mediane Zeit bis zum Progress ab Metastasektomie betrug 7 Monate. Das mediane Überleben ab Resektion wurde mit 23 Monaten, die 5 Jahres-Überlebensrate mit 33% angegeben. Die Lokalisation des Primärtumors, die Chemotherapie und die Histologie des Resektates waren ohne Einfluß auf das Überleben. Die Morbidität der Metastasektomie war gering (3x Pneumothorax, 2x Ileus) [1222]

Eine von Lehmann et al. zusammengestellte, retrospektive multizentrische Fallsammlung aus Deutschland umfasste 44 Fälle von metastasierten Urothelkarzinomen verschiedener Lokalisationen des Harntraktes. In 79% wurde vor und/oder nach der Metastasenresektion eine Chemotherapie verabreicht. Es handelte sich überwiegend um Lymphknotenmetastasen (57% retroperitoneal, 11% überregional) und Lungenfiliae (18%). Es kamen nur Patienten mit einer Metastasenlokalisation für eine Resektion in Frage. Von 22 Patienten, die vor der Operation eine Chemotherapie bekommen hatten, war nur bei vier (18%) Nekrose im Resektat. Das mediane Überleben ab Metastasendiagnose und -resektion betrug 35 und 27 Monate, das progressionsfreie Überleben 19 und 15 Monate, das krankheitsspezifische Überleben 38 und 34 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Metastasektomie lag bei 28%. Weder die Metastasenlokalisation noch die Chemotherapie oder Histologie des Resektates beeinflussten das Überleben [1220].

Bei allen 6 genannten Arbeiten erfolgte die Resektion der Metastasen geplant als Teil des Therapiekonzeptes in kurativer Absicht bei in der Regel asymptomatischen Patienten, die auf die Chemotherapie angesprochen hatten. In der prospektiven Studie von Otto et al. mit 70 Patienten wurden die Metastasen bei 51 Patienten entfernt, da sie Beschwerden bereiteten. Alle Patienten hatten vorher Chemotherapie bekommen. Mehrere Metastasenlokalisationen waren möglich. Ausschluss waren primär nicht komplett resektabel erscheinende Metastasen. Innerhalb der ersten 6 Monate ab Operation erhielten die Patienten keine Chemotherapie. Das mediane Überleben betrug 6 Monate, das 1 und 2 Jahres-Überleben 30 und 19%, unabhängig von der Metastasenlokalisation. Die Entfernung der Metastasen verursachte keine wesentliche Morbidität. Asymptomatische Patienten fühlten sich durch die Operation schlechter (Verschlechterung des Performance-Scores von 1,1 auf 2,1, p=0,007). Symptomatische Patienten zeigten eine Verbesserung der tumorbedingten Symptome (Verbesserung des Performance Scores von 3,3 auf 2,1; p=0,005) [1224].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Entscheidung zur Metastasenresektion beim Urothelkarzinom sehr individuell getroffen werden muss.

Lässt man zunächst die Arbeit von Otto et al. außer Acht, wurden nur Patienten für eine Metastasenresektion ausgewählt, die auf eine Chemotherapie angesprochen hatten und einen guten Performance Status aufwiesen. Die Arbeiten wiesen aber keine weiteren einheitlichen prädiktiven Faktoren nach. Bei den publizierten Arbeiten bestand aber sicher eine Vorselektion in Richtung auf Patienten mit einem frühen Metastasierungsstadium (nur Lymphknotenmetastasen, noch keine Fernmetastasen) oder – bei nachgewiesener Fernmetastasierung – in Richtung auf die eher seltene oligometastatische Situation. Die Frage einer Metastasenresektion in kurativer Intention stellt sich also a priori nur bei einer Minderheit der Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom.

Die Arbeitsgruppe um Otto führte bei Patienten, bei denen die Chemotherapie nicht gewirkt hatte, Metastasenresektionen durch. Hier ergab sich für bis dahin asymptomatische Patienten eine anschließende Verschlechterung ihres Zustandes. Bei symptomatischen Patienten konnten tumorbedingte Symptome gelindert werden. Hier war der Charakter der Metastasenresektion aber rein palliativ.

Zur Morbidität im Zusammenhang mit der Metastasenresektion liegen keine Daten vor während in der Arbeit von Lehmann et. al keine perioperative Mortalität bei Metastasenresektion berichtet wurde [1220].

10.5 Therapie von Knochenmetastasen

10.29	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen oder drohender Instabilität soll eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: • Medikamentöse Schmerztherapie • Strahlentherapie • Operative Intervention (i.d.R. in Kombination mit Bestrahlung) • Biphosphonat oder Denosumab (s. Empfehlung 9.33)	
	Starker Konsens	

10.30	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosponaten oder Denosumab • eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie • eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu besonders sorgfältiger Mundhygiene stattfinden.	
Level of Evidence **3**	[1225], [1226], [1227], [1228]	
	Starker Konsens	

10.31	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad **A**	Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden: • persistierende lokalisierte Knochenschmerzen • drohende spinale Kompression (ggf. auch nach operativer Intervention) • nach operativer Stabilisierung • erhöhtes Frakturrisiko	
Level of Evidence **1++**	[1226], [1227], [1229], [1230], [1231]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Inzidenz von Knochenmetastasen beim metastasierten Blasenkarzinom ist mit 40% hoch [1232]. Die Therapie ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes.

Es wird auf die S3 Leitlinie Supportivmaßnahmen, die im Jahr 2016 erscheint, hingewiesen [1233]. Ebenso auf die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom und auf die ASTRO-Leitlinie [1227], [1229].

Basierend auf einer Adaptation der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wird zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen der monoklonale Antikörper Denosumab oder das Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von Schaden und Nutzen empfohlen [1226], [1234], [1231].

Die Leitliniengruppe dieser Leitlinie entschloss sich im Hinblick auf die Behandlung von Knochenmetastasen zur Verhinderung bzw. Verzögerung von skelettalen Ereignissen, sowohl den RANKL Antikörper Denosumab als auch das Bisphosphonat Zoledronsäure zu empfehlen. Die Evidenz für die Bisphophonate bzw. für den RANKL Antikörper ist im Folgenden dargestellt. Zu einer Umstellung einer laufenden Therapie mit Zoledronsäure auf eine Therapie mit Denosumab liegen keine Daten vor [1227].

Evidenz zu Bisphosphonaten

Die wenigen vorliegenden Studien zeigen in der Auswertung einen grenzwertig signifikanten Effekt bei Einsatz von Zoledronat im Hinblick auf das Auftreten von skeletalen Ereignissen bei Knochenmetastasen solider Tumoren außer Prostatata- und Mammakarzinom [1231], [1235], [1236].

In der Einzelanalyse zeigte Zoledronsäure in der Kombination mit Vitamin D und Kalzium als einzige untersuchte Substanz für das Auftreten skelettaler Ereignisse eine signifikante Senkung im Vergleich zu einer Placebogabe (+ Vitamin D und Calcium), insbesondere für pathologische Frakturen [1237], [1238], [1239]. Daher wurde die Empfehlung zu Zoledronsäure als Bisphosphonat in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom in eine starke Empfehlung geändert. Dabei ist zu beachten, dass der Nachweis des Effekts von Zoledronsäure auf einer einzigen Studie beruht (n = 634). Der absolute Unterschied im Vergleich zu Placebo für das Auftreten von skeletalen Ereignissen beträgt 11 % (44,2 % in der Placebogruppe, 33,2 % in der Gruppe mit Zoledronsäure). Der Zeitraum bis zum Auftreten der skelettalen Ereignisse war mehrere Monate länger, dies war statistisch signifikant (Placebo im Median 321 Tage, Zoldronsäure nach 15 Monaten Median noch nicht erreicht; p = 0,01) [1240].

Evidenz zu Denosumab

Der humane monoklonale Antikörper Denosumab richtet sich gegen RANKL und hemmt dadurch die osteoklastenvermittelte Knochendestruktion.

Henry et al. publizierten 2011 Ergebnisse eines multizentrischen Nicht-Unterlegenheits RCT (n = 1776) [1241]. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Vergleich von Denosumab mit Zoledronsäure hinsichtlich der Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten skelettalen Ereignisses (definiert als pathologische Fraktur, perkutane ossäre Strahlentherapie, chirurgische ossäre Intervention oder Rückenmarkskompression) bei Patienten mit fortgeschrittener Karzinomerkrankung und Knochenmetastasen

unter Ausschluss von Prostata- und Mammakarzinomen, dabei 50% nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome und multiples Myelome. Die Zahlen der Blasenkarzinome wurden unter „Sonstige“ (50%) subsummiert. Patienten mit einer Kreatininclearance von < 30ml/min wurden nicht eingeschlossen, da Zoledronsäure dann nicht appliziert werden kann. Denosumab wird im Unterschied zu Zoledronsäure (i. v.) subkutan appliziert.

Unter Denosumab trat das erste skelettale Ereignis im Median 4,3 Monate später auf als unter Zoledronsäure (20,6 Monate versus 16,3 Monate) bei einer nahezu identischen Gesamtüberlebenszeit beider Gruppen. Die Auswertung erfolgte nach Intention to treat. Der Unterschied war in Bezug auf die Hazard Ratio nicht statistisch signifikant zugunsten von Denosumab – im Sinne der Nichtunterlegenheit, aber auch bei Prüfung auf Überlegenheit. Das Ergebnis wird so eingeschätzt, dass aus den Studienergebnissen die Gleichwertigkeit von Denosumab mit Zoledronsäure hinsichtlich der Zeitdauer bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse sicher abgeleitet werden kann, nicht jedoch die Überlegenheit.

Im Hinblick auf einzelne unerwünschte Wirkungen zeigten sich unter Denosumab statistisch signifikant mehr Hypokalzämien (10,8 % Denosumab, 5,8 % Zoledronsäure). In einem Rote-Hand-Brief der Herstellerfirma wurde bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, über schwere symptomatische Hypokalzämien, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet [1242]. Zur Minimierung des Risikos wurde von der Herstellerfirma bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten eine Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen.

Unter Denosumab und unter Zoledronsäure traten Kieferosteonekrosen und sekundäre Malignome in gleicher Häufigkeit auf. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. Zu bedenken ist die relative kurze Nachbeobachtungszeit. Das Risiko für Kieferosteronekrosen steigt bei längerer Behandlungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer [1241].

Hintergrund zu 10.30

Osteonekrosen des Kiefers wurden erstmals 2003 unter Therapie mit Bisphosphonaten beschrieben und als „OsteoNecrosis of the Jaw (ONJ)“ bezeichnet [1240]. Inzwischen wurde deutlich, dass es sich nicht um eine spezifische Komplikation der Bisphosphonate handelt, sondern um Nebenwirkungen der Gruppe von Knochen-modifizierenden Substanzen [1225]. Die Daten zur Häufigkeit von Kiefernekrosen z. B. bei Patienten mit Prostatakarzinom reichen von 0–18,6 % [1243]. In der 2011 publizierten Studie bei 1904 Patienten zum Vergleich des RANKL Antikörpers Denosumab mit dem Bisphosphonat Zoledronat betrug die Rate von Kiefernekrosen 2 % unter Denosumab und 1 % unter Zoledronat (p = 0,09) [1225]. Patienten mit geplanten dentalen Interventionen wurden in dieser Studie und auch in der Studie zu Zoledronsäure versus Placebo von Saad et al. ausgeschlossen [1238].

Bei Patienten mit Prostatakarzinom und anderen Malignomen, vor allem Mammakarzinom oder multiplem Myelom, sind unter anderem folgende Risikofaktoren für Kiefernekrosen identifiziert worden: Dauer der Behandlung mit knochenmodifizierenden Substanzen, kumulative Dosis, gleichzeitige Behandlung mit Antiangiogenese-Inhibitoren, lokale Bestrahlung, schlechter Zahnstatus, invasive zahnärztliche Eingriffe während der Behandlung mit knochenmodifizierenden Substanzen [1225], [1240].

Es gibt nur wenige prospektive Studien zum Umgang mit Kiefernekrosen bei onkologischen Patienten. Bei Patienten mit Blasenkarzinomen gibt es keine randomisierten Studien zu Präventions- oder Interventionsstrategien. Aus Verlautbarungen internationaler Fachgesellschaften, aus den Zulassungsbestimmungen der betroffenen Medikamente, aus Erfahrungen und der S3-LL zur Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (BP-ONJ) und anderen medikamentenassoziierten Kiefernekrosen lassen sich folgende Empfehlungen ableiten [1243], [1244]:

- Erfassung individueller Risikofaktoren
- Erhebung des Zahnstatus und ggfs. präventive Therapie vor Beginn der Behandlung mit knochenmodifizierenden Substanzen. Bei präventiven Maßnahmen, z. B. Zahnextraktion, ist das onkologische Behandlungsziel zu beachten
- Anleitung zu optimaler Mundhygiene während der Behandlung
- Vermeidung invasiver zahnärztlicher/kieferchirurgischer Eingriffe unter der Therapie mit knochenmodifizierenden Substanzen

Hintergrund zu 10.31

Die lokale perkutane Bestrahlung von schmerzhaften Knochenmetastasen ist eine palliative Maßnahme. Die vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien zeigen eine partielle oder komplette Schmerzlinderung bei 53-86 % der Patienten mit ossären Metatasen unterschiedlicher Genese [1229], [1245]. Die Dauer der palliativen Schmerzkontrolle beträgt bei der Hälfte der Patienten mindestens 6 Monate [1246]. International wird häufig eine Einzeitbestrahlung mit 4-15 Gy durchgeführt. Eine Metaanalyse untersuchte die optimale Einzeldosis für die Einzeitbestrahlung bei 3233 Patienten aus 24 randomisierten Studien mit insgesamt 28 Kollektiven mit Einzeitbestrahlung [1247]. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (84%) erhielt 8 Gy. Generell führten höhere Bestrahlungsdosen zu einer besseren Schmerzkontrolle. Im direkten Vergleich war eine Bestrahlung mit 8 Gy einer Bestrahlung mit 4 Gy überlegen, daher empfehlen die Autoren 8 Gy als Standarddosis für die Einzeitbestrahlung zu betrachten.

Eine Einzeitbestrahlung mit einer Dosis von zumeist 8 Gy führt im Vergleich zu fraktionierten Bestrahlungskonzepten (z. B. 10x3 Gy, 5x4 Gy, 6x4 Gy) zu einer äquivalenten Schmerzkontrolle [1229], [1248]. Eine Metaanalyse mit 25 randomisierten kontrollierten Studien und 5617 Patienten zeigte bzgl. des Schmerzansprechens nach Bestrahlung von schmerzhaften Knochenmetastasen keine Unterschiede zwischen einer Einzeit- oder fraktionierten Radiotherapie (60% vs. 61%, Odds Ratio 0.98), die kompletten Ansprechraten betrugen vergleichbare 23% bzw. 24% (Odds Ratio 0.97) [1248]. Die Inzidenz pathologischer Frakturen im bestrahlten Areal ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (3,3% vs. 3,0%, Odds Ratio 1,10). Es fand sich ein nicht signifikanter Trend für weniger Myelonkompressionen für die fraktioniert bestrahlten Patienten (2.8% vs. 1.9%, p=0.13). Die Rate der durchgeführten Re-Bestrahlungen war jedoch im Einzeitbestrahlungsarm 2,6-fach höher (20% vs. 8%, p<0.00001). In einer Subgruppenanalyse mit schmerzhaften Wirbelkörpermetastasen bestätigten sich diese Ergebnisse [1249]. 235 Patienten erhielten entweder 1x8 Gy oder 10x3 Gy. Auch hier gabe es keine Unterschiede im globalen Schmerzansprechen (70% vs. 62%, p=0,59). Die Rate der Re-Bestrahlungen war in der Einzeitbestrahlungsgruppe erhöht (15% vs. 5%, p=0,01) und es fanden sich häufiger Grad 2-4 Akutnebenwirkungen im fraktionierten Arm (20% vs. 10%, p=0,01).

In einer bereits zitierten großen Metaanalyse ergaben sich bezüglich der Akuttoxizität keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Einzeit- oder einer fraktionierten Bestrahlung [1248]. Typische akute unerwünschte Wirkungen der Bestrahlung, wie z. B.

Appetitverlust, Diarrhoe oder Radiodermatitis, treten in den vorliegenden Studien in 5-37% der Fälle auf [1229], [1246].

Bei tumorbedingter Spinalkanalstenose bzw. bei Rückenmarkskompression sind die frühe Diagnosestellung und die Strahlenempfindlichkeit des Tumors entscheidend für einen möglichen Erfolg der Therapie. Die vorliegenden Studien beschreiben eine Verbesserung der neurologischen Defizite bei etwa 25-64 % der Patienten [1246]. Zum Vergleich einer primären kombinierten Therapie mit operativer Dekompression und perkutaner Strahlentherapie (10x3 Gy) vs. alleiniger Bestrahlung (10x3 Gy) liegt eine kleine randomisierte Studie vor [1250]. Die Studie zeigte bei 101 Patienten mit einer nachgewiesenen Spinalkanalkompression und seit kurzem bestehenden neurologischen Symptomen (< 48 Stunden) signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Erhaltung oder Wiedererlangung der Gehfähigkeit bei kombinierter Therapie (84% vs. 57 %, p=0,001 bzw. 62% vs. 19%, p=0.01). Der chirurgische Eingriff nach erfolgloser alleiniger Strahlentherapie zeigte deutlich schlechtere Ergebnisse als die primär kombinierte Behandlung. Widersprüchliche Daten zu der Fragestellung ergeben sich aus einer matched-pair Analyse mit 108 Patienten mit Dekompressionsoperation und Bestrahlung und 216 Patienten mit alleiniger Radiotherapie [1251]. Hier fanden sich keine Vorteile für die primär operierte und nachbestrahlte Gruppe.

Eine Re-Bestrahlung von schmerzhaften Knochenmetastasen bei Non-Respondern oder bei Patienten mit im weiteren Krankheitsverlauf erneut auftretenden Schmerzen kommt bei bis zu 42% der Fälle in Frage. Eine Metaanalyse beschreibt bei 527 Patienten ein Schmerzansprechen von 58% [1252]. In der einzigen vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie wurde das Schmerzansprechen von Knochenmetastasen nach einer erneuten Bestrahlung mit einer Einzeitbestrahlung von 8 Gy (Arm A) oder einer fraktionierten Dosis von 20 Gy (Arm B) untersucht [1253]. Eine vergleichbares Schmerzansprechen wurde in der per-Protokoll-Analyse bei 45% bzw. 51% der beiden Dosisarme beschrieben (p=0.16). Akutnebenwirkungen traten im Arm A seltener auf: Appetitverlust 56% vs. 66% (p=0.011) sowie Diarrhoe 23% vs. 31% (0.018). Im weiteren Verlauf nach der Zweitbestrahlungen zeigten sich keine Unterschiede bzgl. der Entwicklung von pathologischen Fakturen (7% vs. 5%, p=0.15) oder Myelonkompressionen (2% vs. 1%, p=0.094).

Der Einsatz nuklearmedizinischer Radiopharmaka zur palliativen Schmerztherapie ossärer Metastasen ist abseits vom Prostatakarzinom in der klinischen Routine wenig etabliert [1254], [1255]. Die Anwendung sollte im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.

11 Rehabilitation, Lebensqualität, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin

11.1 Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung

11.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Nach Zystektomie soll den Patienten eine Rehabilitation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

11.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Rehabilitation soll in einer Klinik mit qualitätsgesicherter Zulassung für uroonkologische Rehabilitation erfolgen.	
	Starker Konsens	

11.3	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Die Zielsetzung der Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung besteht in der Behandlung von Funktionsstörungen, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Teilhabe führen. Die Teilhabe am sozialen Leben und die Teilhabe am Erwerbsleben sollen ermöglicht werden.	
	Starker Konsens	

11.4	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Aufnahme in die Rehabilitation sowie bei Entlassung aus der Rehabilitation soll für Patienten nach Zystektomie mit einer intestinalen Harnableitung ein umfassender Status erhoben werden: • Ausführliche Anamnese • Blut- und Urin-Untersuchung • Blutgas-Analyse • Sonographie (insbesondere der ableitenden Harnwege) • Evaluation von Verdauungsstörungen • Mucusbildung • psychische Belastung • bei orthotoper Harnableitung Uroflowmetrie mit Restharn-Sonographie, Miktionsprotokoll, 24-Stunden-Vorlagen-Test. Darüber hinaus sind je nach aufgetretenen Funktionsstörungen spezifische Assessments anzuwenden	
	Starker Konsens	

11.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patienten mit ausgeprägter Harninkontinenz, erheblicher Leistungsminderung und/oder starker psychischer Belastung soll eine verlängerte Rehabilitationsdauer von 4 Wochen angeboten werden.	
	Starker Konsens	

11.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Neoblase soll die postoperative Harninkontinenz mit Hilfe eines multimodalen Therapiekonzepts (pyhsiotherapeutisches Kontinenztraining, Blasentraining und zusätzliche medikamentöse Therapie bei entsprechender Indikation) behandelt werden.	
	Konsens	

11.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Nach Anlage eines Urostomas oder anderer Harnableitungen sollen Schulungen mit dem Ziel der selbständigen Versorgung erfolgen.	
	Starker Konsens	

11.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Zur Therapie der erektilen Dysfunktion sollten unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz Phosphodiesterasehemmer, Vakuumerektionshilfesysteme sowie intrakavernöse Injektionen bzw. intraurethrale Applikationen von Aldoprostadil eingesetzt werden. Bezüglich Sexualstörungen der Frau nach radikaler Zystektomie sollten Beratungen zu Libido-, Erregungs- und Orgasmus-Störungen oder auch zu auftretenden Schmerzen (Vaginismus, Dyspareunie) durch die veränderte Anatomie und verkürzte Scheide sowie bei entsprechender Indikation eine gynäkologische Beratung und Untersuchung angeboten werden.	
	Starker Konsens	

11.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei einem Lymphödem der Beine soll die Frequenz und Intensität der komplexen physikalischen Entstauungstherapie vom klinischen Befund und vom Stadium des Lymphödems bestimmt sein und an klinische Veränderungen angepasst werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 11.1 bis 11.4

Im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) wird das Recht auf Rehabilitationsleistungen gesetzlich geregelt. Es besteht ein gesetzlicher Anspruch auf Leistungen zur Teilhabe (§ 4) mit dem Ziel, bestehende oder drohende Behinderung, Einschränkung der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, Verschlimmerung zu verhüten, Folgen zu mildern, andere Sozialleistungen zu vermeiden/zu mindern, die Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft zu sichern oder zu erleichtern, die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern und eine möglichst selbstständige und selbstbestimmte Lebensführung zu ermöglichen. Dementsprechend soll Patienten nach Zystektomie eine Rehabilitation angeboten werden.

Das Zulassungsverfahren der Deutschen Rentenversicherung (DRV) garantiert einen Qualitätsstandard zur Durchführung rehabilitativer onkologischer Leistungen. Die Deutsche Rentenversicherung hat Anforderungen an das Medizinische Konzept einer Reha-Einrichtung formuliert. Im Konzept werden für die Einrichtung bzw. die jeweilige Fachabteilung neben allgemeinen Daten strukturelle Angaben zur räumlichen, medizinisch-technischen und personellen Ausstattung wie auch Ausführungen zu den medizinisch-konzeptionellen Grundlagen, zum Rehabilitationsablauf inkl. Therapieangeboten sowie zu Dokumentation, Datenschutz, Qualitätssicherung und Forschungsaktivitäten erwartet.

Die Deutsche Rentenversicherung stellt hier eine trägerübergreifend abgestimmte Orientierungsgliederung für das Medizinische Konzept einer Reha-Einrichtung zur Verfügung, aus der die zu berücksichtigenden Gesichtspunkte hervorgehen. Die bei der

Erstellung des medizinischen Konzepts zu beachtenden allgemeinen Rahmenbedingungen sowie formalen und inhaltlichen Aspekte sind in einem kurzen vorangehenden Begleittext (Präambel) festgehalten, der die Konzepterstellung für die Reha-Einrichtungen weiter konkretisiert.

Die Orientierungsgliederung ist auch Grundlage für die Prüfung der Medizinischen Konzepte der Reha-Einrichtungen durch die Mitarbeiter/innen der Rentenversicherungsträger, die für die Zusammenarbeit mit den Reha-Einrichtungen zuständig sind.

Die Vorgaben werden in der Broschüre: Strukturqualität von Reha-Einrichtungen - Anforderungen der Deutschen Rentenversicherung, detailliert dargestellt. Dieses Dokument ist Bestandteil der Erhebung der Strukturqualität von medizinischen Rehabilitationseinrichtungen. Mit dem indikationsspezifischen Erhebungsbogen „S5 Onkologie stationär“ werden die Strukturmerkmale der entsprechenden Fachabteilungen erfasst: Indikationsspezifischer Erhebungsbogen: S5 Onkologie (stationär)

Die Klassifikation therapeutischer Leistungen (KTL) für die medizinische Rehabilitation wird eingesetzt, um das therapeutische Leistungsspektrum der Reha-Einrichtungen zu dokumentieren, zu analysieren und zu bewerten. Die KTL gilt sowohl für die stationäre als auch für die ganztägig ambulante medizinische Rehabilitation von Erwachsenen sowie die stationäre Rehabilitation von Jugendlichen und Kindern. Als ein Bestandteil der Reha-Qualitätssicherung werden die routinemäßig erhobenen und ausgewerteten KTL-Daten jährlich an die Reha-Einrichtungen und die Rentenversicherungsträger zurückgemeldet. [1256]

In der Anschlussheilrehabilitation (AHB) bzw. der onkologischen Nachsorge geht es um die Behandlung von körperlichen Beschwerden, die durch die Tumorerkrankung oder Therapie verursacht wurden. Diese werden möglichst nach einer validen Diagnostik in begleitenden standardisierten Assessments mittels aktiver therapeutischer Maßnahmen und Edukation behandelt. Dazu gehörten auch Maßnahmen, welche die psychischen Belastungen adressieren und so das Ziel unterstützen, die selbstständige Lebensführung und die Teilhabe am gesellschaftlichen bzw. beruflichen Leben zu ermöglichen
Grundlage des Rehabilitationsprozesses ist eine funktionale und psychosoziale Diagnostik, um eine zuverlässige, reproduzierbare Quantifizierung der Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen der Aktivitäten und Partizipation subjektiv und objektiv zu erreichen. Rehabilitationsspezifische Fragestellungen müssen dabei berücksichtigt werden: Inwieweit resultieren Einschränkungen der Funktionsfähigkeit im Alltagsleben und im Beruf, welche Auswirkungen ergeben sich auf das Leistungsvermögen [1257].

Nach einem radikal-chirurgischen Eingriff an der Blase ist besonders auf folgende Symptome bzw. Probleme zu achten:

- Verdauungsstörungen
- Gefahr der Azidose
- Mucusbildung in der Darmersatzblase
- Harnwegsinfekte
- Harnabflussstörungen

Verdauungsstörungen können sich als Obstipation oder Diarrhoe äußern. Die Obstipation resultiert aus der postoperativen Darmmotilitätsstörung und lässt sich durch rektale Einläufe und Einnahme von Abführmitteln oder Mitteln zur

Stuhlgangsregulierung beseitigen. Eine leicht verdauliche, nicht blähende, fettarme Vollkost sowie eine Trinkmenge von zunächst 2-2,5 Liter/Tag sind förderlich für die Darmmotilität. Die Patienten werden hierzu speziell diätetisch beraten.

Bei einer Diarrhoe in der AHB ist zunächst durch Stuhlproben eine Antibiotika-assoziierte Clostridien-Enterocolitis, eine durch Noro-Viren ausgelöste Gastroenteritis sowie eine paradoxe Diarrhoe auszuschließen. Die Diarrhoe ist auch im Sinne einer „therapieinduzierten Diarrhoe“ laut Leitlinie Supportive Therapie abzuklären. Ebenso können die durch Darmverlust auftretenden Verdauungs- oder nachfolgende Resorptionsstörungen mit den Therapieoptionen der S3 Leitlinien abgewogen werden. https://register.awmf.org/assets/guidelines/073-026l_S3_Klin_Ern_Gastro_Chronisches_Darmversagen_2014-07-abgelaufen.pdf

Durch die Bildung einer Darmersatzblase geht ein Teil der physiologischen Resorptionsfläche des Gastrointestinaltrakts verloren. Für die Gallensäuren besteht normalerweise ein enterohepatischer Kreislauf. Kommt es wegen einer verminderten Rückresorption von Gallensäuren zu einer Erhöhung der Gallensäurekonzentration im Dickdarm, so führt dies zu einem starken Wassereinstrom in das Darmlumen und dadurch zur Diarrhoe. Der Therapieversuch besteht in der Bindung der Gallensäuren durch die Gabe von Cholestyramin. Wird der Verlust an Gallensäuren nicht durch entsprechende Resynthese ausgeglichen, können auch die Nahrungsfette nicht in genügendem Maß verfügbar gemacht und resorbiert werden, womit vermehrt Fette im Dickdarm erscheinen und eine Steatorrhoe verursachen können. Ein Behandlungsversuch ist der Austausch von langkettigen durch mittelkettige Fettsäuren. Der häusliche Bedarf ist im multiprofessionellen Team abzustimmen

Bei Verwendung von terminalem Ileum zur Bildung der Darmersatzblase kann es infolge einer verminderten Resorption zu einem Vitamin-B12-Mangel kommen. Eine Bestimmung wird aufgrund ausreichender Speicher erst frühestens nach 3 Jahren empfohlen.

Der zur Harnableitung benutzte Darmabschnitt behält die resorbierenden und sezernierenden Eigenschaften bei. Bei Patienten mit einer Darmersatzblase kommt es nicht selten zur Entwicklung einer Azidose durch Resorption von Ammoniumchlorid aus dem Urinreservoir. Dies kann auch nach Anlage eines Ileumconduits auftreten. Da die meisten Zellfunktionen von einem konstanten pH-Wert abhängen, sind unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Appetitlosigkeit hinweisend. Direkt postoperativ ist eine wöchentliche Kontrolle notwendig. Eine Therapie mit Natriumhydrogencarbonat erfolgt bei einem Base-Exzess unter -2,5 mmol/L.

Die **Mucusbildung** der Darmersatzblase kann zur Restharnbildung und Harnverhaltung mit irreversibler Überdehnung der Neoblase führen und begünstigt Harnwegsinfekte. Die Harnausscheidungsmenge sollte deshalb 2 Liter/Tag betragen. Anfänglich können regelmäßige Spülungen der Darmersatzblase notwendig sein. Sekretolytisch wirksam sind Acetylcystein und spezielle Teemischungen (Galamatee) [1258], [1259]. Die Mucusbildung reduziert sich meist nach einigen Wochen bis Monaten deutlich, wohl durch eine Atrophie der Microvilli der Enterocyten.

Symptomatische **Harnwegsinfekte** treten bei Patienten mit Darmersatzblase im Rahmen der AHB häufig auf. Sie werden begünstigt durch eine längere Dauerkatheter-Versorgung, durch die o.g. Schleimbildung und durch Reflux in den oberen Harntrakt. Symptome sind Unwohlsein, Bauchschmerzen, Schüttelfrost und Fieber. Neben der

testgerechten antibiotischen Therapie ist bei Fieber immer eine vorübergehende Harnableitung mittels Dauerkatheter indiziert.

Harnabfluss-Störungen sind sowohl auf das Nierenhohlsystem als auch auf die Darmersatzblase bezogen anzutreffen. Die Ektasie des Nierenbeckenkelchsystems kann als chronische Ektasie vorbestehen oder die Folge einer Entleerungsstörung der Neoblase sein oder bei einer Harnleiterstenose – dann meist im Bereich der Ureterimplantationsstelle – auftreten. Es erfolgt eine sonographische Kontrolle nach Miktion. Nierenretentionswerte werden mit Vorbefunden verglichen und im Verlauf beurteilt. Eine szintigraphische Abklärung der Nierenfunktion kann hilfreich sein. Nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Neoblase soll die postoperative Harninkontinenz mit Hilfe eines multimodalen Therapiekonzepts (physiotherapeutisches Kontinenztraining, Blasentraining und zusätzliche medikamentöse Therapie bei entsprechender Indikation) behandelt werden. Das physiotherapeutische Kontinenztraining besteht aus der Verbesserung der Wahrnehmungsfähigkeit für Beckenboden, Atmung und Haltung sowie einer Kräftigung der Beckenbodenmuskulatur durch gezielte Übungen. Die Patienten sollen zudem über kontinenzunterstützende Maßnahmen für „drängende“ Situationen sowie über die Nutzung von Hilfsmitteln aufgeklärt werden. Beim Blasentraining sollen Patienten angeleitet werden, mittels Bauchpresse die Neoblase vollständig zu entleeren.

Psychoonkologie in der Rehabilitation versteht sich als psychosoziale Unterstützung von Krebspatienten.

In der S3 LL Psychoonkologie werden die detaillierten Einschränkungen der Funktionsfähigkeit und die rehabilitativen Optionen erörtert. [1260]

Durch die Diagnose Krebs sowie durch die meist erforderliche radikale Therapie und die möglichen Behandlungsfolgen entstehen seelische Belastungen und soziale Veränderungen, die einen speziellen Unterstützungsbedarf begründen.

Zu den durchgeführten psychoonkologischen Maßnahmen und psychosozial wirksamen Faktoren gehören beispielsweise: psychologische Einzelberatungen zur Krankheitsbewältigung, supportive psychotherapeutische Einzelgespräche, Paar- und Angehörigenberatung durch Ärzte und Psychologen, psycho-edukative und indikationsbezogene Vorträge mit anschließender Diskussion, ärztliche Lebensführungsberatung, Gesundheitstraining, allgemein psychoonkologische und indikationenspezifische Gesprächskreise, gesundheitsorientiertes und ressourcenaktivierendes Klinikmilieu, Psychotherapie, kognitives und Hirnleistungstraining, Ergotherapie, Kreativtherapie, Klinikseelsorge und Entspannungstechniken. Im Rahmen einer fachurologischen stationären Rehabilitation verringert sich die psychische Belastung der Patienten signifikant [1257].

Hintergrund zu 11.5 und 11.6
Die radikale Zystektomie stellt auch bei Anwendung laparoskopischer Operationstechniken einen großen operativen Eingriff mit vielfältigen Einflüssen auf die menschliche Physiologie dar. Die multiplen funktionellen Beeinträchtigungen bedürfen einer umfassenden Diagnostik und rehabilitativen Therapie.

Die postoperative Harninkontinenz nach Anlage einer Neoblase mindert zunächst entscheidend die Lebensqualität der Patienten und insbesondere die Teilhabe an sozialen Aktivitäten. Häufig besteht eine multikausale kombinierte Störung der Speicher-, Kontinenz- und Entleerungsfunktion bedingt durch eine passagere Schwäche des

externen Urethralsphinkters, eine anfänglich verminderte Kapazität der Neoblase, intraabdominelle Druckerhöhungen infolge des Operationstraumas, eine insbesondere nächtliche intestinale Hyperperistaltik und eine Mucusbildung der Darmersatzblase.

Die Physiotherapie steht bei der Beseitigung der postoperativen Harninkontinenz im Mittelpunkt. Ein sinnvolles Therapiekonzept zur Beseitigung der postoperativen Harninkontinenz integriert den aktuellen Wissensstand zu Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie [1261], [1262]. Das spezielle physiotherapeutische Kontinenztraining sollte in Gruppen- und Einzeltherapien erfolgen und dabei Komorbiditäten und Schmerzzustände berücksichtigen. Neoblasenedukative Maßnahmen umfassen einen vorsichtigen Kapazitätsaufbau der Neoblase, spezielles Sensibilitätstraining zur Förderung des Ersatzgefühls für die Neoblasenfüllung und spezielle Maßnahmen zur Vermeidung einer nächtlichen Neoblasenenuresis.

Insgesamt können durch das multimodale Kontinenztraining im Rahmen einer Rehabilitation sämtliche Inkontinenzparameter signifikant gebessert werden [1263]; [1227]. Falls es zur Notwendigkeit kommt, die Blase mittels intermittierendem Katheterismus zu entleeren (z. B. Restharnbildung), ist der intermittierende Selbstkatheterismus (ISK) von qualifizierten, anerkannten Pflegefachkräften (z. B. Pflegexperte SKW oder Urotherapeuten) anzuleiten. Der häusliche Bedarf ist im multiprofessionellen Team abzustimmen.

Hintergrund zu 11.7

Die Anlage eines Pouch oder Urostomas bedeutet in der Regel eine eingreifende Veränderung für betroffene Patienten. Die Akzeptanz fällt umso schwerer, je beeinträchtigender die Funktionseinschränkungen sind und je massiver die körperliche Entstellung empfunden wird. Das Selbstwertgefühl der Patienten kann durch ein Stoma deutlich vermindert werden, sodass körperliche, sportliche und soziale Aktivitäten wie auch die Aufnahme der beruflichen Tätigkeit als schwierig und belastend erlebt werden und zu psychischen Beeinträchtigungen führen können. Gerade die äußerlich sichtbare Körperveränderung durch ein Stoma erschwert die Anpassung und führt zu Selbstwert- und Anpassungsstörungen bis hin zu einer Depression [1264]. Bei vielen Betroffenen werden Scham- und auch Ekelgefühle sowie Schmutz- und Geruchsängste zu einer großen psychischen Belastung, die das Bedürfnis nach Intimität gänzlich in den Hintergrund treten lassen. Insofern empfinden Stomaträger häufig ihr Sexualleben durch das Stoma negativ beeinflusst [1264]. Bei Versorgungsproblemen entsteht ein erneuter Beratungs- und Schulungsbedarf, dieser ist durch professionelle Beratung, Anleitung und Schulung der Betroffenen und/oder der Angehörigen zu gewährleisten [899], [1265].

Hierzu sollten entsprechende multiprofessionelle Informationen zur Stomaanlage vom behandelnden Arzt und qualifizierten, anerkannten Pflegekraft (Stomatherapeut/in, Pflegeexpert/in Stoma, Kontinenz und Wunde) gegeben werden. Ein Gespräch mit einem Betroffenen aus einer Selbsthilfegruppe sollte - sofern verfügbar - angeboten werden. Die Stomatherapie in der Rehabilitation sollte sicherstellen, dass der Patient bzw. - sofern er selbst dazu nicht in der Lage ist - dessen Angehörige oder betreuende Personen, selbstständig die Stomaversorgung durchführen können (Beutelwechsel, gesamter Versorgungswechsel und Umgang mit den benötigten Hilfsmitteln zur Stoma-/oder auch Inkontinenzversorgung), die Versorgung mit Stomaartikeln gewährleistet ist und im Bedarfsfall der Zugang zu einem(r) Stomatherapeuten/in möglich ist. Durch den Einsatz von Stomatherapeuten konnte in einzelnen Studien eine Senkung der postoperativen Stoma-Komplikationsrate gezeigt werden [1264].Eine

psychosoziale Beratung und gegebenenfalls Betreuung ist wünschenswert bei Problemen der psychischen Verarbeitung des Tumorleidens, bei Therapiefolgen, bei sozialen Anpassungsstörungen sowie bei der beruflichen Wiedereingliederung [1264].

Besonders bei Auftreten von Komplikationen (Retraktionen, Hernien, Undichtigkeiten der Stomaversorgung, Harnwegsinfektionen, Urinkristallbildung usw.) und insbesondere der parastomalen Haut durch Urinkontakt sowie Versorgungsprobleme ist eine ärztliche Abklärung und stomatherapeutische Konsultation mit Empfehlungen zur Versorgungsanpassung einzuleiten [878], [1266]. Ein erneuter Schulungsbedarf wird berücksichtigt und organisiert.

Kontakte mit erfahrenen Gleichbetroffenen können gerade bei der psychischen Verarbeitung oder der Anpassung an eine veränderte Lebenssituation die wesentliche Hilfe für einen Neubetroffenen darstellen. Gleichbetroffene können durch ihr eigenes Beispiel sowie ihre Erfahrungen im Alltagsleben mit Krankheit und Behinderung glaubwürdig vermitteln, dass eine hohe Lebensqualität auch dann möglich ist. Deswegen sollten Kontaktaufnahmen oder Vermittlung zu Selbsthilfeorganisationen erfolgen [1264].

Sogenannte inkontinente oder nasse Urostomien wie Conduits oder Ureterokutaneostomien sind durch mögliche Undichtigkeiten der Stomaversorgung und Hautirritationen belastet. Hier steht eine optimale Stomatherapie im Vordergrund, bei der eine exakte Ursachenanalyse erfolgen soll. Dazu gehört z. B. die Technik der Stomaversorgung unter Beachtung der lage- und bewegungsabhängigen Hautfaltenbildung. Häufig kann eine suboptimale Stomaversorgung zu Leckagen führen. Hier müssen entsprechend Lösungen zur bedarfsgerechten Stomaversorgung unter Berücksichtigung des Hauttyps sowie der Lebens- und Berufssituation angeboten werden. Weiterhin ist ein individuelles Training wichtig sowie das Finden eines optimalen Versorgungssystems um eine zufriedenstellende Lebensqualität erreichen zu können. Die systematische Ausbildung des Rehabilitanden zum kompetenten Selbstversorger wird intensiv verfolgt, Angehörige werden ebenfalls beraten und angelernt. Die praktische und psychosoziale Bewältigung der Stomaanlage wird in Kleingruppen mit Ärzten, Psychologen und qualifizierten, anerkannten Pflegekräften ("Stomatherapeuten", z. B. Pflegeexperten Stoma, Kontinenz und Wunde) als multiprofessionelles Team bearbeitet. Analoges gilt für die kontinenten Harnableitungssysteme wie supravesikale Pouch-Reservoirs (Kock-Pouch, Mainz-Pouch I, Indiana-Pouch) oder die transrektalen Harnableitungen (Ureterosigmoidostomie, Mainz-Pouch II bzw. Sigma-Rektum-Pouch, augmentierte Rektumblasen), bei denen Probleme in der selbstständigen Durchführung des intermittierenden Selbstkatheterismus, die Vermeidung unwillkürlicher Urinverluste oder Restharnbildung und intestinale Funktionsstörungen vorrangige Rehabilitationsziele werden können. Für die Auswahl der speziellen Versorgungsmaterialien und Katheter für den intermittierenden Selbstkatheterismus und deren Anwendung sowie bei Problemen ist eine ärztliche Abklärung und stomatherapeutische Konsultation einzuleiten, bzw. auch vor Entlassung am Heimatort zu organisieren und eine Weiterführung einzuleiten [1266]. Auch hier unterstützt der Kontakt zu Betroffenen in einer Selbsthilfegruppe die Akzeptanz und den Therapieerfolg.

Grundsätzliche Probleme, die durch die verschiedenen Harnableitungen, (Conduit, Pouch oder Neoblase) bestehen, können während einer Chemotherapie und/oder einer chemotherapieinduzierten Leukopenie verstärkt werden.

Zur Thematik Nebenwirkungen der Chemotherapie siehe Kapitel 10.4.

Hintergrund zu 11.8

Die Empfehlungen zur Therapie der erektilen Dysfunktion entsprechen denen der Leitlinie zum Prostatakarzinom [1227].

Sexuelle Funktionsstörungen und mögliche Interventionen bei der Frau sind unter Kapitel 10.4 beschrieben.

Hintergrund zu 11.9

Lymphödeme der Beine nach Zystektomie können Folge der pelvinen Lymphadenektomie sein. Bei parailiacalen Lymphozelen werden Lymphödeme der Beine häufig beobachtet.

Die Diagnose eines Lymphödems erfolgt durch eine genaue klinische Untersuchung über den „Hautfaltentest nach Stemmer“ (Abheben von Gewebe zwischen Daumen und Zeigefinger), der immer im Seitenvergleich durchgeführt werden soll. Mithilfe eines Maßbandes kann der Umfang der Beine im Verlauf standardisiert gemessen werden – sinnvollerweise immer an gleicher Position an mehreren Stellen des Unter- und Oberschenkels und ohne Zug auf das Maßband. Datum und Tageszeit sollten notiert werden, da Ödemschwankungen über den Tag bzw. je nach Jahreszeit (Sommer/Winter) auftreten. Ab einer Volumenvergrösserung von 1-20 % zur gesunden Seite spricht man von einem mäßigen Lymphödem [1227]. Es sei explizit darauf hingewiesen, dass eine symptomatische Lymphozele und/oder Becken-/Beinenvenenthrombose vorher - bei entsprechendem klinischem Verdacht - ausgeschlossen werden muss, bevor eine spezielle Lymphdrainage eingeleitet wird.

Die Studienlage zur Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten ist sehr unbefriedigend. Allerdings kann auf Erfahrungen der Brustkrebsforschung bei Lymphödemen in den oberen Extremitäten und die AWMF-Leitlinie zum Lymphödem zurückgegriffen werden. Eine kombinierte Physiotherapie (komplexe physikalische Entstauungstherapie) mit Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression ist hierbei die beste Behandlungsmethode [1266]. Während in der Anfangsphase im Stadium II und III eine Lymphdrainage bis zu 2-mal täglich erfolgen soll, kann dies in der Erhaltungsphase auf 1-2x/Woche reduziert werden. Für eine effektive Volumenreduzierung des Lymphödems ist es sinnvoll, die Kompression mit einem Bewegungstraining (z.B. Perineometer) zu kombinieren [1267]. Für die bleibende Volumenreduzierung der Lymphödeme eignet sich vor allem die Kompression (Bandagen oder Bestrumpfung) [899], [1264] . Die Kompression mit Bandagen scheint wirkungsvoller zu sein als die pneumatische Kompression. Das Kinesio-Tape kann eine Alternative zu konventionellen Bandagen darstellen, ist aber mit erhöhten Kosten verbunden. Für die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage als Ödemprävention gibt es derzeit keinen Hinweis.

Es liegen bisher keine prospektiven Studiendaten zur Therapie des Lymphödems der Beine nach radikaler Zystektomie vor. Letztlich besteht hier ein hoher Forschungsbedarf. Die Initiierung von prospektiven, randomisierten Studien wäre dringend erforderlich. Im Leitlinienreport (Kapitel 7.8.3) wurden die einzelnen Expertenmeinungen dokumentiert. Eine Reevaluation mit ggf. neuen prospektiven Studiendaten wird erneut im S3-Leitlinien-Update in 2 Jahren erfolgen.

11.2 Rehabilitationsmaßnahmen für Blasenkarzinompatienten nach systemischer alt: Chemotherapie neu: Therapie

11.10	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Nach systemischer Tumortherapie soll allen rehabilitationsfähigen Patienten mit verifizierbaren posttherapeutischen Funktionsstörungen und positiver Rehabilitationsprognose zur Verbesserung der Lebensqualität eine Anschlussrehabilitation (AHB) angeboten werden.	
	Starker Konsens	

11.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Zu Beginn einer Rehabilitation soll mittels validierter Screeningverfahren sichergestellt werden, dass eine vorhandene Fatigue diagnostiziert, eine Therapie angeboten und der Patient über den Verlauf aufgeklärt wird.	
	Konsens	

11.12	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei systemischem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren sollten immunologische Nebenwirkungen während der Rehabilitation bedacht und mit dem Patienten erörtert bzw. diagnostisch ausgeschlossen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 11.10

Von den 18.270 Neuerkrankungen des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms im Jahr 2018 befanden sich mehr als 50% der weiblichen Patienten im Alter von über 77 Jahren. Bei den Männern fand sich das mittlere Erkrankungsalter bei 73 Jahren [1268]. Patienten mit Harnblasenkarzinom leiden häufig an mehreren Komorbiditäten und befinden sich, je nach onkologischer Vortherapie, in einem reduzierten Ernährungs- und Allgemeinzustand.

Mit der seit 2017 erfolgten Zulassung der sog. Checkpoint-Inhibitoren (PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren) stehen auch älteren und geschwächteren Patientinnen und Patienten systemische Therapieansätze zur Verfügung, bei denen der Einsatz einer neoadjuvanten, adjuvanten oder der palliativen Chemotherapie häufig nicht möglich wäre.

Sowohl die klassische Chemotherapie als auch die immunmodulatorische Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Inhibitor können nachfolgend zu Nebenwirkungen und Toxizitäten führen , die die Lebensqualität der Patienten weiter vermindern und damit eine

Rehabilitation als sinnvoll erscheinen lassen [1269]. Nach systemischer Tumortherapie soll somit entsprechend der gesetzlichen Grundlage allen rehabilitationsfähigen Patienten mit verifizierbaren posttherapeutischen Funktionsstörungen und positiver Rehabilitationsprognose zur Verbesserung der Lebensqualität eine Anschlussrehabilitation angeboten werden. Eine Rehabilitationsbedürftigkeit besteht immer dann, wenn verifizierbare posttherapeutsiche Funktionsstörungen (somatisch und/oder psychisch) vorliegt, die eine nicht nur vorübergehende Beeinträchtigung im täglichen Leben darstellt. Je nach durchgeführter Systemtherapie ist mit unterschiedlichen Funktionsstörungen zu rechnen, die auch zeitlich verzögert auftreten können. Auch psychische Belastungen infolge einer Krebserkrankung (z. B. Rezidivangst, Anpassungsstörungen, Depressivität und vermindertes Selbstwertgefühl) können einen Rehabilitationsbedarf begründen [1270].

Die Rehabilitationsprognose ist eine medizinisch begründete Wahrscheinlichkeits-Aussage über die Erreichbarkeit eines Rehabilitationserfolges. Eine positive Rehabilitationsprognose setzt somit eine Beeinflussbarkeit der relevanten Folgen von systemischer Tumortherapie durch Rehabilitationsleistungen voraus und erwartet das Erreichen eines gewissen Erfolges [1270].

Studien zur Bewertung des Nutzens einzelner Rehabilitationsmaßnahme bei Patienten mit Blasenkarzinom, die eine Chemo- oder Immuntherapie erhalten oder erhalten haben, liegen nicht vor. Es kann daher nur ein Rückschluss von anderen Tumorentitäten auf das Harnblasenkarzinom gezogen werden. Daraus ergibt sich eine niedrige Evidenz für die nachfolgenden Feststellungen in Bezug auf das Harnblasenkarzinom. Darüber hinaus besteht für die betroffenen Patienten ein gesetzlicher Anspruch auf eine entsprechende Rehabilitationsmaßnahme.

Zu Empfehlung 11.11

Unter Fatigue bei Tumorerkrankungen wird ein persistierendes, multidimensionales Erscheinungsbild beschrieben, welches subjektiv empfundene vermehrte Müdigkeit und körperliche Erschöpfung umfasst und mit psychischen Belastungen verbunden sein kann. Die Symptome stellen oftmals die größte Belastung für den Patienten dar und schränken die Lebensqualität und Teilhabe sowie die Belastbarkeit im Alltagsleben nachhaltig ein [1271], [1272], [1273]. Zur Diagnose einer tumorassoziierten Fatigue und zur Beurteilung des Grades der Ausprägung ist dem klinischen Bild entsprechend ein mehrdimensionales Vorgehen erforderlich: die fatigue-bezogene Anamnese, die Erfassung mit Unterstützung durch validierte Fragebögen sowie die somatische Diagnostik. Seit 1998 existiert zur Diagnose der tumorassoziierten Fatigue ein Kriterienkatalog der amerikanischen Fatigue-Coalition, der die verschiedenen Dimensionen der Fatigue erfasst [1273]. Eine tumorassoziierte Fatigue gilt als angenommen, wenn mindestens 6 der 11 Kriterien zutreffen [1274], [1275]. Die Behandlungsindikation sollte nach dem Algorithmus zur Erfassung der tumorassoziierten Fatigue des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gestellt werden [1276]. Bezüglich der Behandlung sei auf die S3-Leitlinien Komplementärmedizin, Psychoonkologie und Palliativversorgung verwiesen [1277], [1260], [1278].

Zu Empfehlung 11.12

Zwar zeigte sich in den Zulassungsstudien der Checkpoint-Inhibitoren generell eine gute subjektive Verträglichkeit im Vergleich zur klassischen Chemotherapie [1036], [1279], dennoch kann es infolge des immunstimulierenden Effekts dieser neuen Substanzen, zu spezifischen autoimmun-bedingten Nebenwirkungen kommen. Diese

können unterschiedliche Organsysteme betreffen, zu unterschiedlichen Zeitpunkten während bzw. nach der Therapie auftreten und sich differentialdiagnostisch teils schwer von Nebenwirkungen der klassischen Chemotherapie abgrenzen lassen (z.B. autoimmun-bedingte vs. Chemo-induzierte Arthralgien oder Colitis).

Dennoch kann neben der klassischen Chemotherapie auch die immunmodulatorische Therapie mit einem PD-1-/PD-L1-Inhibitor zu Nebenwirkungen und Toxizitäten führen, die die Lebensqualität der Patienten weiter vermindern und damit eine Rehabilitation als sinnvoll erscheinen lassen [1280]. Zur Überprüfung, ob eine Rehabilitation zum Beispiel im Rahmen einer Anschlussbehandlung (AHB) infrage kommt und für den Patienten eine geeignete Maßnahme darstellt, sollte die Rehabilitationsbedürftigkeit, -fähigkeit und -prognose herangezogen werden.

Die Evidenz zum Nutzen von Rehabilitationsmaßnahmen ist noch gering, allerdings belegen erste Daten und Review-Arbeiten leicht positive Effekte für sporttherapeutische und psychoedukative Maßnahmen in Bezug auf Fatigue, körperliche Leistungsfähigkeit, krankheits-bezogene Ängste und die allgemeine Lebensqualität [1281].

Die hohe Inzidenz von immunologisch-bedingten Nebenwirkungen bei Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor zeigte sich u.a. in einer systematischen Auswertung von 35 Studien mit über 16,000 Patienten. Hierbei ließ sich bei Patienten, die mit Anti-PD-(L)1-Inhibitoren behandelt wurden, eine Rate von 74 % (14 % Grad ≥ 3) an immunologisch-bedingten adverse events (irAE) dokumentieren. Bei Einsatz eines Anti-CTLA-4 Inhibitors betrug die Rate bis zu 89 % (34 % Grad ≥3) und bei Patienten, die mit einer Kombination von 2 Checkpoint-Inhibitoren behandelt wurden sogar 90 % (55 % Grad ≥ 3) [1282]

Insbesondere sollten bei Einsatz dieser Substanzen neben den häufigen immunbedingten unerwünschten Ereignissen wie Juckreiz, Hautausschlag, Hepatitis und Schilddrüsenunterfunktion Atemwegserkrankungen und Muskel-Skelett-Erkrankungen wie Husten, Dyspnoe, Arthralgie, und Myalgie, berücksichtigt werden. Zusätzlich sollten potentiell vital bedrohliche autoimmun-bedingte endokrinologische Mangelzustände infolge einer Hypophysitis rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

11.3 Erfassung der Lebensqualität bei Blasenkarzinompatienten

11.13	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus des Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

11.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei der Behandlung und Nachsorge von Patienten mit einem Blasenkarzinom sollen die Leitlinien Psychoonkologie und Palliativmedizin angewandt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 11.13 und 11.14

Eine Blasenkrebserkrankung geht mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität (QoL) und Teilhabe sowie entsprechenden Belastungen (Distress) durch körperliche Symptome oder psychosoziale und spirituelle Probleme einher. Dies gilt für heilbare wie auch für unheilbare Krankheitsstadien [292], [1283]. Für die Gewährleistung einer patientenorientierten Behandlung von Krebspatienten ist es sinnvoll und wird für Studien, die Lebensqualität (bzw. die Belastung) der Patienten im Rahmen von Behandlung und Nachsorge routinemäßig gemäß den Empfehlungen (siehe Tabelle 62 und Tabelle 63) mit Patienten-berichteten Outcomes (patient reported outcomes (PROs)) zu erfassen und diese Informationen bei der weiteren Behandlung des Patienten zu berücksichtigen. Eine routinemäßige Einbeziehung von PROs wird im Rahmen von Leitlinien wie z.B. des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen [1284], [1285]. Das Ziel dieser Empfehlungen ist es, die Behandlung nicht nur an den routinemäßig erhobenen Laborwerten und Befunden aus der Bildgebung auszurichten, sondern stets auch die individuelle Patientenperspektive mit einzubeziehen. Diese Empfehlung wird international bereits erfolgreich umgesetzt [1286]. Eine regelmäßige Erfassung von PROs kann den Behandlungsprozess verbessern und Patientenbelastungen reduzieren [1287], [1288]. So konnten Velikova et al. in einer randomisierten Studie an 286 Tumorpatienten zeigen, dass die Rückschlüsse aus der routinemäßigen Erfassung der Lebensqualität (QoL) sowohl die QoL selbst als auch die Arzt-Patienten Kommunikation und die Kontinuität der Behandlung dadurch verbessern konnte, dass QoL-Aspekte wie zum Beispiel Symptomlast und Emotionen in der Begleitung der Patienten häufiger berücksichtig wurden. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Chen et al. konnte gezeigt werden, dass die routinemäßige Erfassung und Besprechung solcher Patientreported Outcomes die Arzt-Patienten Kommunikation und die Patientenzufriedenheit deutlich verbesserte [1289]. Zusätzlich sei auf die S3-Leitlinien Psychoonkologie und Palliativmedizin verwiesen.

Einzelfragen (Single item tools)

Eine praktikable Umsetzung der Forderung nach routinemäßiger Erfassung von PROs bietet das vom NCCN entwickelte und besonders in Nordamerika weit verbreitete NCCN Distress Thermometer, dass auch in deutscher Sprache validiert wurde [1290]. Es besteht aus einer Skala von 0 bis 10 und einer Problemliste als Überweisungsschema zu entsprechenden psychosozialen oder palliativen Diensten. Es wird aufgrund seiner hohen Akzeptanz, seiner Kürze und guten Praktikabilität als Screeninginstrument für den klinischen Einsatz bei kurativ und palliativ behandelten Patienten empfohlen [1290]. Der Cut-off-Wert von 5 gilt als deutlicher Hinweis für ausgeprägte Belastungssituationen. In Bezug auf Depressivität und Angst zeigen sich in der deutschen Fassung des Hospital and Depression Score (HADSbei einem Cut-off > 11) und im Distress-Thermometer bei einem Cut-off-Wert von 5 Sensitivitätswerte von 97% und Spezifitätswerte von 41% [1290]. Der Kurzfragebogen MIDOS stellt eine gute Alternative zur Selbsterfassung von Symptomen durch Patienten dar, denn dieser Fragebogen ist mit 10 Fragen in palliativmedizinischen Behandlungskontexten und Studien eher anwendbar und für viele Schwerkranke durchführbar [1291].

Kurzfragebögen

MIDOS wird mit 4- oder 5-stufigen kategorischen Skalen benutzt. (i)POS: Die Palliative care Outcome Scale (POS) wurde 1999 mit dem Ziel entwickelt, Bedürfnisse von Patienten mit nicht heilbaren und fortschreitenden Erkrankungen zu erheben [1292], [1293]. Im Gegensatz zum MIDOS eruiert er außer den körperlichen Symptomen auch stärker nicht-körperliche (emotionale, soziale, spirituelle) Bedürfnisse der Patienten. Die Skala besteht aus 10 Fragen und abschließend werden die Patienten in einer offenen Frage nach ihren Hauptproblemen befragt. Der POS ist kurz und kann in ca. 10 Minuten ausgefüllt werden. Mittlerweile gibt es auch Versionen zur Fremderfassung durch Angehörige oder Behandler. Seit seiner Entwicklung wurde der POS in einer Vielzahl von Studien und bei verschiedenen Patientengruppen erfolgreich in der klinischen Versorgung, zur Qualitätssicherung oder zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Eine deutsche, validierte Version liegt vor. Durch den kürzlich entwickelten integrierten POS (iPOS), wurde das Originalinstrument weiter verbessert. Diese neue Version liegt ebenfalls in Deutsch vor und ist validiert [1294].

Krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebögen

Von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und anderen Gruppen (z.B. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT.org)) liegen komplexe, krankheitsspezifische Messinstrumente vor. So enthalten diese spezifischen Fragebögen für das muskelinvasive Blasenkarzinom Fragen zu Stoma-Problemen, Miktionsverhalten und –problemen, zur Katheterverwendung, zur Flatulenz, zum Körperbild und zum Sexualverhalten. Die Berechnung der Skalen erfolgte anhand einer von der EORTC mitgelieferten Formel. Eine Berechnung der Skalen kann erfolgen, wenn wenigstens die Hälfte der Fragen beantwortet wurde. So liegt z.B. mit dem EORTC QLQ-BLS24 ein 24 Punkte Fragebogen für Patienten mit oberflächlichem Blasenkarzinom (Ta, T1, CIS) vor, während der 30 Punkte lange EORTC QLQ-BLM30 für Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom (T2, T3, T4a & T4b) entwickelt wurde [1295], [1296]. Diese umfassenden Fragebögen ermöglichen eine besonders detaillierte Erfassung der krankheitsspezifischen Probleme, sind jedoch sehr umfangreich, daher zeitraubend und weniger tauglich als Screening-Instrumente. Allerdings bieten diese Fragebögen im Kontext klinischer Studien die Möglichkeit der besonders

detaillierten, patientenzentrierten und änderungssensitiven Erfassung der Auswirkungen der Studieninterventionen auf das (Er-)Leben der Patienten.

11.4 Psychosoziale Aspekte: Beratung, Begleitung und Behandlung

11.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patienten und ihre Angehörigen sollen im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf bedarfsorientiert Zugang zu Informationen und aufklärenden Gesprächen haben, um informierte Entscheidungen treffen zu können.	
	Starker Konsens	

11.16	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Therapie-induzierte sexuelle Funktionsstörungen sollten sowohl im kurativen wie auch im palliativen Behandlungskontext diagnostiziert und therapiert werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 11.15 und 11.16

Einleitung

Patienten, bei denen ein Blasentumor diagnostiziert wurde, sind im Verlauf der Krebserkrankung und medizinischen Behandlung mit einer Bandbreite unterschiedlicher körperlicher, psychischer, sozialer und spiritueller so wie religiöser Belastungen konfrontiert, die sich auf alle Lebensbereiche auswirken und die Lebensqualität und Teilhabe einschränken können [1297], [1298]

Insbesondere tritt dies durch funktionelle Beeinträchtigungen nach neuen kontinenten und inkontinenten Harnableitungen auf, die akzeptiert und deren Handhabung trainiert werden müssen. Die körperlichen und psychischen Auswirkungen ebenso wie soziale Belastungen können zahlreiche Funktionsstörungen nach sich ziehen, die einer psychosozialen Beratung, Begleitung, Behandlung oder Mitversorgung bedürfen [1299].Körperliche Beeinträchtigungen umfassen beispielsweise gastrointestinale und urologische Funktionsstörungen (Verdauungsstörungen, Blasen- und Darminkontinenz, Miktionsstörungen) sowie sexuelle Funktionsstörungen (eingeschränkte Libido, fehlende Lubrikation, Erektionsstörungen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr) [1300].

Zu den psychischen Funktionsstörungen zählen unter anderem Einschränkungen der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion; Einschränkungen der Kontaktfähigkeit, der Problemlösefähigkeit und des Umgangs mit der Erkrankung sowie die mangelnde Fähigkeit, soziale Unterstützung zu mobilisieren. Insbesondere durch ein Urostoma kann das Selbstwertgefühl der Patienten deutlich

eingeschränkt werden, sodass körperliche Aktivitäten eingeschränkt werden und erhebliche Anpassungsproblemen auftreten können.

Soziale Funktionsstörungen zeigen sich als Beeinträchtigungen im Alltag (z.B. reale oder befürchtete Einschränkungen der Mobilität durch Inkontinenz) und im Beruf (Leistungsfähigkeit, Art und Umfang der Beschäftigung,Kontaktfähigkeit) oder in der familiären und sozialen Interaktion [1300]. Dies gilt für heilbare wie für nicht-heilbareKrankheitsstadien [1301], [1302].

Neben professioneller Mitbehandlung soll auf die unterstützende Wirkung eines Erfahrungsaustausches mit Gleichbetroffenen einer Selbsthilfegruppe hingewiesen werden. Auskunft gibt der Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e.V. (www.blasenkrebs-shb.de).

Zusätzlich sei auf die S3-Leitlinie Psychoonkologie und die dort aufgeführten Empfehlungen für die psychoonkologische Versorgung von Patienten mit Tumorerkrankungen verweisen. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie

Hintergrund zu 11.15

Eine ausführliche Aufklärung über den Krankheitsverlauf ist essentiell, damit Patienten selbst über weitere Therapiemöglichkeiten entscheiden können. Um zu einer informierten Entscheidung befähigt zu sein, bedarf es verständlicher Informationen und der Fähigkeit, diese Informationen sachgerecht und emotional zu verarbeiten. Zudem ist ein gutes Vertrauensverhältnis zu den professionellen Behandlern wichtig. Befragungen von Patienten mit onkologischen Erkrankungen und ihren Angehörigen ergeben, dass nicht selten deutliche Defizite hinsichtlich der Erfüllung von Informationsbedürfnissen bestehen [1283]. Patientenzentrierte Aufklärungsgespräche und Informationsmaterialien können sich positiv auf Krankheitsverarbeitung, Befinden und Lebensqualität auswirken [1303], [1304], [1305], [1306], [1307], [1308]. Im ärztlichen Gespräch ist es selbstverständlich, dass die individuellen Wünsche, Sorgen und Bedürfnisse des Patienten erfasst und berücksichtigt werden müssen. Der Patient benötigt daher ein ausführliches Gespräch, um einerseits die unterschiedlichen Therapieoptionen verstehen zu können und andererseits eine Therapieentscheidung selbst treffen zu können. Insbesondere ist eine detaillierte Aufklärung über die Wirksamkeit, Prognose und möglichen Risiken sowie therapieassoziierte Nebenwirkungen sehr wichtig. Hier ist es empfehlenswert, dass die multidimensionalen Auswirkungen der Erkrankung auf das Leben des Patienten berücksichtigt werden und auf entsprechende Unterstützungsmöglichkeiten hingewiesen wird, beispielweise durch das Einholen einer Zweitmeinung, stationäre und ambulante Unterstützung durch Psychoonkologen und –therapeuten, Palliative Care- und Sozialdienste, Seelsorger sowie auf die Möglichkeit des unterstützenden Erfahrungsaustausches mit Gleichbetroffenen in einer Selbsthilfegruppe.

Die Informationsbedürfnisse sind von Patient zu Patient unterschiedlich, so dass auf eine individuell angepasste Informationsvermittlung geachtet werden sollte. Insbesondere führt der Erstdiagnoseschock oder auch die Vielzahl der nicht immer sofort verstandenen Informationen zum Verlust und/oder zu Verzerrungen der Informationsinhalte. Deshalb sollte dem Patienten angeboten werden, eine Person seines Vertrauens zum Gespräch mitzubringen. Dies kann seine Bewältigungsmechanismen verbessern und die Therapietreue (Compliance) verbessern.

Zu einer qualifizierten Behandlung vonTumorpatienten gehören das frühzeitige und langfristige Angebot einer- an individuellen Bedürfnissen und Problemen orientierten - psychoonkologischen Beratung, Begleitung und Behandlung sowie die erreichbare und zeitnahe Unterstützung bei der Bewältigung körperlicher, psychischer, sozialer, beruflicher und finanzieller Schwierigkeiten.

Psychosoziale Beratung und Begleitung sind eine multiprofessionelle und multimethodische Interventionsform, die dazu dient, die Bewältigungskompetenz von Patienten und ggfs. ihren Angehörigen im Umgang mit Problemen zu erhöhen, die im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung entstehen. Das frühzeitige und bedarfsgerechte Angebot einer psychosozialen Beratung und Begleitung ist für Patienten und ihre Angehörigen in allen Phasen der Erkrankung sehr wichtig, da Inhalt und Ausmaß psychosozialer Belastungen sich im Krankheitsverlauf verändern können. Die Interventionen umfassen unter anderem die individuelle Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung, Unterstützung und/oder Verbesserung der Paar- und Familienbeziehung sowie Verringerung von Informationsdefiziten. Je nach individuellem Bedarf können eher soziale, sozialrechtliche oder psychische Inhalte im Vordergrund stehen. Häufig überschneiden sich die Themenbereiche. Grundlage ist dabei eine patientenzentrierte Gesprächsführung.

Diese Beratung kann sich auf soziale Inhalte (z. B. bei sozialrechtlichen Fragestellungen im Zusammenhang mit sozialer Unterstützung, gesellschaftlicher Teilhabe, beruflicher (Re-)Integration sowie der Erschließung und Koordination von Versorgungsleistungen) und psychologische Inhalte (bei psychischen Belastungen und Krisen) beziehen.

Die psychosoziale Beratung, Begleitung und/oder Behandlung wird im stationären (Krankenhaus, Rehakliniken) und ambulanten Bereich (Krankenhausambulanzen, Onkologische Schwerpunktpraxen, Krebsberatungsstellen) von verschiedenen (Berufs-) Gruppen (u.a. Ärzten, Psychologen, Pädagogen, Physiotherapeuten, Ernährungsberatern, Ergo- und Kunsttherapeuten, Sozialarbeitern) durchgeführt.

Ergänzend hierzu können durch Gespräche und Erfahrungsaustausch mit Gleichbetroffenen in Selbsthilfegruppen Ängste abgebaut, Therapietreue unterstützt und Zuversicht vermittelt werden, um die Krankheitsphase zu überwinden und das Leben mit oft verbesserter Qualität fortzuführen. Gleichbetroffene können mit erlebter eigener Erfahrung glaubhaft ein Beispiel dafür sein, wie im Alltag mit der Erkrankung an Harnblasenkrebs umgegangen werden kann. Sie helfen damit Neubetroffenen, sich auf die kommende Lebenssituation einzustellen.

Subsyndromale psychische Belastungen und psychische Komorbiditäten

Subsyndromale psychische Belastungen (u.a. Distress, Ängste, Progredienzangst und Depressivität) und psychische Komorbiditäten (u.a. Angststörungen, Anpassungsstörungen und affektive Störungen) beeinflussen die Bewältigungskompetenzen von Patienten und Angehörigen und schränken die Lebensqualität in allen Phasen der Erkrankung sowohl im palliativen wie auch im kurativen Ansatz erheblich ein.

Die häufigsten psychischen Störungen bei Krebspatienten sind affektive Störungen, Angststörungen, Anpassungsstörungen und Störungen durch psychotrope Substanzen. Schmerzen, eine hohe körperliche Symptombelastung, Fatigue sowie das Vorliegen einer psychischen Störung in der Vorgeschichte begünstigen das Auftreten einer psychischen Störung bei Krebspatienten.

Hintergrund zu 11.16

Sexuelle Funktionsstörungen und Einschränkungen treten häufig auf und beeinträchtigen Patienten und ihre Partner erheblich. Sowohl im kurativen als auch im palliativen Behandlungskontext ist ein einfühlsames, offenes und auch mehrmals geführtes Gespräch, auch von verschiedenen Personen im Team, sehr wichtig.

Häufig sind sie schambesetzt und werden sowohl von den behandelnden Ärzten und dem Team als auch von den Patienten und ihren Angehörigen nicht offen thematisiert. Auf Grund von fehlender Literatur und Studienlage wird der Umgang mit dieser Thematik besonders erschwert. Es liegen kaum Daten zu sexuellen Funktionsstörungen nach radikaler Zystektomie vor, insbesondere bei der Frau fehlen prospektive Studiendaten gänzlich.

Sexuelle Funktionsstörungen und mögliche Interventionen beim Mann sind unter Kapitel 10.1 beschrieben.

Bei der Beratung von Frauen zu Lust (Libido)-, Erregungs- oder Orgasmus-Störungen oder auch auftretende Schmerzen (Vaginismus, Dyspareunie) durch die veränderte Anatomie und verkürzte Scheide (z.B. Stellungen beim Geschlechtsverkehr) sollte Hintergrundwissen verfügbar sein und angewendet werden [1309].

Falls die Operation die Anlage einer Urostomie beinhaltete, sind auch hierzu spezielle Beratungsangebote durch Ärzte und Pflegeexperten/Stomatherapeuten zur Versorgung im Alltag wichtig [899]. Die Einbeziehung von Partnern ist hier essentiell.

Auch junge Frauen und Männer werden mit der Diagnose Blasenkrebs, deren Folgenund mit Fragen der Partnerschaft, dem sexuellen Erleben bis hin zur noch möglichen Familienplanung konfrontiert. Beratungsgespräche sollten prä- und postoperativ Inhalte zu Fruchtbarkeit, Fertilität (Kryokonservierung), Kinderwunsch, Verhütung undSchwangerschaft beinhalten [1310].

Ein offenes Ansprechen, auch im Rahmen von Paargesprächen, dient dazu, Vertrauen aufzubauen. Der Verweis auf Informationsmaterial, interdisziplinäre oder multiprofessionelle Beratungs- und Therapieangebote und Interventionen zur Abhilfe sind wünschenswert und können Belastungen reduzieren. Persönliche Grenzen der Patienten und der Beratersind zu beachten, sodass Beratungsangebote die individuelle Sichtweisen, Moralvorstellungen, das Schamverhalten und familiären Prägungen berücksichtigen [1311].

11.5 Supportive Therapie

11.17	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Patienten, die eine medikamentöse Tumortherapie erhalten, sollen supportiv gemäß der Leitlinie Supportivtherapie behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Die supportive Therapie beugt Nebenwirkungen und Komplikationen einer Krebstherapie vor und behandelt Symptome und Belastungen einer Krebstherapie, angefangen von der Therapieeinleitung bis zur Nachsorge. Da die Symptome und Belastungen einer Krebserkrankung selbst ganz ähnlich ausgeprägt sein können, besteht häufig eine Überschneidung mit der Palliativmedizin. Eine enge Verzahnung mit der Palliativmedizin ist bei einer solchen überlappenden Symptomatik im Interesse der bestmöglichen Versorgung der Patienten erforderlich.

Folgende Themenbereiche treten insbesondere bei der spezifischen Therapie des Blasenkarzinoms auf:

- Tumortherapie induzierte Anämie
- Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)
- Tumortherapie induzierte Alopezie

Für die übrigen Themenbereiche, namentlich: Tumortherapie induzierte Neutropenie, Tumortherapie induzierte Nausea und Emesis, Tumortherapie induzierte Diarrhoe, Tumortherapie induzierte orale Mucositis, ossäre Komplikationen, Tumortherapie induzierte Hauttoxizität, Paravasate, sowie supportive Maßnahmen in der Radioonkologie verweisen wir auf die S3-Leitlinie „Supportivtherapie bei onkologischen PatientInnen“ [1312].

Zur Erfassung psychischer Belastungen verweisen wir auf die S3-Leitlinie Psychoonkologie [1260] Fatigue ist eine häufige Nebenwirkung einer systemischen Tumortherapie, kann aber auch eine Folge einer Vielzahl anderer Komplikationen einer metastasierten Tumorerkrankung sein. Hierzu wird auf die S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ verwiesen [1278].

Häufigkeit der Tumortherapie-induzierte Anämie

Eine Tumortherapie-induzierte Anämie Grad 3 oder höher tritt bei einer Kombinationstherapie mit Cisplatin / Gemcitabin beim Blasenkarzinom in einer Häufigkeit von 27 % auf [1009]. Die entsprechenden Häufigkeiten unter einer Therapie mit Vinflunin sind 93 % für jede Art der Anämie sowie 19 % für eine Anämie CTCAE Grad 3 oder höher [1014]. Möglichkeiten der Behandlung einer symptomatischen Anämie bestehen je nach Ausprägung, Kompensationsmöglichkeiten des Patienten und Risikofaktoren in der Erythrozytentransfusion, der Gabe von Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) sowie der Eisensubstitution bei nachgewiesenem Eisenmangel ggf. kombiniert mit ESA’s. Weiterführende Therapieempfehlungen finden sich hier [1312].

Häufigkeit der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie
Das Risiko für das Auftreten einer CIPN [HR1] ist abhängig von der verwendeten

Therapie sowie des individuellen Risikoprofils des Patienten. In der Therapie des Blasenkarzinoms eingesetzte Substanzen mit einem substantiellen Risiko für die Entwicklung einer CIPN sind die Vinca-Alkaloide Vinflunin/Vinblastin, die Platinderivate Cisplatin und Carboplatin sowie das Antikörper-drug-Konjugat Enfortumab Vedotin. Bezüglich der Prophylaxe und Therapie der CIPN wird auf Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ verwiesen [1312].
Eine Ausnahme stellt die nichtmedikamentöse Prophylaxe der CIPN dar. Seit Fertigstellung der aktuellen Version der Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ (Version 1.3, Februar 2020) erschienene Literatur hat Eingang in die ESMO-Empfehlung „Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up“ [1313] gefunden, welche Grundlage für die nachfolgenden Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Prophylaxe mittels Kälte- und Kompressionsbehandlung sind.

11.18	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Zur Vermeidung eines Funktionsverlustes durch Chemotherapie induzierte Polyneuropathie kann bereits mit Beginn einer potentiell neurotoxischen Tumortherapie eine Anleitung zum regelmäßigen Funktionstraining erfolgen. Bezüglich der Effektivität des Funktionstrainings wird auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ verwiesen.	
	Starker Konsens	

11.19	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Zur möglichen Prävention einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) kann eine Kältebehandlung erwogen werden.	
	Starker Konsens	

11.20	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Zur möglichen Prävention einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) kann eine Kompressionsbehandlung mittels chirurgischer Handschuhe erwogen werden.	
	Konsens	

Hintergrund zu 11.18 und 11.19

In einer randomisierten Studie wurden 180 Patienten mit entweder einer oxaliplatinhaltigen oder einer Taxan-haltigen Chemotherapie zwischen dem Tragen von gefrorenen Handschuhen oder keinen spezifischen Maßnahmen während der Chemotherapie-Infusion randomisiert [1314]. Während sich im primären Endpunkt, dem EORTC QLQ

CIPN 20 Fragebogen, kein signifikanter Unterschied zeigte, berichteten die Patienten im Interventionsarm über geringere Neuropathie-Symptome und eine im Vergleich zum Kontrollarm verbesserte Gesamt-Lebensqualität. Auch wenn die Effektivität einer Handkühlung bei beim Harnblasenkarzinom verwendeten Substanzen mit einem Neuropathie-Risiko (Vinflunin, Vinblastin, Cisplatin, Carboplatin, Enfortumab Vedotin) nicht evaluiert ist, kann diese Maßnahme erwogen werden.

Hintergrund zu 11.20

Eine Studie berichtet von einem positiven Effekt einer Kompressionstherapie mittels chirurgischer Handschuhe an der dominanten Hand versus keiner Interventionsmaßnahme an der nicht-dominanten Hand auf die Entwicklung sowohl einer motorischen als auch sensorischen Polyneuropathie bei Patientinnen mit Mamma-Ca und einer Behandlung mit nab-Paclitaxel [1315]. In zwei weiteren Studien konnte jedoch kein Effekt einer Kompressionsbehandlung demonstriert werden [1316]. Alle genannten Studien schlossen lediglich mit Taxanen behandelte Patienten ein. Aufgrund der geringen Invasivität dieser Maßnahme und des geringen Ressourcenverbrauchs kann eine prophylaktische Kompression mittels chirurgischer Handschuhe erwogen werden.

Tumortherapie induzierte Alopezie

11.21	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad **0**	Zur Verhinderung einer höhergradigen Tumortherapie induzierten Alopezie kann unter Nutzen-Risiko-Abwägung eine Kopfhautkühlung bei Chemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence **2b**	[1312] 2b: Adaptation Leitlinie Supportive Therapie Empfehlung 8.11	
	Starker Konsens	

Bezüglich der vorhandenen Datenlage zur Prophylaxe einer Tumortherapie induzierten Alopezie mittels einer Kopfhautkühlung wird auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ verwiesen. Einschränkend muss man sagen, dass Patientinnen mit Mammakarzinom sowie einer Therapie mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan die Mehrzahl der untersuchten Patienten darstellt.

Für darüberhinausgehende medikamentöse oder nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Prophylaxe der Tumortherapie induzierten Alopezie besteht keine Evidenz.

Harnableitungs-assoziierte Probleme

Bei Patienten mit Harnblasenkarzinom sind die unterschiedlichen Harnableitungen nach Zystektomie (Conduit, Pouch oder Neoblase) mit spezifischen Problemen vergesellschaftet. Sind als Nebenwirkungen einer systemischen Therapie Infektionen, Hautprobleme oder therapieinduzierte Diarrhoe zu erwarten, sind diese bei Patienten mit Harnableitungen bei der Prophylaxe zu berücksichtigen. Einige grundsätzliche Probleme, die durch die verschiedenen Harnableitungen bestehen, können beispielsweise

durch eine Tumortherapie induzierte Neutropenie verstärkt werden. So erhöht eine Neutropenie u. a. die Gefahr von Harnwegs- und Hautinfektionen im Stomabereich.

Besondere Nebenwirkungen bei Harnableitungen

Unter aktiver Tumortherapie können relevante Harnabflußstörungen mit postrenalem Nierenversagen auftreten. V. a. nach Anlage einer Ileum-Neoblase kann sich so viel Restharn bilden, dass eine intermittierende Selbstkatheterisierung erforderlich wird. Auch bei der Pouchkatheterisierung können Probleme auftreten, die eine Überprüfung und ggfs. Neuanpassung der Hilfsmittel (Katheter) und eine erneute Anleitung durch spezielle Pflegekräfte (Stomatherapeuten) erfordern können. Für eine suffiziente Harnableitung unter der Systemtherapie muss gegebenenfalls die temporäre Anlage von Nephrostomien diskutiert werden.

Kristallbildungen an Stoma oder Pouch sind ebenso möglich wie Steinbildung (z. B. Oxalatsteine) im oberen Harntrakt oder Pouch/Neoblase. Eine Ernährungsberatung im Hinblick auf diese Komplikation ist sinnvoll.

Besonders bei Stomaträgern sind Hautreizungen und Komplikationen, verbunden mit Leckagen, im parastomalen Bereich möglich. Es kann auch ein „nipple valve“-Syndrom mit Pouch-Undichtigkeiten auftreten. Daher sind während der Therapie regelmäßige Schulungen, Kontrollen und gegebenenfalls Anpassungen durch entsprechend geschultes Personal durchzuführen [877], [1266].

Des Weiteren besteht die Gefahr einer verstärkten Rückresorption harnpflichtiger Substanzen im Pouch/Neoblase. Je nach Art der Harnableitung und verwendetem Darmabschnitt sind unterschiedliche metabolische Nebenwirkungen zu erwarten. Zu nennen sind das Kurzdarmsyndrom (je nach Länge des resezierten Dünndarms), Diarrhoen (möglichweise verstärkt unter Radio/Chemotherapie), Dysvitaminosen, Dysmetabolismus, Azidose, Osteoporose, Gerinnungsstörungen und Gallensäureverlustsyndrom. Verdauungsstörungen, die bereits vor der Chemotherapie bestehen, sollen daher ausdrücklich erfragt werden. Eine Bedarfsmedikation, z. B. Loperamid, soll bereits im Vorfeld besprochen und verordnet werden. Bei oraler Medikation ist gegebenenfalls eine verkürzte Darmresorptionsstrecke bei der Auswahl der Galenik zu berücksichtigen [1317].

11.6 Palliativversorgung

11.6.1 Grundsätze der Palliativversorgung

Palliativmedizin ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren An- und Zugehörigen, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.

Neben entsprechenden Versorgungsstrukturen ist eine offene und Patienten-zentrierte Kommunikation sowie das Wissen über häufige Symptome und Probleme nötig, um diesen proaktiv entgegen treten zu können. Hierfür ist essentiell den Patienten frühzeitig über das Vorliegen einer Palliativsituation aufzuklären und über die Intention von Palliativversorgung zu informieren.

11.22	**Konsensbasierte Empfehlung**	**neu 2025**
EK	Ein Patient mit einem fernmetastasiertem oder nicht-kurabel behandelbarem Harnblasenkarzinom soll nach der Diagnose über die Möglichkeiten der Palliativversorgung aufgeklärt werden – unabhängig davon, ob eine aktive palliative Tumortherapie geplant ist (Stichwort: early integration).	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 11.22

Bereits zu diesem Zeitpunkt soll ein Bedarfsassessment angeboten werden.

Wichtig ist, beim metatasierten und nicht operablen Harnblasenkarzinom, zwei Patientengruppen zu unterscheiden:

1. Patienten unter aktiver palliativer Tumortherapie (Chemo-, Target- und/oder Immuntherapie) und

2. Patienten unter Best-Supportive-Care.

Wenngleich sich beide Patientengruppen in einer Palliativsituation befinden, ist die Ausrichtung der Therapieziele unterschiedlich: Während bei der ersten Gruppe durchaus das Ziel Lebensverlängerung eine Rolle spielt, so stehen bei der 2. Gruppe die Themen Lebensqualität und Symptomkontrolle an vorderster Stelle. Die Palliativversorgung sollte beide Patientengruppen im Fokus haben und den Patienten ab Diagnosestellung, entsprechend der Bedürfnisse des Patienten, begleiten. Richtschnur ist der individuelle Patientenwille, der so präzise wie möglich mit dem Behandler bzw. dem Behandlungsteam kommuniziert und dokumentiert sein sollte.

In diesem Kapitel sollen auf die palliativ-medizinischen Aspekte bei metastasiertem und nicht-operablem Harnblasenkazinom in Adaptation der S3-Querschnitts-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit nicht-heilbarer Erkrankung“ abgehoben werden.

Die eingenommene Haltung orientiert sich an den Grundsätzen der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) mit einem lebensbejahenden Ansatz. Sie sieht das Sterben als natürlichen Prozess, weder beschleunigt noch zögert sie den Tod hinaus [1318].

Allgemeine, sich in der Palliativversorgung wiederholende Themen, wie z. B. das Management von Übelkeit und Erbrechen, Fatigue oder Handlungsempfehlung in der Sterbephase sollen nicht Teil dieser Leitlinie sein, sondern sind umfänglich in der Leitlinie Palliativmedizin abgehandelt.

Anforderungen an die Palliativversorgung für die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten oder nicht-operablen Harnblasenkarzinom

11.6.2 Anforderungen an die Palliativversorgung für die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten oder nicht-operablen Harnblasenkarzinom

11.23	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei einer nicht heilbaren Krebserkrankung sollen die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sowie die Belastungen und Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen wiederholt und bei einer Änderung der klinischen Situation erfasst werden.	
	Starker Konsens	

11.24	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten mit einem metastasierten oder nicht-operablem Harnblasenkarzinom sollen niederschwellig Zugang zu palliativmedizinischen Angeboten (z.B. AAPV, SAPV, stationärer Palliativdienst, palliativmedizinische Komplexbehandlung) erhalten.	
	Starker Konsens	

11.25	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Entscheidungen über das therapeutische Vorgehen am Lebensende sollten frühzeitig im Erkrankungsverlauf - auch antizipierend - gefällt und dokumentiert werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 11.23

Hierzu sollen die Behandler eine Basisqualifikation zur Palliativversorgung besitzen, die in der Ausbildung, Fort- und Weiterbildungen erworben und regelmäßig aktualisiert werden soll.

Neben den Feldern der allgemeinen Palliativversorgung (APV), sollen Behandler die Indikation zur spezialisierten Palliativversorgung (SAPV) stellen können und diese bedarfsorientiert miteinbeziehen.

Hintergrund zu 11.24 bis 11.25

Therapieziele in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem oder nicht-operablen Harnblasenkarzinom sollen regelmäßig zusammen mit dem Patienten überprüft und der geänderten Krankheits- und Behandlungssituation oder auch den geänderten Wünschen, Werte und Zielen des Patienten angepasst werden. Dabei steht es dem Patienten selbstverständlich zu, dieses ihn integrierende Vorgehen abzulehnen.

Beim Umgang von Patienten mit metastasiertem oder inoperablem Harnblasenkarzinom oder deren An- und Zugehörigen, die unrealistische Therapieziele verfolgen, ist es möglich, eine Therapiemaßnahme mit Verweis auf die fehlende medizinische Indikation ärztlicherseits abzulehnen.

In schwierigen oder kontroversen Entscheidungssituationen bei der Behandlung von Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung sollte eine Ethikberatung erfolgen.

Im Folgenden sollten typische Szenarien und Problemfelder beleuchtet werden, die für das metastasierte oder nicht-operable Harnblasenkarzinom besonders sind. Für weitere Aspekte verweisen wir auf Kapitel 7 dieser Leitlinie.

11.6.3 Typische Szenarien und Problemfelder in der Palliativversorgung beim metastasierten oder nicht-operablen Harnblasenkarzinom

Nierenversagen:

11.26	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Behandlungsoptionen eines Nierenversagens beim metastasierten oder nicht-operablen Harnblasenkarzinom sollte vor dem Hintergrund der laufenden bzw. geplanten Therapie abgewogen werden. Die Indikation für invasive Verfahren sollte kritisch geprüft werden; bei Patienten unter Best-supportive care sollten supportive v.a. medikamentöse Maßnahmen der Vorzug gegeben werden.	
	Starker Konsens	

11.27	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Ein Patient unter Best-Supportive-Care sollte über die Folgen eine Nicht-Behandlung eines postrenalen Nierenversagens (Harnableitung mittels DJ/MJ-Katheterschiene, Perkutane Nephtrostomie (PCN), Dauerkatheter (DK)) sorgfältig aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 11.26 bis 11.27

Aufgrund der Tatsache, dass es beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom 1. zur Beteiligung des oberen Harntraktes Harntraktes (bei 17% der Patienten tritt in primäres Urothelkarziom des oberen Harntraktes und der Blase auf [1319]), 2. zu Komplikationen der oberen Harnwege in Folge der Harnableitung (bei 11% der Patienten nach radikalter Zystektomie mit Anlage einer Neoblase oder eines Ileum-Conduits kommt es postopertiv zu einer Harnstauungsniere [1320]) oder 3. als Akut- bzw. Langzeitfolge der durchgeführten Chemo- oder Immuntherapie kommt, findet sich in fortgeschrittenen Tumorstadien oft ein multifaktoriell-bedingtes Nierenversagen mit intra- wie postrenalem Anteil.

Im Falle eines Nierenversagens ist zwischen einem akuten und chronischem Geschehen, sowie zwischen einer behandelbaren oder nicht-behandelbaren Situation zu differenzieren. Die Entscheidung für eine weiterführende Behandlung eines Nierenversagens sollte in Abhängigkeit der Gesamtsituation des Patienten gefällt werden. Meint: Befindet sich der Patient unter einer palliativen Systemtherapie, die eine optimale Nierenfunktion benötigt (Patientengruppe 1), sollte einem Nierenversagen anders begegnet werden als bei einem Patienten, der unter Best-Supportive-Care (Patientengruppe 2) steht.

Makrohämaturie

11.28	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Nicht-Hämoglobin (HB)-relevante Makrohämaturien sollten konservativ geführt werden.	
	Starker Konsens	

11.29	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei rezidivierenden Hämaturien sollte der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (ASS, Clopidogrel, Prasugrel), konventionellen (Phenprocoumon) oder neuen oralen Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) sowie eine Heparinisierung sorgfältig reevaluiert werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 11.28-11.29

Insbesondere bei nicht-operablen Primärtumoren bzw. im Fall von Lokalrezidiven in der Harnableitung oder dem oberen Harntrakt, kann es bei progedientem Tumorwachstum zu interventionspflichtigen Makrohämaturien kommen. Bei ca. 30 % der Patienten mit einem primär lokal-fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom kommt es zu rezidivierenden Makrohämaturieepisoden [1321].
Die Therapieoptionen reichen von konservativen Maßnahmen wie der Eisensubstitution, EPO-Gabe oder der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und anderen Blutprodukten, über die Einlage eines Spül-Katheters mit manueller bzw. Dauerspülung, der transurethralen Blutstillung u. U. mit Fremdkörper-Einlage (MJ/DJ/PCN/DK), bis hin zur palliativen Harnableitung oder hämostyptischen Radiatio.

Bei leichten Blutungen sollten Maßnahmen zur Vasokonstriktion (z. B. kalte Spülung oder der lokale Zusatz von Vasokonstriktoren) eingesetzt werden. Bei stärkeren Blutungen können Antifibrinolytika systemisch (oral/i. v.) oder lokal eingesetzt werden. Eine Makrohämaturie wird durch die Einnahme von Antikoagulantien begünstigt. Sollten diese im Rahmen rezidivierender Makrohämaturien abgesetzt werden, kann der Vorhofohrverschluss mittels Okkluder erwogen werden.

Weitere lokale Probleme

Insbesondere bei nicht-operablen Primärtumoren kann es in späten Erkrankungsstadien zu lokalen Problemen kommen. Neben der oben beschriebenen Makrohämaturie, sind z. B. Probleme durch die Invasion des Tumors in Nachbarorgane wie das innere weibliche Genital, die Peniswurzel, die iliakale Gefäßachse oder das Rektum möglich.

So treten neben Blutungsproblematiken auch Fisteln und/oder Kloakenbildungen auf. Hierbei kann es in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auch zur malignen gastrointestinalen Obstruktion (MIO) kommen.

Je nach Situation kann die dauerhafte Einlage eines Harnblasenkatheters, die Einlage von PCN/MJ/DJ zur Ableitung des oberen Harntraktes oder die Anlage einer palliativen subvesikalen Harnableitung oder eines Anus praeters sinnvoll sein.

Neben Fisteln und Kloakenbildung kann insbesondere ein ausgeprägter Tumorzerfall mit/ ohne Superinfektion (bakteriell oder mykotisch) olfaktorisch sehr belastend sein. Eine antibiotische (z. B. mit Metronidazol) oder antimykotische Therapie kann probatorisch angewendet werden. Lokale Spülversuche z. B. mit Braunovidon oder das regelmäßige manuelle Anspülen z. B. mit einer Faltenbalgflasche NaCl, kann unternommen werden. Hierbei ist auf eine suffiziente Analgesie zu achten. Bei einer chirurgischen Intervention zur Geruchs- und/oder Schmerzreduktion sollten der Nutzen und die Risiken/Belastungen eines chirurgischen Eingriffs mit dem Patienten sorgfältig abgewogen werden.

12 Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

12.1 Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

12.1.1 Einleitung

In etwa 75% der Fälle ist bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom die Erkrankung auf die Mukosa (Ta, Cis) oder Submukosa (T1) beschränkt. Beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (NMIBC) ist die krankheitsspezifische Mortalität verglichen mit den invasiven Harnblasenkarzinomen (T2-4) gering [1322], [1323].

Aufgrund der Rezidivneigung und des Progressionsrisikos der NMIBC sollte jedoch eine regelmäßige Tumornachsorge erfolgen. Goldstandard ist die Zystoskopie. Ergänzend werden bildgebende Verfahren wie die Sonographie, das Ausscheidungs-Urogramm, die Urinzytologie oder auch urin-basierte Marker in Abhängigkeit vom Risikoprofil des NMIBC durchgeführt.

Das Nachsorgeschema und die Untersuchungsintervalle werden nach den Kriterien der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) gewählt [2].

12.1.2 Risikoklassifikation

12.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Nach Diagnose eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms soll eine Risikoklassifikation des Tumors (low, intermediate, high risk) entsprechend dem Rezidiv- und Progressions-Risiko nach den EORTC-Kriterien durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 12.1
Es wurde keine systematische Literaturrecherche für diese Fragestellung durchgeführt. Stattdessen erfolgte eine Adaptation der NICE-Leitlinien-Literaturrecherche (NICE Bladder cancer, 2015, Kapital 4.4) mit Übernahme der Evidenztabellen auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche [1324].
In einer Meta-Analyse wurden insgesamt 2596 Patienten aus sieben EORTC-Studien mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase (Ta, T1, Cis) zusammengefasst und im Hinblick auf ihr Rezidiv- und Progressionsrisiko analysiert. Das sich daraus ergebende EORTC Scoring-System basiert auf 6 klinischen und pathologischen Faktoren [2]:

- Anzahl der Tumoren (solitär vs. multipel)
- Tumorgröße (< 3 cm vs. > 3 cm)
- Rezidivrate (primär vs. >/< 1 Rezidiv pro Jahr)
- T-Kategorie (pTa vs. pT1)
- Begleitendes CIS
- Tumor Grading (WHO 1973).

Die Risikotabellen der EORTC (www.eortc.org, Prognostic Calculator Software) lassen eine gute Risikoabschätzung zu und wurden auch in anderen Leitlinien (EAU, NICE) implementiert.

Tabelle 58: Berechnung des Rezidiv- und Progressions-Scores nach Sylvester et al., 2006

Aspekt	Rezidiv-Score	Progressions-Score
Anzahl der Tumoren		
1	0	0
2-7	3	3
>=8	6	3
Tumordurchmesser		
< 3cm	0	0
> 3cm	3	3
Rezidivfrequenz		
Primärer Tumor	0	0
< 1 Rezidiv/Jahr	2	2
> 1 Rezidiv/Jahr	4	2
pT-Kategorie		
Ta	0	0
T1	1	4
Begleitendes pTis		
Nein	0	0
Ja	1	6
Grading (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Gesamt-Score	**0-17**	**0-23**

Quelle: [2]

Tabelle 59: Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms entsprechend dem Rezidiv-Score (nach Sylvester, 2006) und Zuordnung der Risikogruppen

Rezidiv-Score	Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 1Jahr		Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren		Risikogruppe für ein Rezidiv des NMIBC
	%	(95% CI)	%	95% CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Low risk
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Intermediate risk
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	Intermediate risk
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	High-risk

Quelle: [2],

Tabelle 60: Wahrscheinlichkeit der Progression des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms entsprechend dem Progressions-Score (nach Sylvester, 2006) und Zuordnung der Risikogruppen

Rezidiv-Score	Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 1Jahr		Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren		Risikogruppe für ein Rezidiv des NMIBC
	%	(95% CI)	%	95% CI)	
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)	Low risk
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)	Intermediate risk
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)	High risk
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	High risk

Quelle: [2],

Die EORTC-Risikotabellen

Die EORTC Risikotabellen von der Arbeitsgruppe Sylvester wurden in mehreren Studien validiert [2], [435], [1325], [1326], [1327], [1328]

Es konnte gezeigt werden, dass die Tabellen eine sinnvolle Stratifizierung der Patienten mit NMIBC in Risikogruppen für die Progression und das Auftreten eines Rezidivs

ermöglichen. In prospektiven und retrospektiven Validierungsstudien konnte beobachtet werden, dass generell das Risiko eines Rezidivs in allen Risikogruppen und das Progressionsrisiko in der high-risk Gruppe überschätzt wird [1329], [1325], [1326], [1327], [1330], [1328].

Für BCG-behandelte Patienten wurde durch eine spanische Arbeitsgruppe (CUETO, Club Urologico Espaniol de Tratamento Oncologico) ein modifiziertes Bewertungssystem entwickelt. Bei Verwendung dieser Tabellen errechnet sich ein niedrigeres Risiko im Vergleich zu den EORTC-Tabellen für die Wahrscheinlichkeit der Progression bei Patienten in der high-risk Gruppe [1284]. Diese Tabellen und ein Risikokalkulator können online heruntergeladen werden: http://www.aeu.es/CUETO.html..

Weitere Risikofaktoren des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

a.) Lymphovaskuläre Invasion

Kleinere retrospektive Studien deuten darauf hin, dass das Vorhandensein einer lymphovaskulären Invasion das Rezidiv- und Progressionsrisiko erhöhen sowie das krankheitsspezifische Überleben negativ beeinflussen kann [509], [1331]. Die lymphovaskuläre Invasion ist in Standardfärbungen jedoch schwer erkennbar und bedarf zusätzlicher immunhistochemischer Spezialfärbungen. Daher ist dieser histologische Parameter bislang nicht in die diagnostische Routine eingegangen.

b.) Histologische Varianten

Mehrere retrospektive Studien konnten zeigen, dass Urothelkarzinome mit speziellen histologischen Varianten mit einem höheren Rezidiv- und Progressionsrisiko assoziiert sind. Dazu gehören Urothelkarzinome mit plasmazytoider, plattenepithelialer, mikropapillärer, sarkomatoider oder kleinzelliger Komponente und/ oder nested Variante [201], [1332], [1333], [1334], [1335], [1336].

Definition der Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

In Adaptation an die NICE Leitlinie wurde eine modifizierte Einteilung der Risikogruppen des NMIBC entwickelt. Auf dieser Grundlage beruhen die folgenden praxisrelevanten Empfehlungen für die Nachsorge des NMIBC.

Tabelle 61: Übersicht konsensbasierte Definition der Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Risikogruppe	Tumorstadien
Low-risk NMIBC	Solitär pTa G1/2 low grade <3 cm PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
Intermediate-risk NMIBC	Solitär pTa G1/2 low grade >3 cm Multifokal pTaG1 Jeder pTaG2 (low grade + high grade, auch multifokal) Jedes Karzinom aus der Low-risk-Gruppe, das innerhalb von 12 Monaten rezidiviert
High-risk NMIBC	Alle Karzinome mit folgenden Kriterien: Alle T1 Tumoren Alle G3 (high grade) Tumoren Jedes Cis Multiple rezidivierende und große Tumoren (> 3 cm) pTa G1/G2 (wenn die genannten Vorraussetzungen gleichzeitig vorliegen) Aggressive histologische Varianten des Urothelkarzinoms mit lymphoepithelialer, plasmazytoider, plattenepithelialer, mikropapillärer und / oder kleinzelliger Komponente sowie „nested“ Variante

12.1.3 Risikoadaptierte Nachsorge des NMIBC

Die Nachsorge des NMIBC erfolgt stratifiziert nach der Risikogruppen-Einteilung in low-, intermediate- und high-risk NMIBC.

12.1.3.1 Nachsorge des low-risk NMIBC

12.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **B**	Patienten mit einem low-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom sollten nach Erstdiagnose und transurethraler Resektion eine Zystoskopie nach 3 und 12 Monaten erhalten. Bei Rezidiv-Freiheit sollte das Zystoskopie-Intervall auf einmal pro Jahr erweitert werden. Wird kein Rezidiv festgestellt, sollte die urologische Nachsorge nach 5 Jahren beendet werden.	
Level of Evidence **2+**	[1324]	
	Starker Konsens	

12.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Beim Erstbefund eines low-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms sollte keine routinemäßige bildgebende Verlaufskontrolle des oberen Harntrakts in der Nachsorge erfolgen.	
	Starker Konsens	

12.1.3.2 Nachsorge des intermediate-risk NMIBC

12.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einem intermediate-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom sollen eine Zystoskopie im 1. Jahr alle drei Monate, im 2. und 3. Jahr alle 6 Monate und ab dem 4. Jahr einmal jährlich erhalten.	
Level of Evidence **2++**	[1324]	
	Starker Konsens	

12.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patienten mit einem intermediate-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom soll die Urinzytologie ergänzend zur Zystoskopie in der Nachsorge eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

12.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Wenn eine bildgebende Abklärung des oberen Harntraktes in der Verlaufskontrolle bei nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom indiziert ist, dann sollte bevorzugt eine Dünnschicht-CT-Urographie mit multiplanaren Rekonstruktionen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

12.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Alternativ zur CT-Urographie kann ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden.	
	Konsens	

12.1.3.3 Nachsorge des high-risk NMIBC

12.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einem high-risk nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom sollen eine Zystoskopie in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, im 3. und 4. Jahr alle 6 Monate und ab dem 5. Jahr einmal jährlich erhalten.	
Level of Evidence **2+**	[1324]	
	Starker Konsens	

12.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patienten mit einem intermediate risk oder high-risk nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom soll die Zystoskopie in der Nachsorge nicht durch Urinmarker ersetzt werden.	
	Starker Konsens	

12.10	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die Urinzytologie ist eine hochspezifische urinbasierte Diagnosemethode für high-grade nicht muskelinvasives Blasenkarzinom in der Nachsorge von Urothelkarzinomen.	
	Starker Konsens	

12.11	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Eine positive Urinzytologie sollte eine weitere Abklärung via Zystoskopie indizieren. Ist die Zystoskopie auffällig, sollte ein Fluoreszenz-gestütztes (PDD) Mapping inkl. Abklärung der prostatischen Harnröhre sowie des oberen Harntraktes mittels Schnittbildgebung mit urographischer Phase erfolgen.	
	Starker Konsens	

12.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patienten mit einem high-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom sollte die Urinzytologie ergänzend zur Zystoskopie in der Nachsorge eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

12.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Wenn eine bildgebende Abklärung des oberen Harntraktes in der Verlaufskontrolle bei nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom indiziert ist, dann sollte bevorzugt eine Dünnschicht-CT-Urographie (mit multiplanaren Rekonstruktionen) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

12.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Alternativ zur CT-Urographie kann ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Die Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms soll sich an der Tabelle 62 orientieren.

Tabelle 62: Überblick der Untersuchungen in der Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Risikogruppe/ Untersuchung	Zeitpunkt nach TURB/ Erstdiagnose								
	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	1 J.	2 J.	3 J.	4 J.	5 J.	> 5 Folgejahre
Low risk									
Zystoskopie	x	-	-	x	x	x	x	x	-
Urinzytologie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bildgebung		-	-	-	-	-	-	-	-
Intermediate risk									
Zystoskopie	x	x	x	x	2x	2x	1x	1x	1x
Urinzytologie	x	x	x	x	2x	2x	1x	1x	1x
Bildgebung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
High risk									
Zytoskopie	x	x	x	x	4x	2x	2x	1x	2x
Urinzytologie	x	x	x	x	4x	2x	2x	1x	1x
Bildgebung	x	-	-	-	x	x	x	x	x

Mon.= Monate; J. = Jahr€

Hintergrund

Zystoskopie in der Nachsorge des NMIBC

Hintergrund zu 12.2, 12.4 und 12.8

Es wurde keine systematische Literaturrecherche für diese Fragestellung durchgeführt. Eine Adaptation der NICE-Leitlinien-Literaturrecherche (NICE Bladder cancer, 2015, Kapital 4.4) mit Übernahme der Evidenztabellen auf der Basis einer systemischen Literaturrecherche wurde vorgenommen [1324].

In der NICE-Leitlinie von 2015 wurde folgende Frage gestellt: Welche Zystoskopie-Intervalle sollten bei der Nachsorge des NMIBC (low-, intermediate- und high-risk) eingehalten werden?

In der NICE Leitlinie erfolgt die Qualitätsbewertung der Evidenz nach der GRADE Methodik [811]. Diese Endpunkte bezogene Methodik kategorisiert die Evidenz in hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität. Zum Beispiel bedeutet eine hohe Qualität der Evidenz, dass auf der Grundlage der systematischen Literaturrecherche ein hohes Vertrauen in die Studienergebnisse gestellt wird.

In der Literaturrecherche der NICE Leitlinie zur Frage der Zystoskopie-Intervalle in der Nachsorge des NMIBC konnten insgesamt 6 Studien identifiziert werden. Eine randomisierte Studie von Olsen und Genster wurde in ihrer Qualität als moderat eingestuft [1337]. Zusätzlich wurden 5 Beobachtungsstudien mit jeweils nur niedriger Qualität aufgenommen [1299], [1338], [1339], [1340]

In einer randomisierten Studie mit 97 Patienten konnte nicht bewiesen werden, dass ein Zystoskopie-Intervall von 3 Monaten in der Nachsorge des low risk NMIBC effektiver ist als ein Intervall von 6 Monaten in Bezug auf die Endpunkte Rezidiv- und Progressionsrate sowie Gesamtüberlebenszeit. Die Studie wurde in Ihrer Qualität als moderat bewertet.

In 5 Beobachtungsstudien wurde bei Patienten mit einem low-grade NMIBC die Rezidivraten in der Langzeitnachsorge untersucht. Die Qualität der Evidenz wird für diese Studien als niedrig eingestuft. Zwei der Arbeiten mit insgesamt 470 Patienten zeigten, dass die zystoskopische Detektion eines Tumors in der ersten Nachsorge verglichen mit tumorfreien Patienten in der ersten Zystoskopie mit einem deutlich höheren Rezidivrisiko in den Folgeuntersuchungen assoziiert war [1338]. [1299] Alle Studien konnten jedoch zeigen, dass das Rezidivrisiko mit der Länge des rezidivfreien Nachsorgeintervalls abnimmt. Zwei Beobachtungsstudien legen nahe, dass das Rezidivrisiko nach einer Zeitspanne von 5 oder mehr rezidivfreien Jahren minimiert ist [1338], [1339]. In der Arbeit von Mariappan und Kollegen wurde nach 5 Jahren Rezidivfreiheit lediglich bei einem Patienten (0,9%) ein erstes Rezidivereignis festgestellt. Hingegen konnten in der Studie von LeBlanc deutlich höhere Spätrezidivraten von annähernd 30% beobachtet werden, auch wenn Patienten in der Nachsorge zwischen zwei und zehn Jahren zunächst tumorfrei gewesen waren [1337], [1340].

Ebenso zeigte eine Beobachtungsstudie von Thompson eine hohe Rezidivrate auch nach einem längeren tumorfreien Nachsorgeintervall. Insgesamt hatten 20 Patienten mit einem initialen Ta-T1 Tumor ein rezidivfreies Intervall von 5 Jahren. In der weiteren Langzeitbeobachtung entwickelten jedoch sieben Patienten (35%) eine Tumorprogression und hatten ein muskelinvasives Karzinom [1341].

Bei insgesamt 542 Patienten mit einem intermediate oder high-risk NMIBC, die eine BCG-Therapie erhalten hatten, zeigte sich in einer retrospektiven Analyse, dass 338/542 (62%) nicht über eine Zeitdauer von 5 oder mehr Jahren tumorfrei waren und es früher zu Rezidiven kam [1304]. Lediglich 22/204 (10,8%) waren über ein Zeitintervall von 5 oder mehr Jahren tumorfrei. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach BCG-Therapie verstarben 57 Patienten (10,5%) an ihrem Blasenkarzinom. In den folgenden 6 bis 25 Jahren verstarben weitere 32 Patienten (5,9%) an ihrer Tumorerkrankung. Es zeigt sich also mit der Zeit eine Abnahme der krankheitsspezifischen Mortalität nach BCG-Therapie [1304].

Die systematische Literaturrecherche konnte leider keine Aussage zur risikoadaptierten Zystoskopiefrequenz in der Tumornachsorge machen. Die NICE Leitlinie entwickelte daher auf der Grundlage der EORTC Risikotabellen von Sylvester eine neue Modellberechnung unter Berücksichtigung von ökonomischen Aspekten (NICE Leitlinie,

Kapitel 4.4, Seite 244-246) [2]. Nach dieser Modellberechnung wird die Nachsorgestrategie in 3 Kategorien für die Häufigkeit der Nachsorgezystoskopien eingeteilt: Klassische Zystoskopie-Intervalle, leicht reduzierte Zystoskopie-Intervalle und reduzierte Zystoskopie-Intervalle [1304]. Hieraus entwickelte die NICE-Leitlinie ihre Empfehlungen zur Zystoskopie-Frequenz in Abhängigkeit vom Rezidiv- und Progressionsrisiko des NMIBC.

Urinzytologie und urinbasierte Tests

Hintergrund zu 12.3, 12.5, 12.9 – 12.12

Urinzytologie und andere zellbasierte Verfahren

Für die Nachsorge hat die Urinzytologie einen wichtigen Stellwert. Zur Methodik, Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie und andere zellbasierte Verfahren sei auf das Kapitel 5.3 verwiesen.

Bei unauffälliger Zytologie ist ein low grade Karzinom nicht ausgeschlossen, bedarf also weiterhin der zystoskopischen Diagnostik. Ein entdifferenziertes high grade Karzinom liegt jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht vor, was ein prognostisch bedeutsamer Befund ist [1342]. Die Urinzytologie hat den Vorteil, dass der Befund den oberen Harntrakt mit einbezieht. Eine positive Urinzytologie bei negativer Zystoskopie erfordert daher die umfassende Diagnostik des oberen Harntraktes.

Die Anwendung von Immunzytologie (UCyt+) kann die Sensitivität in der Nachsorge erhöhen. Ein Vergleich von Urinzytologie und UCyt+ in der Tumornachsorge ergab folgende Sensitivitäten/Spezifitäten: Urinzytologie: 23%/93%; Immunzytologie: 81%/75%; Kombination beider Verfahren: 81%/73% [1343]. In einer prospektiven Studie mit Urinzytologie und uCyt+™ mit über 2.200 Patienten wurden Sensitivitäten von 34,5% (Urinzytologie), 68,1% (uCyt+) und 72,8% (Testkombination) erzielt, bei Spezifitäten von 97,9% (Urinzytologie), 72,3% (uCyt+) und 71,9% (Testkombination) [1344]. Die kombinierte Sensitivität beider Tests in Abhängigkeit vom Tumorgrading war 59%, 77% und 90% (Grade 1-3, WHO 1973). Eine kombinierte Nachsorge mittels Urinzytologie und Immunzytologie erreicht demnach in der Nachsorge eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung schlecht differenzierter Rezidive.

In mehreren Untersuchungen wurde der prädiktive Wert einer positiven Urinzytologie und eines positiven FISH-Testes für das Vorhandensein oder das spätere Auftreten eines Rezidivs dargestellt, wobei ein enger Zusammenhang zwischen Zytologie und FISH mit 100% FISH-Positivität von zytologischen G3-Karzinomen besteht [1345], [1346].

Für den FISH-Test allein wurde in mehreren Studien eine relativ niedrige Sensitivität in der Nachsorge des NMIBC berichtet. Dies wird zum Teil als „antizipatorische positive Ergebnisse“ interpretiert, wobei der FISH-Nachweis dem endoskopischen Nachweis von Rezidiven vorausgehen kann [1347], [1348]. In einer Studie wurde bei 89% der Patienten mit falsch-positivem Ergebnis innerhalb von 12 Monaten eine positive Blasenbiopsie festgestellt, in einer anderen ebenfalls in 85% der Fälle [1349], [1350]. Ähnliches wurde für den NMP22 Test, für UCyt+™ und für die Urinzytologie berichtet [1351], [1351]. Diese Beobachtungen lassen sich aufgrund der geringen Datenlage und aus Gründen der Kosteneffizienz gegenwärtig nicht in praktische Empfehlungen umsetzen. Für FISH besteht eine FDA-Zulassung in der Nachsorgeindikation.

Nach intravesikaler BCG-Therapie kann die Urinzytologie Therapieversager identifizieren; die Hazard-Ratio der Vorhersage unterscheidet sich dabei nur unwesentlich von dem der FISH-Untersuchung (HR 5.1 vs. HR 5.6) [1346]. FISH alleine kann zur Vorhersage des Ansprechens auf die BCG-Therapie benutzt werden [1352].

Urinmarker

Eine ausführliche Beschreibung der einzelnen uringebundenen molekularen Marker findet sich im Kapitel 5.2 und 5.3.

Die Nachsorge nach NMIBC ist eine Indikation, für die die FDA den BTA-Test in Verbindung mit der Zystoskopie zugelassen hat. In der Metaanalyse von van Rhijn et al. wurden 1.377 Patienten in dieser Indikation mit dem BTA STAT und 360 mit dem BTA TRAK Test untersucht. Die mediane Sensitivität war beim BTA TRAK höher als beim BTA STAT (71% vs. 58%), die mediane Spezifität umgekehrt beim BTA STAT höher (73% bei 2.084 Tests) als beim BTA TRAK (66% bei 195 Testungen). Beide Verfahren zeigten eine niedrigere Sensitivität bei gut differenzierten Rezidivtumoren und 75% bzw. 74% Sensitivität bei Grad 3 (high grade) Tumoren [277].

Für NMP22 wurde in der Nachsorge eine höhere Sensitivität im Vergleich zur Urinzytologie (78,8% vs. 44,2%) bei niedrigerer Spezifität (69,6% vs. 83,7%) ermittelt, wobei der NMP22 Test deutlich besser in der Gruppe der gut und intermediär differenzierten Rezidive abschnitt [1314]. Für CYFRA 21-1 wurde in der Nachsorgesituation eine Sensitivität von 85% (156 Fälle) und eine Spezifität von 82% bei 323 zystoskopisch negativen Kontrollen berichtet.

In einer prospektiven Studie mit 200 Patienten wurden verschiedene Nachsorgestrategien (Zystoskopie vs. Zystoskopie/NMP22 vs. Zystoskopie/FISH vs. Zystoskopie/Urinzytologie vs. Zystoskopie + positiver NMP22 verifiziert durch FISH) verglichen. Im Ergebnis (Detektionsraten 52% vs. 56% vs. 72% vs. 60% vs. 56%) war die alleinige Zystoskopie die kosteneffektivste Nachsorgestrategie [1352]. In einer Studie mit über 2.000 Probanden in der Nachsorge und negativer Urinzytologie wurden Zystoskopie und NMP22-Test eingesetzt. Es wurde ein Risiko-stratifiziertes Modell für die Notwendigkeit einer Zystoskopie entwickelt, welches allerdings darauf basiert, welches Risiko eines nicht entdeckten Rezidivs man einzugehen bereit ist [283].

Bildgebende Diagnostik

Hintergrund zu 12.3, 12.6, 12.7, 12.13 und 12.14

Die Inzidenz von synchronen, nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen und Malignomen des oberen Harntrakts ist gering und liegt insgesamt zwischen 0.3-2.3% [336], [1353], [338]. In der NICE Leitlinie (2015) werden Rezidivraten im Bereich des oberen Harntrakts in 5 relevanten Beobachtungsstudien zwischen 2,6% und 5,5% angegeben. Drei Arbeiten geben eine mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs im Bereich des oberen Harntrakts von 22 bis 33 Monaten an [1301], [1354], [1355].

In einer Untersuchung zeigte es sich, dass von 18 Rezidiven im Bereich des oberen Harntrakts nur 2 Rezidive durch ein routinemäßig durchgeführtes klassisches Ausscheidungs-Urogramm (AUG) im Rahmen der Nachsorge aufgefallen waren. Die anderen 16 Patienten stellten sich mit für ein Rezidiv im oberen Harntrakt typischen Symptomen vor, bevor diese dann durch eine Bildgebung bestätigt wurde [1354].

In der multivariaten Analyse von 28 Patienten mit einem synchronen Tumor des oberen Harntrakts von insgesamt 1529 Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom konnte die Lokalisation im Bereich des Trigonum als statistisch unabhängiger Prognosefaktor (RR 5.8, p<0.0005) identifiziert werden [338]. Bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms im Bereich des Trigonum steigt entsprechend die Inzidenz eines Malignoms des oberen Harntrakts auf 7% an. Wenn die Durchführung einer bildgebenden Abklärung des oberen Harntrakts auf Patienten mit einem Harnblasenkarzinom im Bereich des Trigonums beschränkt wird, reduziert sich die Durchführung der Bildgebung auf ca. 10% aller Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Allerdings werden dann auch nur ca. 41% der synchronen Tumoren des oberen Harntrakts diagnostiziert. Wird die Indikation für die Abklärung des oberen Harntraktes zusätzlich auf die Patienten mit einem multifokalen Harnblasenkarzinom ausgedehnt, so werden 69% der synchronen Tumoren diagnostiziert [338].

Vor einer stadien- und risikoadaptierten Behandlung eines Harnblasenkarzinoms ist ein an den Befund angepasste Bildgebung nötig. Der gesamte Harntrakt sollte untersucht werden, um synchrone Zweittumoren erkennen zu können. Bezüglich der Untersuchung des gesamten Urothels wird ein mehrphasiges CT mit Kontrastmittel mit CT-Urographie empfohlen (siehe Kapitel 5.6). Alternativ kann ein MRT mit Kontrastmittel und eine MR Urographie durchgeführt werden, jedoch liegen hierfür weniger Studien mit kleineren Studienkollektiven vor (siehe Kapitel 5.6).

Die Sonographie der Nieren kann als indirektes Screeningverfahren Hinweise auf Abflussstörungen und damit auf Tumoren im Bereich des oberen Harntrakts liefern. Bei auffälligen Befunden in der Sonographie sollte eine Schnittbildgebung veranlasst werden.

Bildgebung bei Rezidivtumoren des NMIBC

Rezidivtumoren bei Patienten mit einem high-risk NMIBC haben ein hohes Progressionsrisiko mit der Gefahr der Tumorinfiltration in die Blasenmuskulatur [504]. Zusätzlich sollte bei Rezidivtumoren von high-risk NMIBC ggf. eine Ausbreitungsdiagnostik zum Ausschluss einer lymphogenen oder viszeralen Metastasierung durchgeführt werden. Sämtliche Kriterien sind nicht nur für die Prognose bedeutsam, sondern haben auch Einfluss auf die weitere Behandlung.

Die Infiltrationstiefe in der Harnblasenwand kann nur beurteilt werden, wenn bei gut gefüllter Harnblase eine Schnittebene senkrecht zur Tumorbasis vorliegt. Eine primär freie Schichtführung mit obliquen Schichtführungen war zunächst nur in der MRT möglich [341]. Im CT sind hierzu in den meisten Fällen multiplanare Rekonstruktionen erforderlich. Das ist mit modernen Mehrzeilen-Spiral-CTs möglich. Sie erreichen mit einer submillimeter Kantenlänge der Voxel eine gute Auflösung auch in der Z- oder Längsachse [328], [342], [343], [1356]. Eine Differenzierung von unterschiedlichen Wandschichten ist zwar, anders als in der kontrastmittel-unterstützten MRT, im CT nicht möglich, jedoch wird diese Information durch die zystoskopische Resektion des Tumors geliefert [344]. Eine perivesikale Infiltration kann in der CT gut erfasst werden. In einer Studie an 201 Patienten mit gesichertem Urothelkarzinom der Harnblase fanden Rajesh et al. bei 5,5% (11 von 201) der Patienten Fernmetastasen. Bei 9 dieser Patienten lag eine Muskelinfiltration, bei den übrigen beiden Patienten eine nur oberflächliche Biopsie ohne Muskelanteile. Daraus wird gefolgert, dass bei Patienten mit tiefer Biopsie mit Muscularis und darin erkennbar nicht muskelinvasivem Tumor auf ein Ganzkörper CT verzichtet werden kann [345].

Die MRT hat neben einem hohen Weichteilkontrast auch die Möglichkeit von frei wählbaren Schichtebenen. Dadurch können auch ohne 3D Sequenzen geeignete Schnittführungen erreicht werden. Dieser, z.B. von Narumi et al. untersuchte Vorteil, wird durch die moderne CT mit multiplanarer Rekonstruktion oder durch 3D Sequenzen im MRT überwunden. Die Treffsicherheit für das lokale Staging im MRT wird in einem Review von Dighe et al. mit 73 % bis 96 % angegeben [342]. In einer nicht systematischen Literaturanalyse zeigt Green et al. für die Differenzierung von muskelinvasivem vs. nicht muskelinvasivem Tumor Treffsicherheiten zwischen 64% und 98% mit einer Sensitivität von 76-94% und einer Spezifität zwischen 55-100% [346]. Die eingesetzten Techniken variieren jedoch. So wird in einigen Studien eine dynamische kontrastmittelunterstützte T1-w Untersuchung, in anderen eine ergänzende Spätserie und in anderen eine diffusionsgewichtete Bildgebung durchgeführt.

Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen beim high-risk NMIBC in der Rezidivsituation lässt sich nur bedingt anhand der vorhandenen Literatur belegen. In einer retrospektiven Fallserie von 46 Patienten, bei denen eine Zystektomie im Falle eines Rezidivs eines high-risk NMIBC durchgeführt wurde, fanden sich bei 6 Patienten (13%) histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen [1357]. In einer weiteren retrospektiven Auswertung fanden sich bei 6% der Patienten Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Zystektomie, die aufgrund eines BCG-Versagens bei high-risk Patienten durchgeführt wurde [505]. In beiden Arbeiten wird jedoch nicht berichtet, ob diese Lymphknotenmetastasen präoperativ bereits klinisch, z.B. in der Bildgebung, detektiert werden konnten.
Eine lokale Lymphadenopathie kann im CT und im MRT alleine durch die Beurteilung des axialen Durchmessers und die Form des Lymphknotens beurteilt werden [347]. Spezifische lymphogene MR-Kontrastmittel haben sich, trotz zunächst vielversprechender Studien, nicht in der Routine etablieren können.

Die Sonographie der Nieren kann als indirektes Screeningverfahren Hinweise auf Abflussstörungen und damit auf Tumoren im Bereich des oberen Harntrakts liefern. Bei auffälligen Befunden in der Sonographie sollte eine Schnittbildgebung veranlasst werden.

12.2 Nachsorge des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

12.2.1 Einleitung

Die Nachsorgeprogramme bei muskelinvasiven Blasenkarzinom-Patienten richten sich zunächst nach der Wahl der kurativ intendierten Behandlung. Das Nachsorgeschema für Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung unterscheidet sich deutlich von der Nachsorge für Patienten nach Radio-(Chemo-) Therapie der Harnblase.

Zudem muss das Nachsorgeprogramm von muskelinvasiven Blasenkarzinom-Patienten mehrere medizinische Bereiche abdecken. Dazu gehören:

- Früherkennung von Tumorrezidiven: Dazu gehören Lokalrezidive, Urethrarezidive nach Zystektomie, Rezidive des oberen Harntraktes und Fernmetastasen
- Metabolische Veränderungen
- Funktionelle Störungen
- Psychoonkologisch-sozialer Status

12.2.2 Nachsorge von Blasenkarzinom-Patienten nach kurativ intendierter Zystektomie

12.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen, um sowohl Tumorrezidive als auch funktionelle Störungen, wenn behandlungsrelevant, erfassen zu können.	
	Starker Konsens	

12.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Nachsorge-Intervalle zur Detektion von Tumorrezidiven mittels Bildgebung sollten bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung in Abhängigkeit vom Tumorstadium erfolgen. Lokal begrenzte Blasentumoren (< pT2pN0cM0): • Erste Nachsorge nach 3-6 Monaten • 1. bis 2. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle • 3. bis 5. Nachsorgejahr: 12-Monatsintervalle • Ab 6. Nachsorgejahr: Bei neuer Hydronephrose oder positiver Urinzytologie Lokal fortgeschrittene Blasentumoren (> pT3 und/oder pN1): • Erste Nachsorge nach 3-6 Monaten • bis 3. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle • 4. bis 5. Nachsorgejahr: 12-Monatsintervalle • Ab 6. Nachsorgejahr: Bei neuer Hydronephrose oder positiver Urinzytologie	
	Starker Konsens	

12.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Nachsorge-Intervalle zur Detektion von funktionellen Störungen sollten bei Blasentumor-Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung langjährig erfolgen.	
	Starker Konsens	

12.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	In der Nachsorge von Blasentumor-Patienten nach radikaler Zystektomie soll zur Detektion von Tumorrezidiven eine Computertomographie des Abdomens und des Thorax mit Kontrastmittel inkl. urographischer Phase durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

12.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	In der Nachsorge von Blasentumor-Patienten nach radikaler Zystektomie soll zur Detektion von Tumorrezidiven im oberen Harntrakt eine zellbasierte Urinuntersuchung (Urinzytologie, FISH) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

12.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	In der Nachsorge des Harnröhrenstumpfes nach radikaler Zystektomie sollen eine Urethroskopie und eine Urin-Spülzytologie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

12.21	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Nachsorge sollte gemäß den folgenden Tabellen 63 und 64 zum Tumorstadium < pT2 pN0 cM0 und Tumorstadium > pT3 und / oder pN+ erfolgen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 63: Tumorstadium ≤ pT2 pN0 cM0

Diagnostik	Zeit nach Zystektomie in Monaten											
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	Kontrollen jährlich
Labor & Blutgasanalyse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinkultur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinzytologie		X	X	X	X		X		X		X	X
Spülzytologie Urethra *			X		X		X		X		X	
Vitamin B12**							X		X		X	X
Sonographie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax/ Abdomen inkl. Urographie	(X)	X	X	X	X		X		X		X	X***
Stomakontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Kontinenz und Sexualfunktion	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnsese Psycho- onkologischer Sozialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Legende: CT = Computertomographie; * = defunktionalisierte Urethra; ** = nur bei kontinenter Ableitung

Tabelle 64: Tumorstadium ≥ pT3 und / oder pN+

Diagnostik	Zeit nach Zystektomie in Monaten											
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	Kontrollen jährlich
Labor & Blut-gas-analyse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinkultur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinzytologie		X	X	X	X		X		X		X	X
Spühl-zytologie Urethra*		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vitamin B12***							X		X		X	X
Sonographie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax/ Abdomen inkl. Urogra-phie	(X)	X	X	X	X	X	X		X		X	X**
Stoma-kontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Kontinenz und Sexual-funktion	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Psycho- onko-logischer So-zialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Legende: CT = Computertomographie; * = defunktionalisierte Urethra und Tumorinfiltration Blasenhals/Prostata; ** = nur bei kontinenter Ableitung

Hintergrund

Methodik

Es wurde keine systematische Literaturrecherche für diese Fragestellung durchgeführt. Eine Adaptation der NICE-Leitlinien-Literaturrecherche (NICE Bladder cancer, 2015, Kapital 5.4) [1324] mit Übernahme der Evidenztabellen auf der Basis einer systemischen Literaturrecherche wurde vorgenommen.

In der NICE-Leitlinie von 2015 wurde folgende Frage gestellt: Welches Nachsorgeschema ist für Patienten mit einem muskelinvasivem Harnblasenkarzinom optimal?

In der NICE Leitlinie erfolgt die Qualitätsbewertung der Evidenz nach der GRADE Methodik. In der Literaturrecherche der NICE Leitlinie zur Frage des Nachsorgeschemas für muskelinvasive Blasenkarzinom-Patienten nach radikaler Zystektomie konnten insgesamt 8 Studien mit 6.398 Patienten identifiziert werden. Bei allen Studien handelt es sich um Beobachtungsstudien. Nach der GRADE Methodik wurden die Studien mit jeweils sehr niedriger bis niedriger Qualität bewertet [1324]

Einleitung

Ein Nachsorgeprogramm von muskelinvasiven Blasenkarzinom-Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung dient der frühzeitigen Erkennung von Tumorrezidiven sowie von metabolischen Veränderungen, funktionellen Störungen inkl. Harnableitung und Stoma der Erfassung des psychoonkologisch-sozialen Status.

Hintergrund zu 12.15 – 12.17

Nachsorge zur Detektion von Tumorrezidiven nach radikaler Zystektomie:

Die Inzidenz von Tumorrezidiven bei Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom und Zustand nach radikaler Zystektomie wird entscheidend von den histopathologischen Risikofaktoren beeinflusst. Prädiktive Faktoren für eine erhöhte Inzidenz an Tumorrezidiven sind das lokal fortgeschrittene Tumorstadium (> pT3) und/oder der Lymphknotenbefall (pN+) [516], [1358]. Zusätzlich muss bei Tumorrezidiven nach ihrer Lokalisation und Ausdehnung differenziert werden. Hierzu gehören Lokalrezidive, Urethrarezidive nach Zystektomie, Rezidive des oberen Harntraktes sowie Fernmetastasen.

Lokalrezidive im Becken werden in retrospektiven Zystektomieserien mit einer Häufigkeit von 5% bis 15% beschrieben. Sie treten meist in den ersten 24 Monaten nach chirurgischer Therapie auf [1359].

Urethrakarzinomrezidive nach radikaler Zystektomie werden in retrospektiven Zystektomieserien bei Männern mit einer Häufigkeit von 1.5% bis 6% beschrieben mit einem medianem rezidivfreien Intervall zwischen 13.5 und 39 Monaten. In retrospektiven Studien lag die mediane Gesamtüberlebenszeit zwischen 28 und 38 Monaten, wobei über 50% aller Patienten letztlich an den Folgen von Fernmetastasen verstarben [778], [785], [1360], [798], [3]. Urethrakarzinomrezidive nach radikaler Zystektomie werden in retrospektiven Zystektomieserien mit Neoblasen bei Frauen mit einer Wahrscheinlichkeit von 0.83% bis 4.3% beschrieben [215], [613], [775]. Retrospektive Studien konnten zeigen, dass bei Blasentumorpatienten mit orthotoper Harnableitung das Rezidiv-Risiko im Bereich der Urethra signifikant niedriger war (Rezidivrisiko 0.9% bis

4%) als bei Tumorpatienten mit inkontinenter Harnableitung (Rezidivrisiko 6.4% bis 11.1%) [781], [1361]

Rezidive des oberen Harntraktes werden in retrospektiven Zystektomieserien mit einer Häufigkeit von 1.8% bis 6% beschrieben. In retrospektiven Studien lag die mediane Gesamtüberlebenszeit zwischen 10 und 55 Monaten, wobei 60% bis 67% aller Patienten letztlich an den Folgen von Fernmetastasen verstarben [1362]. Eine Meta-Analyse mit insgesamt 13.185 Patienten ergab, dass nur 38% der Rezidive im oberen Harntrakt durch das reguläre Nachsorgeschema entdeckt wurden. Somit wurden 62% aller Tumorrezidive ausschließlich über klinische Symptome erkannt. Patienten mit histologisch positiven Absetzungsrändern an den Ureteren oder Urethra haben ein 7-fach erhöhtes Risiko, an einem Tumorrezidiv im oberen Harntrakt zu leiden [1363].

Fernmetastasen finden sich in bis zu 50% aller Zystektomieserien [515]. Differenziert man nach der Tumorausdehnung und dem Lymphknotenstatus, so entwickeln 32% bis 62% aller Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor (pT3/T4) sowie 52% bis 70% mit einem positiven Lymphknotenstatus Fernmetastasen [1358]. Die häufigsten Metastasenlokalisationen sind Lymphknoten, Lunge, Leber und Knochen [1364]. Fernmetastasen treten in bis zu 90% aller Fälle innerhalb der ersten 3 Jahre nach radikaler Zystektomie auf, der Hauptanteil bereits in den ersten 24 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit von metastasierten Blasenkarzinompatienten nach cisplatin-haltiger Kombinationstherapie liegt zwischen 9 und 24 Monaten [1220], [1365], [1366].

Die Inzidenz von Knochenmetastasen beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom wird in der Literatur zwischen 2% und 12% angegeben [348], [349]. Taher et al. untersuchten 179 Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom im Hinblick auf Knochenmetastasen. Von den 179 Patienten zeigten 26 Patienten (14,5%), bereits bei Erstdiagnose der Erkrankung eine Skelettmetastasierung [350]. Die kumulative 3-Jahres-Inzidenz für Knochenmetastasen bei den verbleibenden 153 Patienten nach Therapie betrug 19,4 %. Die kumulative 3-Jahres-Inzidenz für Knochenmetastasen stieg mit der Höhe des klinischen Stadiums an: 8,4% für Stadium II, 49,1 % für Stadium IV. Shinagare und Mitarbeiter untersuchten die Inzidenz an Knochenmetastasen von muskelinvasiven Blasenkarzinomen (pT2 bis pT4) bei 150 Patienten [351]. Die klinischen Stadien bei den 150 Patienten waren: 43 pT2, 66 pT3 und 41 pT4. Knochenmetastasen wurden in dieser Gruppe bei 71 Patienten (47%) gefunden. Wallmeroth et al. fanden in einer Autopsiestudie bei 367 Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom (pT2-4) Knochenmetastasen bei 32% der Patienten. Sengelov et al. untersuchten 240 Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Knochenmetastasen fanden sich bei 35% der Patienten.

Klinische Relevanz der Nachsorgeschemata zur Detektion von Tumorrezidiven

Die klinische Relevanz einer frühzeitigen Detektion von asymptomatischen Metastasen im Rahmen einer engmaschigen Nachsorge wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In der NICE Leitlinie konnten 4 Beobachtungsstudien in der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden, die den Anteil an asymptomatischen Tumorrezidiven durch ein standardisiertes Nachsorgeprogramm untersucht haben. Der Anteil an asymptomatischen Tumorrezidiven lag zwischen 10% und 34%. Letztlich wurde der Hauptanteil an Rezidiven durch spezifische klinische Symptome entdeckt [1367], [1368], [1369], [1370]. In einer Beobachtungsstudie von Giannarini et al. wurden 479 Blasentumorpatienten nach einem standardisierten, engmaschigen Nachsorgeprogramm untersucht. Die 5-Jahres Gesamtüberlebensrate lag bei 61.9% und die 5-Jahres tumorspezifische Überlebensrate betrug 69.8% [1371]. In einer weiteren

Beobachtungsstudie mit insgesamt 1599 Patienten zeigten Boorjian und Mitarbeiter, dass Patienten mit einem symptomatischen Tumorrezidiv eine niedrigere 5- und 10-Jahresüberlebensrate (22% und 10%) aufweisen im Vergleich zu der Patientengruppe mit einem asymptomatischen Rezidiv (46% und 26%) [1367]. Ähnliche Studienergebnisse konnten in der Studie von Nieuwenhuijzen et al. mit 343 Patienten bestätigt werden. Patienten mit symptomatischen Tumorrezidiven hatten eine signifikant kürzere Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu der asymptomatischen Gruppe (HR 1.58, p=0.013) [1368]. Bisher liegen jedoch keine prospektiv, randomisierten Studien vor, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von Blasentumorpatienten durch den Einsatz eines standardisierten Nachsorgeprogramms beweisen konnten. Kritiker befürworten daher eine symptomorientierte Nachsorge und explizit kein standardisiertes Schema [1369], [1371]. Befürworter argumentieren jedoch, dass eine frühzeitige Detektion von asymptomatischen Rezidiven eher ein multimodales Therapiekonzept zulässt. Kleinere retrospektive Fallserien zeigten, dass durch den frühzeitigen Einsatz eines multimodalen Konzeptes inkl. Metastasenresektion nach Chemotherapie die 5-Jahresüberlebensraten zwischen 28% und 35% erhöht werden konnte [1220], [1222]. Obwohl nach der GRADE Methodik die Studien mit jeweils sehr niedriger bis niedriger Qualität bewertet wurden, empfehlen die NICE Leitlinien eine eingeschränkte Nachsorge zur Detektion von Tumorrezidiven: Nach radikaler Zystektomie wird nach 6, 12 und 24 Monaten eine Computertomographie des Thorax, Abdomens und Beckens empfohlen. Demgegenüber empfiehlt eine Arbeit von Soukup und Mitarbeiter eine risikoadaptierte Nachsorge: In ihrem Review beschreiben sie zur Nachsorge ein Intervall von 3 Monaten im ersten Halbjahr und folgend 6-monatige Nachsorgeintervalle bis zum Abschluss des 5. Jahres. Anschließend wird eine jährliche Nachsorge empfohlen. In Bezug auf die Bildgebung wird zudem zwischen lokal begrenzten (pT2N0) und fortgeschrittenen Blasentumoren (>pT3 oder pN+) unterschieden [1362].

Zusammenfassend beruhen alle Empfehlungen zur Nachsorge auf klinischen Erfahrungen und Expertenmeinungen.

Hintergrund zu 12.18

Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge zur Detektion von Tumorrezidiven:

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT):

In der Nachsorge umfasst die Bildgebung die Computertomographie (CT) inklusive urographischer Phase bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) sowie eine Knochenszintigraphie. Eine ausführliche Beschreibung der bildgebenden Verfahren mittels CT bzw. MRT wurde im Kapitel 5 dargestellt.

Bei Verdacht auf ein Rezidiv sollte das gesamte Abdomen und der Thorax untersucht werden, um das verbliebene Urothel und die typischen Metastasierungswege abzubilden. Vor einer Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen sollte der aktuelle Ausbreitungsstatus bekannt sein. Eine lokale Infiltration in die Umgebung der Harnblase muss bei einem Staging und Restaging erfasst werden, da lokale Komplikationen wie z.B. Organinfiltrationen in das Rektum oder Infiltration in große Gefäße sowie Thrombosen auftreten können. Neben Lokalrezidiven können Rezidive auch im oberen Harntrakt auftreten. Deshalb ist die Abklärung des gesamten Harntraktes nötig. In einer Nachsorgestudie von Meissner et al. wurden bei 4,7% (15 von 322) Patienten mit Zustand nach Zystektomie Urothelkarzinome im verbliebenen oberen Harntrakt gefunden [1372]. Zur Beurteilung der ableitenden Harnwege nach Zystektomie ist eine Information über die OP-Technik und ggf. eine Anpassung der CT-Urographie

nötig [1373], [1374]. Über die lymphogene Metastasierung hinaus kommt vor allem eine pulmonale, ossäre oder hepatische Metastasierung vor. Die Prognose verschlechtert sich beim Vorliegen von lymphogenen Metastasen und Organmetastasen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit ein Schnittbildverfahren im Abdomen und ergänzend im Thorax einzusetzen. Dabei bestehen die meisten Erfahrungen für das Staging mit der Computertomographie mit Kontrastmittel [345]. Alternativ kann ein MRT mit Kontrastmittel durchgeführt werden [1373]. Beide Untersuchungen stellen in dieser Indikation Standardverfahren dar. Für den Einsatz von intravenösem Kontrastmittel sollten die Leitlinie der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) beachtet werden [1375]. Beide Untersuchungen stellen in dieser Indikation Standardverfahren dar. Für den Einsatz von intravenösem Kontrastmittel sollten die Leitlinie der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) beachtet werden [1375].

FDG-PET und PET/CT:

Zum Nutzen der FDG-PET und PET/CT bei der Rezidivdiagnostik liegt ein systematischer Review mit Meta-Analyse vor [356]. Lu et al. geben eine Übersicht über die Testgüteparameter der FDG-PET und PET/CT zur Beurteilung der Rezidivdignostik. Die Studien zeigten variable Ergebnisse für die getesteten Parameter der PET/CT für das Re-Staging. Die gepoolte Sensitivität / Spezifität der FDG-PET und PET/CT für das Re-Staging von metastatischen Läsionen von Urothelkarzinomen war 82% (95 %, Konfidenzintervall: 72% – 89%) und 89% (95 %, Konfidenzintervall: 81% – 95%). Es liegen keine Studien vor, in denen prospektiv der Zusatznutzen der PET oder PET/CT im Vergleich zur CT untersucht wurden. Ein Zusatznutzen der PET oder PET/CT zum CT ist durch prospektive Studien zurzeit nicht belegt.

Knochenszintigraphie:

Die Knochenszintigraphie repräsentiert ein standardisiertes Verfahren zur Diagnose und zur Verlaufskontrolle von Skelettmetastasen. Die Skelettszintigraphie wird standardmäßig zur Diagnostik von Knochenmetastasen eingesetzt, auch aufgrund ihrer vergleichsweise niedrigen Kosten und der allgemeinen Verfügbarkeit. Bei Knochenschmerzen oder unklaren Anstieg bzw. einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase wird die Durchführung einer Skelettszintigraphie empfohlen. Wird zusätzlich zur Ganzkörperszintigraphie eine SPECT bzw. SPECT/CT (Schichtaufnahme) durchgeführt, so können nach Expertenkonsens Sensitivität und Spezifität erhöht werden [354]. Trotz fehlender wissenschaftlicher Evidenz sollten unklare skelettszintigraphische Befunde durch MRT oder CT abgeklärt werden. Für kleine Knochen und die langen Röhrenknochen ist hingegen die konventionelle Röntgenaufnahme zu bevorzugen. Zeigt der Befund der Skelettszintigraphie eine Frakturgefahr, so wird der Befund durch CT weiter abgeklärt. Dieses Vorgehen entspricht Good-Clinical-Practice [354].

Hintergrund zu 12.19 und 12.20

Urindiagnostik und Endoskopie in der Nachsorge zur Detektion von Tumorrezidiven:

Zur Methodik, Sensitivität und Spezifität der Urinzytologie und andere zellbasierte Verfahren sei auf das Kapitel 5.2 verwiesen.

In der Nachsorge nach Zystektomie mit Harnableitung dient die urinbasierte Diagnostik der Nachsorge des oberen Harntraktes und der männlichen Urethra, falls diese belassen wurde. Für diese Nachsorgeindikationen ist die Urinzytologie am besten untersucht.

Für die Diagnose eines Rezidivs im oberen Harntrakt nach Zystektomie wurde in einer retrospektiven Serie Urinzytologie und FISH verglichen. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert für Urinzytologie respektive FISH lagen bei 80,0%, 85,6%, 10,7%, und 99,5% bzw. bei 85,7%, 86,5%, 23,1% und 99,2% [1376]. Hingegen zeigte der NMP22 Test bei Darminterponaten im Harnleiter eine falsch-positive Detektionsrate von nahezu 100%.

In der Nachsorge des Harnröhrenstumpfes bei Männern werden die Spülzytologie und die Urethroskopie empfohlen. In einer retrospektiven Serie wurde gezeigt, dass eine frühe Diagnose von Urethrastumpfrezidiven durch Urinzytologie die Prognose und Überlebenszeit signifikant verbesserte [1367]. Hauptrisikofaktoren für urethrale Tumorrezidive ist die Infiltration des Prostatastromas bzw. Blasenhalses bei der Frau durch das Urothelkarziom. Bei den genannten Risikofaktoren ist mindestens die jährliche Urethroskopie inkl. Spülzytologie für die ersten 5 Nachsorgejahre zu empfehlen [1362].

Hintergrund zu 12.21

Nachsorge zur Detektion von funktionellen und metabolischen Störungen nach radikaler Zystektomie und Harnableitung

Ein Nachsorgeschema von Blasenkarzinom-Patienten nach radikaler Zystektomie umfasst neben der Erkennung von Tumorrezidiven ebenso die Untersuchung von metabolischen Veränderungen und funktionellen Störungen der ableitenden Harnwege inkl. Stomakomplikationen.

Funktionelle Störungen nach radikaler Zystektomie und Harnableitung

Die Komplikationsrate im Bereich der Harnableitungen nach radikaler Zystektomie nimmt im Verlauf der Nachsorgezeit zu. Die häufigsten Komplikationen sind symptomatische Harnwegsinfektionen, Steinbildung im oberen Harntrakt und in der Neoblase, Stenosen im Bereich der ureterointestinalen Anastomose mit potentieller Einschränkung der Nierenfunktion, Refluxnephropathie, Einziehungen und Stenosen am Stoma von Ileum/Colon-Conduits sowie Hyper- und Inkontinenz bei Neoblasen. In einer retrospektiven Studie zeigten 45% aller Patienten mit einem Ileum conduit funktionelle Störungen in den ersten 5 Jahren. Die Komplikationsrate der Lanzeitüberlebenden erhöht sich nach 10-, 15- und > 15 Jahren auf jeweils 50%, 54% und 94%. Daher ist die Sonographie bei jeder Nachsorge obligater Bestandteil und dient in erster Linie zur Überprüfung von funktionellen Störungen des gesamten Harntraktes und Harnableitungen nach radikaler Zystektomie [870].

Spezifische Nachsorge der verschiedenen Harnableitungsformen

Bei den inkontinenten Harnableitungsformen ist neben der Sonographie zum Ausschluss von Funktionsstörungen und konsekutiven Harnstauungsnieren eine qualifizierte Stomaberatung essentiell. Im Rahmen der Nachsorge sollten Stomapatienten eine dauerhafte Anbindung an qualifizierte, anerkannte Pflegekräfte ("Stomatherapeuten", z. B. Pflegeexperten Stoma, Kontinenz und Wunde) erhalten.

1. Ureterokutaneostomie

Das Hauptproblem bei dieser Harnableitung sind die Ureterobstruktionen im Hautniveau. In der Regel ist eine Versorgung mit Harnleiterschienen erforderlich. Daher

sollte eine regelmäßige Kontrolle des Hautstomas im Rahmen der Nachsorge erfolgen [1362].

2. Ileum- und Kolon-Conduit

Die häufigste inkontinente Harnableitung ist das Ileum-Conduit mit Verwendung des präterminalen Ileums. Typische Komplikationen beinhalten die Ausbildung von Stomastenosen, Stomaprolaps, peristomale Hautirritationen, parastomale Hernien, Elongation mit Abknickung und Obstruktion der oberen Harnwege. Azidotische Stoffwechselveränderungen kommen ebenfalls vor. Eine regelmäßige Untersuchung auf Zweitmalignome bei Conduits aus Sigma- und Kolonanteilen wird bei geringer Inzidenz nicht empfohlen [1377].

Zu den häufigsten kontinenten Harnableitungsformen zählen der orthotope Blasenersatz mit urethralem Anschluss und der Pouch mit katheterisierbaren Stoma, eher selten wird der Sigma-Rektum-Pouch gewählt. Entsprechend den inkontinenten Harnableitungsformen ist bei Patienten mit katheterisierbarem Pouch eine Anbindung an qualifizierte Stomatherpeuten erforderlich.

1. Orthotoper Blasenersatz mit urethralem Anschluss

In der Nachsorge ist die anamnestische Erhebung einer möglichen Hyperkontinenz bzw. Inkontinenz fester Bestandteil. Entsprechend den inkontinenten Harnableitungsformen ist bei Patienten mit Kontinenzstörungen oder dem Bedarf des (intermittierenden) Katheterismus eine Schulung und Anbindung an qualifizierte Stomatherpeuten zeitweise nötig. Zusätzlich bedarf es einer regelmäßigen Sonographie zum Ausschluss von Harnstauungsnieren, Restharnen und Neoblasen-Steinen. In seltenen Fällen werden je nach Indikation auch Darmsegmente aus Ileumzökum und Sigma gewählt. In diesen Fällen sollte ab dem 5. Nachsorgejahr eine jährliche Pouchoskopie erfolgen, da die Gefahr von Sekundärmalignomen erhöht sein kann [1377], [1362].

2. Pouch mit katheterisierbarem Stoma

Vorrausetzung für die Anlage eines kontinenten Pouches ist die Fähigkeit der Patienten einen hygienischen, regelmäßigen Einmalkatheterismus durchführen zu können. Zudem sollten Patienten angeleitet werden, wie der Pouch einmal täglich bei Bedarf von Darmschleim gespült und gereinigt wird. Regelmäßige sonographische Kontrollen sind zum Ausschluss von Pouchsteinen wichtig. In retrospektiven Serien zeigte sich eine Stomainkontinenz in 1% bis 29% der Fälle und Stomastenosen in 1 % bis 32% [1362], [1378].

3. Sigma-Rektum Pouch (Mainz-Pouch II)

Aufgrund des Zweitmalignomrisikos ist eine jährliche Koloskopie nach dem 5. Nachsorgejahr erforderlich. Ein besonderer medizinischer Fokus sollte auf fieberhaften Harnwegsinfektionen sowie Störungen der Elektrolyte und des Säure-Basen Haushaltes gelegt werden [1362], [1377].

Spezifische Nachsorge von Sexualfunktionsstörungen

Eine fortlaufende Beratung zu dieser Thematik sollte durch ein multiprofessionelles Team angeboten werden.

Weitere Ausführungen zu Angeboten, Therapie und Beratung bei Sexualfunktionsstörungen beim Mann siehe Kapitel 11.1 Bei der Frau siehe Kapitel 11.4

Metabolische Störungen nach radikaler Zystektomie und Harnableitung

Zu den wichtigsten metabolischen Veränderungen gehören die metabolische Azidose und der Vitamin-B12-Mangel (zu metabolischen Veränderungen siehe Kapitel 11.1-Kapitel 11.4).

Metabolische Azidose

Die Häufigkeit und der Schweregrad einer metabolischen Azidose hängen von der Art und Länge des ausgeschalteten Darmsegmentes für die Harnableitung ab. Andererseits beeinflussen Komorbiditäten, Nierenfunktion und das Alter des Patienten auch den Grad der metabolischen Entgleisung. Eine metabolische Azidose ist bei ca. 15% aller Patienten mit einem Ileum-Conduit und bei fast 50% der Patienten mit einer kontinenten Harnableitung zu erwarten. Das Risiko steigt signifikant bei zusätzlichen Komorbiditäten, dazu gehören Harnwegsinfektionen, Restharnbildungen und Nierenfunktionseinschränkungen [1379]. Klinische Zeichen einer metabolischen Azidose sind Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Fatigue und körperliche Schwäche. Eine chronische, langjährige Azidose kann zusätzlich eine Knochendemineralisierung induzieren. Daher ist die Durchführung einer Blutgasanalyse fester Bestandteil der Nachsorge. Die Frequenz einer Blutgasanalyse ist dabei individuell an den Säure/Basen-Haushalt des einzelnen Patienten anzupassen. In den ersten 12 Monaten bedarf es einer engmaschigen Kontrolle. Ab dem 2. bis 5. Nachsorgejahr sind mindestens sechsmonatige Intervalle zu empfehlen [1362].

Vitamin B12 Mangelsyndrom

Die Verwendung des terminalen Ileums für den Blasenersatz birgt die Gefahr eines späteren Vitamin B12 Mangelsyndroms. Die Folgen sind eine megaloblastäre Anämie und irreversible neurologische Störungen. Bei einer Ileumresektion über 20 cm Länge ist eine regelmäßige Vitamin B12 Bestimmung im Nachsorgeprogramm erforderlich. Aufgrund der hohen Vitamin B12 Speicherung im Körper ist die erste Laborbestimmung erst 3 bis 5 Jahre nach der radikalen Zystektomie und Harnableitung erforderlich. Die Vitamin B12 Bestimmung sollte dann in einem 12-18 monatigen Intervall wiederholt werden [1380].

Gallensäureverlustsyndrom

Ab einer Resektionslänge von 60-80 cm Ileum kann es zu einem Gallensäureverlust kommen. Dies führt zu einer Reizung des Kolons sowie zur Malabsorption von Fetten und verminderter Resorption von fettlöslichen Vitaminen. In der Nachsorge sollte daher explizit nach einer chronischen Diarrhoe gefragt werden. Bei chologener Diarrhoe werden orale Gallensäurebinder (Cholestyramin) und ggf. mittelkettige Fettsäuren und fettlösliche Vitamine empfohlen. [1381]

Nachsorge zur Erfassung von psychoonkologisch-sozialen Veränderungen nach radikaler Zystektomie und Harnableitung

Die Nachsorge nach radikaler Zystektomie beinhaltet auch die Erfassung von psychoonkologisch-sozialen Veränderungen. Die ausführliche Patientenanamnese ist hier von zentraler Bedeutung. Die Erfassung und Begleitung von psychosozialen und psychoonkologischen Veränderungen erfordert ein multiprofessionelles Team. In

Kapitel 10.1 (Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung), 10.3 (Erfassung der Lebensqualität bei Blasenkarzinompatienten) und 10.4 (Psychosoziale Aspekte: Beratung, Begleitung und Behandlung) wurden diese Themengebiete unter verschiedenen Gesichtspunkten detailliert beschrieben.

12.2.3 Nachsorge bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase nach erfolgreicher Radiotherapie/Radiochemotherapie-basierter multimodaler Therapie

12.22	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Blasentumor-Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie mit einer bestätigten Komplettremission sollten lebenslange Kontrollzystoskopien durchgeführt werden: • 1. bis 3. Nachsorgejahr: 3-Monatsintervalle • 4. bis 5. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle • Ab 6. Nachsorgejahr: 12-Monatsintervalle	
	Starker Konsens	

12.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	In der Nachsorge von Blasentumor-Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie sollte bei suspekten Befunden in der Kontrollzystoskopie Biopsien oder eine erneute transurethrale Resektion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

12.24	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	In der Nachsorge von Blasentumor-Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie sollte eine Urinzytologie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Prospektiv, randomisierte Studien zur Effektivität spezieller Nachsorgeuntersuchungen nach multimodaler organerhaltender Therapie fehlen, so dass sich die Empfehlungen an den Ergebnissen und klinischen Erfahrungen der publizierten Daten orientieren müssen. Eine gut strukturierte Zusammenfassung gibt die Übersichtsarbeit von Sapre et al [860]. Für Patienten die nach der organerhaltenden Therapie eine komplette Remission ihrer Erkrankung erreichen, besteht im Vergleich zur Zystektomie ein höheres Risiko ein Lokalrezidiv zu erleiden. Dieses Risiko wird in den großen monoinstitutionellen Serien und prospektiven Studien mit 13-40% angegeben. Die

meisten Rezidive ereignen sich in den ersten 3 Jahren [527], [528], [530], [531], [532], [534], [541], [809], [810], [835], [840], [850], [855], [832], [1382], [1383], [1384]. Die publizierten Nachsorgestrategien der oben genannten Serien beinhalten allesamt die regelmäßige Zystoskopie in Intervallen von zunächst 3 Monaten über 2-4 Jahre, danach halbjährlich bzw. jährlich. Des Weiteren empfahlen die meisten Autoren gezielte Biopsien aus den ehemaligen Tumorarealen, um frühzeitig Rezidive aufzudecken. Dagegen zeigt eine Umfrage unter britischen Urologen, dass diese im Alltag in 91% wegen des Aufwands und der potentiellen Morbidität auf eine Biopsie verzichten [1385]. In fast allen Serien zur multimodalen Therapie gehört die Urinzytologie zum geforderten Nachsorgeprogramm, ohne dass Daten zur Effektivität vorliegen [860].

Zusammenfassend sollten alle Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie und bestätigter Komplettremission in den ersten 3 Jahren alle 3 Monate eine Zystoskopie erhalten. Danach halbjährig bis zum 5 Jahr. Anschließend sind lebenslange jährliche Zystoskopien zu empfehlen. Eine Biopsie soll aus jedem rezidiv-verdächtigen Befund entnommen werden. Die Aussagekraft einer zusätzlichen Urinzytologie bleibt offen.

Die weitergehende bildgebende Nachsorge wurde in den zahlreichen Behandlungsserien und prospektiven Studien nicht präzisiert und sollte sich den allgemeinen stadienabhängigen Nachsorgeempfehlungen anschließen. Eine ausführliche Beschreibung zur Indikation und Art der Bildgebung sowie deren Intervalluntersuchungen in der Nachsorge findet sich in Kapitel 7.11.

12.3 Nachsorge des metastasierten Harnblasenkarzinoms

12.3.1 Nachsorge im metastasierten Stadium

Hintergrund

Postoperativ nach radikaler Zystektomie kommt es, abhängig vom Tumorstadium, innerhalb der ersten 18 Monate in bis zu 15% der betroffenen Patienten zu einem lokalen Rückfall und in bis zu 35% in den ersten 24 Monaten zum Auftreten einer Fernmetastasierung [515], [525], [1386], [1232]. Als Hauptrisikofaktor liess sich hierbei in großen, retrospektiven Studien vor allem ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium bei Erstdiagnose sowie ein Lymphknotenbefall dokumentieren [515], [525], [1386], [1232]. Kommt es zu einer Fernmetastasierung beim muskelinvasiven Blasenkarzinom, so ist insbesondere auch das Skelettsystem betroffen. So finden sich in bis zu 40% der Patienten mit metastasiertem Blasenkarzinom Skelettmetastasen [1232].

Für Patienten mit Rezidivtumor nach radikaler Zystektomie, die an einer standardisierten Nachsorge teilgenommen hatten, konnte in retrospektiven Studien mit teils über 2500 Fällen kein Überlebensvorteil dokumentiert werden [1362], [1369]. Dies gilt insbesondere für die palliative Situation, wo keine konkreten Nachsorgemaßnahmen evaluiert wurden und daher keine konkreten Nachsorgemaßnahmen empfohlen werden können. Dies beinhaltet insbesondere den Einsatz von sog. Bio- oder Tumormarkern zum Screening der palliativen Systemtherapie, auch wenn aktuell unterschiedliche Methoden zur Detektion von Prognosemarkern oder Gensignaturen im Blut und Urin untersucht werden [1387], [1388], [1389]. Die Verlaufsbeurteilung und Überwachung von Patienten mit metastasiertem Blasenkarzinom sollte daher individuell erfolgen

und sollte symptombezogen unterschiedliche diagnostische Methoden mit einbeziehen. Daher kann ein allgemein standardisiertes Vorgehen nicht empfohlen werden

Wünscht ein asymptomatischer Patient jedoch eine regelmäßige Nachschau, so kann sich diese an den Empfehlungen des lokal-fortgeschrittenen Urothelkarzinoms der Harnblase orientieren.

Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Operabilität sowie lokalisierter Metastasierung kann in Einzelfällen eine Metastasen-Resektion zur Prognoseverbesserung beitragen (siehe Kapitel 10.4) [1222], [1220], [1390].

12.3.2 Bildgebende Diagnostik beim metastasierten Harnblasenkarzinom

Grundsätzlich sollte eine Diagnostik nur durchgeführt werden, wenn sich hieraus eine therapeutische Konsequenz ergibt. Vor einer Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen sollte allerdings der aktuelle Ausbreitungsstatus bekannt sein. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, ein Schnittbildverfahren im Abdomen und Thorax einzusetzen [345]. Hier bestehen die meisten Erfahrungen für das Staging mit der Computertomographie mit Kontrastmittel. Alternativ kann ein MRT mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Bei bekannter Metastasierung sollten alle Lokalisationen, insbesondere unter laufender palliativer Systemtherapie, im Verlauf kontrolliert werden.

13 Anlagen

13.1 Übersicht der Änderungen in Version 3

Tabelle 65: Änderungen von Version 2.0 zu Version 3.0

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
5.1	5.1	modifiziert 2025
Zu den klinischen Zeichen und Befunden, die den Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinom begründen, gehören: - Mikrohämaturie - schmerzlose Makrohämaturie - positive Urinzytologie - unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie, Drangsymptomatik oder Dysurie	Zu den klinischen Zeichen und Befunden, die den Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinom begründen, gehören: - Mikrohämaturie - schmerzlose Makrohämaturie - positive Urinzytologie - unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie, Drangsymptomatik oder Dysurie - Zufallsbefund einer Blasenwandverdickung bzw. Raumforderung der Harnblase im Rahmen eines CT/MRT des Abdomen/Becken	
5.2	5.2	modifiziert 2025
Urinzytologie soll aus frischem Urin oder Morgenurin angefertigt werden.	Bei klinischem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom soll eine Urinzytologie erfolgen. Die Urinzytologie soll aus frischem Urin angefertigt werden.	
5.4	5.4	modifiziert 2025
Eine negative Urinzytologie schließt ein high grade Urothelkarzinom/CIS mit hoher Sicherheit aus.	Die Urinzytologie hat eine hohe Sensitivität in high-grade Urothelkarzinomen inkl. CIS.	
5.5	5.5	Umwandlung in evidenzbasierte Empfehlung
Urinmarker sollen zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms nicht angewendet werden.	unverändert	
	5.7	neu 2025

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
	Zur primären Diagnostik des Blasenkarzinoms kann ein multiparametrisches MRT des Beckens durchgeführt werden.	
	5.8	neu 2025
	Die Auswertung eines multiparametrischen MRT des Beckens sollte entsprechend der VI-RADS-Kriterien erfolgen.	
5.7	5.9	modifiziert 2025
Bei Patienten mit Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom soll als Standard in der Primärdiagnostik eine Weißlicht-Zystoskopie durchgeführt werden.	Bei Patienten mit Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom soll als Standard in der Primärdiagnostik eine Weißlicht-Zystoskopie durchgeführt werden. Falls durch eine bildgebende Diagnostik (Sono, CT, MRT) bereits ein Verdacht (Blasenwandverdickung und/oder intravesikale Raumforderung unklarer Genese) und damit die Indikation zur Durchführung einer Zystoskopie mit Möglichkeit der sofortigen transurethralen Resektion bzw. Histologiegewinnung (bei ausgedehntem Befund) besteht, kann auf eine vorhergehende Weißlicht-Zystoskopie verzichtet werden.	
5.8	5.10	modifiziert 2025
Die Weißlicht-Zystoskopie in der Primärdiagnostik kann sowohl mit einem flexiblen als auch mit einem rigiden Zystoskop durchgeführt werden.	Die Weißlicht-Zystoskopie in der Primärdiagnostik sollte bei Männern mit einem flexiblen durchgeführt werden. Bei Frauen kann sie mit einem flexiblen oder einem rigiden Zystoskop durchgeführt werden.	
5.9		gelöscht 2024

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
Die flexible Zystoskopie führt gegenüber der rigiden Zystoskopie bei gleicher Effektivität zu einer Reduktion der Morbidität und zur Verbesserung des Patientenkomforts.		
5.12	5.13	modifiziert 2025
Nach Ausschluss eines Harnblasentumors durch eine Zystoskopie als Ursache für eine Mikro- bzw. Makrohämaturie oder eine positive Zytologie soll eine Abklärung des oberen Harntraktes erfolgen.	Bei nicht-nephrogener Mikro- oder Makrohämaturie oder einer positiven Urinzytologie soll nach zytoskopischem Ausschluss eines Blasentumors eine Abklärung des oberen Harntraktes erfolgen.	
	5.14	neu 2025
	Vor der tiefen Resektion eines Harnblasentumors kann ein multiparametrisches MRT des Beckens durchgeführt werden.Die Auswertung sollte entsprechend der VI-RADS-Kriterien erfolgen und eine Staging-Aussage enthalten.	
5.13	5.15	modifiziert 2025
Beim Erstbefund eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms soll routinemäßig eine Sonographie des oberen Harntrakts erfolgen. Bei einer Tumorlokalisation im Bereich des Trigonums und/oder bei multiplen Tumoren und/oder bei high grade Tumoren sollte eine Schnittbildgebung des oberen Harntrakts erfolgen.	Vor der tiefen Resektion eines Harnblasentumors kann ein multiparametrisches MRT des Beckens durchgeführt werden.Die Auswertung sollte entsprechend der VI-RADS-Kriterien erfolgen und eine Staging-Aussage enthalten.	
5.14		gelöscht 2024
Bei Erstdiagnose eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms sollte bei einer Tumorlokalisation im Bereich des Trigonums und/oder bei multiplen		

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
Tumoren und/oder bei high grade Tumoren eine Bildgebung des oberen Harntrakts erfolgen.		
5.16	5.17	modifiziert 2025
Alternativ zur CT-Urographie können ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation oder ein Ausscheidungsurogramm (AUG) durchgeführt werden.	Alternativ zur CT-Urographie können ein MR-Urogramm, ein MRT oder ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden.	
5.18	5.19	modifiziert 2025
Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll eine Computertomographie (CT) des Abdomens (mit CT-Urographie), des Beckens und des Thorax mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Statt CT Becken kann ein MRT des Beckens erfolgen.	Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll zum Ausschluss von Metastasen eine Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel des Abdomens und des Beckens mit CT-Urographie sowie des Thorax durchgeführt werden. Statt CT kann ein MRT des Abdomens und des Beckens mit MR-Urographie erfolgen. Die Auswertung des MRT sollte nach VI-RADS-Kriterien erfolgen.	
9.1	9.1	modifiziert 2025
Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥T2) sollen über die Möglichkeiten einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation aufgeklärt werden.	Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥T2) sollen über die Möglichkeiten, Chancen und Risiken einer neoadjuvanten und / oder adjuvanten Systemtherapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation aufgeklärt werden.	
9.2	9.2	modifiziert 2025
Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥T2) soll das	Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥T2) soll das Therapiekonzept multidisziplinär in	

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
Therapiekonzept multidisziplinär vor Therapiebeginn festgelegt werden.	einer Tumorkonferenz vor Therapiebeginn festgelegt werden.	
	9.3	neu 2025
	Bei folgenden Patienten soll nach radikaler Zystektomie das weitere postoperative Therapiekonzept multidisziplinär in einer Tumorkonferenz festgelegt werden: - ≥pT3a und/oder pN+ und/oder R1 nach alleiniger radikaler Zystektomie - ≥ypT2 und/oder ypN+ und/oder R1 nach radikaler Zystektomie mit vorangegangener Chemotherapie	
9.7	9.4	Das Evidenzlevel wurde angepasst
Eine Bestimmung prädiktiver Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie sollte in der klinischen Routine nicht durchgeführt werden.	Eine Bestimmung prädiktiver Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie sollte in der klinischen Routine nicht durchgeführt werden.	
	9.5	neu 2025
	Patienten mit einem lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (T2-T4a N0 M0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, soll eine neoadjuvante cisplatin-basierte Kombinationstherapie angeboten werden.	
	9.7	neu 2025
	Bei geeigneten Patienten kann eine Chemotherapie mit sechs Zyklen ddMVAC durchgeführt werden.	
	9.9	neu 2025

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (pT3-pT4 und/oder pN1-3, cM0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, soll eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.	
9.5		gelöscht 2024
Bei Patienten mit organüberschreitendem, muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (≥pT3) und/oder pN+ soll eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen.		
9.6	9.10	modifiziert 2025
Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3-4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein.	Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3-4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein. Eine adjuvante Chemotherapie soll 4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.	
	9.11	
	Patienten mit einem invasiven Resttumor (≥ ypT2 ypN+), welche eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	neu 2025
	9.12	neu 2025
	Der Stellenwert einer neoadjuvanten Immuntherapie (Mono- und Kombinationstherapie) ist beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom aufgrund	

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
	fehlender Ergebnisse randomisierter Studien unklar.	
	9.13	neu 2025
	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression ≥ 1% (TPS) aufweisen und - wenn bei Patienten mit neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie ein residueller Tumor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 vorliegt oder - wenn bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein residueller Tumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und diese Patient nicht für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind.	
	9.14	neu 2025
	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom sollte nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression ≥ 1% (TPS) aufweisen, ohne neoadjuvante Chemotherapie ein residueller Blasentumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und trotz Eignung eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie abgelehnt wird	
	9.15	neu 2025
	Der Stellenwert einer perioperativen Radiotherapie bei einem	

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
	operativ behandelbaren, lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht belegt und wird in Studien untersucht.	
9.7		gelöscht 2023
Eine Bestimmung prädiktiver Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie sollte in der klinischen Routine nicht durchgeführt werden.		
9.8		gelöscht 2023
Es besteht keine Indikation zur adjuvanten Radiotherapie/Radiochemotherapie nach radikaler Zystektomie mit R0-Resektion		
10.1	10.1	modifiziert 2025
Nach Zystektomie und Harnableitung soll den Patienten eine Anschlussheilbehandlung (AHB) angeboten werden. Die Rehabilitation sollte stationär und fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.	Nach Zystektomie soll den Patienten eine Rehabilitation angeboten werden.	
10.1	10.2	modifiziert 2025
Nach Zystektomie und Harnableitung soll den Patienten eine Anschlussheilbehandlung (AHB) angeboten werden. Die Rehabilitation sollte stationär und fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.	Die Rehabilitation soll in einer Klinik mit qualitätsgesicherter Zulassung für uroonkologische Rehabilitation durch die Deutsche Rentenversicherung (DRV) erfolgen.	
10.2	10.3	modifiziert 2025

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
Die Zielsetzung der Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung besteht in der Behandlung von Funktionsstörungen, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Teilhabe führen. Die Teilhabe am sozialen Leben und die Teilhabe am Erwerbsleben sollen ermöglicht werden.	Die Zielsetzung der Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung besteht · in der Therapie der postoperativen Funktionsstörungen (insbesondere Harninkontinenz und Sexualfunktionsstörungen) · in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit · in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am Sozialleben · soweit der Patient noch im Berufsleben steht, im Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit	
10.3		gelöscht 2023
Es soll ein breites Spektrum an therapeutischen Maßnahmen und psychosozial wirksamen Faktoren bereitgestellt werden (psychoonkologische Betreuung, Physiotherapie, Entspannungsverfahren, Vorträge, Sozialberatung)		
10.4	10.4	modifiziert 2025
Bei Aufnahme in die Rehabilitation sowie bei Entlassung aus der Rehabilitation soll für Patienten nach Zystektomie mit einer intestinalen Harnableitung ein umfassender Status erhoben werden: · Blut- und Urin-Untersuchung · Blutgas-Analyse · Sonographie · Evaluation von Verdauungsstörungen · Mucusbildung · psychische Belastung sowie · bei orthotoper Harnableitung Uroflowmetrie mit Restharn-Sonographie,	Bei Aufnahme in die Rehabilitation sowie bei Entlassung aus der Rehabilitation soll für Patienten nach Zystektomie mit einer intestinalen Harnableitung ein umfassender Status erhoben werden: - Ausführliche Anamnese - Blut- und Urin-Untersuchung - Blutgas-Analyse - Sonographie (insbesondere der ableitenden Harnwege) - Evaluation von Verdauungsstörungen	

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
Miktionsprotokoll, 24-Stunden-Vorlagen-Test.	- Mucusbildung - psychische Belastung - bei orthotoper Harnableitung Uroflowmetrie mit Restharn-Sonographie, Miktionsprotokoll, 24-Stunden-Vorlagen-Test. Darüber hinaus sind je nach aufgetretenen Funktionsstörungen spezifische Assessments anzuwenden	
10.6	10.6	modifiziert 2025
Nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Neoblase soll die postoperative Harninkontinenz mit Hilfe eines multimodalen Therapiekonzepts (Physiotherapie und edukative Maßnahmen, bei entsprechender Indikation zusätzlich medikamentöse Therapie, elektrotherapeutische Behandlung und bei Persistenz der Harninkontinenz videoassistierte Zystoskopie mit Biofeedback-Sphinkter-Training) behandelt werden.	Nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Neoblase soll die postoperative Harninkontinenz mit Hilfe eines multimodalen Therapiekonzepts (pyhsiotherapeutisches Kontinenztraining, Blasentraining und zusätzliche medikamentöse Therapie bei entsprechender Indikation) behandelt werden.	
10.7	10.7	modifiziert 2025
Nach Anlage eines Urostomas soll eine Schulung zur selbständigen Versorgung des Stomas erfolgen. Auch nach Anlage anderer Harnableitungen ist das Ziel die selbständige Versorgung durch den Patienten. Dazu sollen Schulungen durchgeführt werden.	Nach Anlage eines Urostomas oder anderer Harnableitungen sollen Schulungen mit dem Ziel der selbständigen Versorgung erfolgen.	
10.8	10.8	modifiziert 2025
Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können Phosphodiesterasehemmer, Vakuumerektionshilfesysteme,	Zur Therapie der erektilen Dysfunktion sollten unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz Phosphodiesterasehemmer,	

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) eingesetzt werden. Als supportive Maßnahme zur Behebung der erektilen Dysfunktion sollte zunächst ein PDE-5-Inhibitor eingesetzt werden. Bei Ineffektivität der PDE-5-Inhibitor-Therapie sollten intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) oder Vakuumerektionshilfesysteme unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz angeboten werden. Bezüglich der Therapie von Sexualstörungen der Frau nach radikaler Zystektomie liegen keine Daten vor (siehe Kapitel 10.4)	Vakuumerektionshilfesysteme sowie intrakavernöse Injektionen bzw. intraurethrale Applikationen von Aldoprostadil eingesetzt werden. Bezüglich Sexualstörungen der Frau nach radikaler Zystektomie sollten Beratungen zu Libido-, Erregungs- und Orgasmus-Störungen oder auch zu auftretenden Schmerzen (Vaginismus, Dyspareunie) durch die veränderte Anatomie und verkürzte Scheide sowie bei entsprechender Indikation eine gynäkologische Beratung und Untersuchung angeboten werden.	
10.9	10.9	modifiziert 2025
Bei einem Lymphödem der Beine soll eine Kompressionsbehandlung (Strümpfe/elastische Wickelung) erfolgen. Eine manuelle Lymphdrainage kann nach Ausschluss einer parailiacalen Lymphozele und/oder einer Thrombose erfolgen.	Bei einem Lymphödem der Beine soll die Frequenz und Intensität der komplexen physikalischen Entstauungstherapie vom klinischen Befund und vom Stadium des Lymphödems bestimmt sein und an klinische Veränderungen angepasst werden.	
10.10	10.10	modifiziert 2025
Nach Chemotherapie soll den rehabilitationsfähigen und -bedürftigen Patienten mit günstiger Rehabilitationsprognose eine Anschlussrehabilitation (AHB) angeboten werden. Die Rehabilitation sollte stationär und onkologisch mit urologischer Kompetenz, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe	Nach systemischer Tumortherapie soll allen rehabilitationsfähigen Patienten mit verifizierbaren posttherapeutischen Funktionsstöerungen und positiver Rehabilitationsprognose zur Verbesserung der Lebensqualität eine Rehabilitation (AHB) angeboten werden.	

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.		
10.11	10.11	modifiziert 2025
Die Fatigue soll diagnostiziert, der Patient über den Verlauf beraten und therapiert werden.	Zu Beginn einer Rehabilitation soll mittels validierter Screeningverfahren sichergestellt werden, dass eine vorhandene Fatigue diagnostiziert, eine Therapie angeboten und der Patient über den Verlauf aufgeklärt wird.	
	10.12	neu 2025
	Bei systemischem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren sollten immunologische Nebenwirkungen während der Rehabilitation bedacht und mit dem Patienten erörtert bzw. diagnostisch ausgeschlossen werden.	
10.12	10.13	modifiziert 2025
Bei der Behandlung von Patienten mit einem Blasenkarzinom sollten regelmäßig Lebensqualität, Symptomlast oder Belastung (Distress) als Patienten-berichtete Outcomes (patient-reported-outcomes; PROs) erhoben werden	Bei der Behandlung und Nachsorge von Patienten mit einem Blasenkarzinom sollen die Leitlinien Psychoonkologie und Palliativmedizin angewandt werden.	
10.13	10.14	modifiziert 2025
Bei der Behandlung und Nachsorge von Patienten mit einem Blasenkarzinom sollen bei persistierenden oder dringlichen Belastungen bedarfsabhängig spezialisierte psychosoziale und palliative Maßnahmen gemäß der entsprechenden Leitlinien (S3- LL Psychoonkologie und S3-LL Palliativmedizin [1241, 1242]) in die	Bei der Behandlung und Nachsorge von Patienten mit einem Blasenkarzinom sollen die Leitlinien Psychoonkologie und Palliativmedizin angewandt werden.	

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
Behandlung integriert werden.		
10.15	10.16	modifiziert 2025
Sexuelle Funktionsstörungen und Einschränkungen treten häufig auf und beeinträchtigen Patienten und Angehörige erheblich. Sie sollten sowohl im kurativen wie auch im palliativen Behandlungskontext offen thematisiert werden.	Therapie-induzierte sexuelle Funktionsstörungen sollten sowohl im kurativen wie auch im palliativen Behandlungskontext diagnostiziert und therapiert werden.	
10.16	10.17	modifiziert 2025
Bei Patienten mit Urothelkarzinomen, die eine medikamentöse Tumortherapie erhalten, sollen supportive Therapien für eine bessere Verträglichkeit prophylaktisch genutzt werden.	Patienten, die eine medikamentöse Tumortherapie erhalten, sollen supportiv gemäß der Leitlinie Supportivtherapie behandelt werden.	
	10.18	neu 2025
	Zur Vermeidung eines Funktionsverlustes durch Chemotherapie induzierte Polyneuropathie kann bereits mit Beginn einer potentiell neurotoxischen Tumortherapie eine Anleitung zum regelmäßigen Funktionstraining erfolgen. Bezüglich der Effektivität des Funktionstrainings wird auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ verwiesen.	
	10.19	neu 2025
	Zur möglichen Prävention einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) kann eine Kältebehandlung erwogen werden.	
	10.20	neu 2025

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
	Zur möglichen Prävention einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) kann eine Kältebehandlung erwogen werden.	
	10.21	neu 2025
	Zur Verhinderung einer höhergradigen Tumortherapie induzierten Alopezie kann unter Nutzen-Risiko-Abwägung eine Kopfhautkühlung bei Chemotherapie angeboten werden.	
	10.22	neu 2025
	Ein Patient mit einem fernmetastasiertem oder nicht-kurabel behandelbarem Harnblasenkarzinom soll nach der Diagnose über die Möglichkeiten der Palliativversorgung aufklärt werden – unabhängig davon, ob eine aktive palliative Tumortherapie geplant ist (Stichwort: early integration).	
	10.23	neu 2025
	Bei einer nicht heilbaren Krebserkrankung sollen die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sowie die Belastungen und Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen wiederholt und bei einer Änderung der klinischen Situation erfasst werden.	
	10.24	neu 2025
	Patienten mit einem metastasierten oder nicht-operablem Harnblasenkarzinom sollen niederschwellig Zugang zu palliativmedizinischen Angeboten (z.B. AAPV, SAPV,	

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
	stationärer Palliativdienst, palliativ-medizinische Komplexbehandlung) erhalten.	
	10.25	neu 2025
	Entscheidungen über das therapeutische Vorgehen am Lebensende sollten frühzeitig im Erkrankungsverlauf - auch antizipierend - gefällt und dokumentiert werden.	
	10.26	neu 2025
	Die Behandlungsoptionen eines Nierenversagens beim metastasierten oder nicht-operablen Harnblasenkarzinom sollte vor dem Hintergrund der laufenden bzw. geplanten Therapie abgewogen werden. Die Indikation für invasive Verfahren sollte kritisch geprüft werden; bei Patienten unter Best-supportive care sollten supportive v.a. medikamentöse Maßnahmen, der Vorzug gegeben werden	
	10.27	neu 2025
	Ein Patient unter Best-Supportive-Care sollte über die Folgen eine Nicht-Behandlung eines postrenalen Nierenversagens (Harnableitung mittels DJ/MJ-Katheterschiene, Perkutane Nephtrostomie (PCN), Dauerkatheter (DK)) sorgfältig aufgeklärt werden.	
	10.28	neu 2025
	Nicht-Hämoglobin (HB)-relevante Makrohämaturien sollten konservativ geführt werden.	
	10.29	neu 2025

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
	Bei rezidivierenden Hämaturien sollte der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel, Prasugrel), konventionellen (Phenprocoumon) oder neuen orale Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) sowie eine Heparinisierung sorgfältig reevaluiert werden.	
11.3		gelöscht 2024
Für die Nachsorge von Patienten nach nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom können Urinzytologie und Immunzytologie zusätzlich zur Zystoskopie eingesetzt werden.		
11.4		gelöscht 2024
Bei Patienten mit einem low-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom kann die Zystoskopie teilweise durch validierte zellbasierte Urindiagnostik ersetzt werden.		
	11.11	neu 2025
	Eine positive Urinzytologie sollte eine weitere Abklärung via Cystoskopie indizieren. Ist die Zystoskopie auffällig, sollte ein PDD-gestütztes Mapping inkl. Abklärung der prostatischen Harnröhre sowie des oberen Harntraktes mittels Schnittbildgebung mit urographischer Phase erfolgen.	
11.22	11.21	modifiziert 2025
Die Nachsorge sollte gemäss den Tabelle 43 und Tabelle 44 erfolgen.	Die Nachsorge sollte gemäss den folgenden Tabellen 38 und 39 (47+48?) zum Tumorstadium < pT2	

Version 2.0 Januar 2020	Version 3.0 März 2025	Änderung
	pN0 cM0 und Tumorstadium > pT3 und / oder pN+ erfolgen.	
11.23	11.22	modifiziert 2025
Bei Blasentumor-Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie mit einer bestätigten Komplettremission sollten lebenslange Kontrollzystoskopien durchgeführt werden: · 1. bis 3. Nachsorgejahr: 3-Monatsintervalle · 4. bis 5. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle · Ab 6. Nachsorgejahr: 12-Monatsintervalle	Bei Blasentumor-Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie mit einer bestätigten Komplettremission sollten lebenslange Kontrollzystoskopien durchgeführt werden: 1. bis 3. Nachsorgejahr: 3-Monatsintervalle 4. bis 5. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle Ab 6. Nachsorgejahr: 12-Monatsintervalle	
11.26		gelöscht 2024
Zurzeit gibt es keinen etablierten Tumor- bzw. Biomarker im Rahmen der Nachsorge oder zum Monitoring der palliativen Therapie des metastasierten Blasenkarzinoms.		

14 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Onkologischen Leitlinienprogramms erstellt [1391]. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken (Empfehlungsstärke A, „soll“) Empfehlungen der Leitlinie sowie die Ergebnisse der nationalen/internationalen QI-Recherche. Für den methodisch begleiteten Prozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe AG Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise ist im Leitlinienreport dargelegt. Nach einer Präsenzsitzung und einer Telefonkonferenz dieser AG wurden final 12 Indikatoren angenommen.

Tabelle 66: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: Inhalt Befundbericht		
Zähler Pat. mit Befundbericht mit Angabe von: \- Lokalisation \- Zahl der nachgewiesenen/befallenen Lk \- Kapselüberschreitendes Wachstum (j/n) \- max. Metastasengröße (mm, eindimensional) **Nenner** N: Alle Pat. mit Erstdiag-nose Blasenkarzinom pN+	Empfehlung 4.16 Im Befund sollen die Lokalisation (klinische Angabe), die Zahl der insgesamt histologisch nachgewiesenen Lymphknoten, die Zahl der befallenen Lymphknoten, die maximale Metastasengröße und Kapselüberschreitendes Wachstum genannt werden.	**EK, A** **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Befundbericht mit vollständiger Angabe der Parameter: Lokalisation, Zahl nachgewiesene/befallene Lk, Kapselüberschreitendes u. max. Metastasengröße
QI 2: Aussage zu Detrusor-Muskulatur in Befundbericht		
Zähler Pat. mit Befundbericht der Pathologie mit der Aussage, ob Detrusor-Muskulatur enthalten ist **Nenner** Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom und TUR-B	Empfehlung 6.15 Ist keine Zystektomie geplant, soll eine Nachresektion bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase mit folgender Konstellation durchgeführt werden: • bei Tumoren, bei denen die primäre TUR inkomplett war • wenn in der initialen TUR kein Muskel im	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig Aussage im Befundbericht, ob Detrusor-Muskulatur enthalten ist

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	histopathologischen Präparat nachweisbar war, außer pTa Low Grade • bei pT1-Tumoren • bei allen high-grade Tumoren, mit Ausnahme der Patienten mit primärem Carcinoma in situ (pTis)	

QI 3: Beidseitige pelvine Lymphadenektomie bei radikaler Zystektomie

Zähler Pat. mit beidseitiger pelviner Lymphadenektomie **Nenner** Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom und radikaler Zystektomie	Empfehlung 7.22 Bei einem invasiven Harnblasenkarzinom soll im Rahmen der radikalen Zystektomie zeitgleich eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie erfolgen.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig beidseitige pelvine Lymphadenektomie bei radikaler Zystektomie

QI 4: Radikale Zystektomie innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung

Zähler Pat. mit radikaler Zystektomie innerhalb von 3Mo nach Diagnosestellung **Nenner** Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Blasenkarzinoms >= pT2 und radikaler Zystektomie ohne neoadjuvante Chemotherapie	Empfehlung 7.39 Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, die keine neoadjuvante Therapie erhalten, soll eine radikale Zystektomie möglichst innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung erfolgen.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig radikale Zystektomie innerhalb von 3Mo nach Diagnosestellung ohne neoadjuvante Chemotherapie

QI 5: Simultane RCT

Zähler Pat. mit simultaner RCT **Nenner** Alle Pat. mit Blasenkarzinoms >=cT2 und kurativ intendierter Radiotherapie	Empfehlung 7.45 Im Rahmen eines blasenerhaltenden Vorgehens in kurativer Intention soll eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig simultane RCT bei kurativ intendierter Radiotherapie

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 6: Resektionsbiopsie aus der Harnblase nach RT/RCT		
Zähler Pat. mit Resektionsbiopsie aus der Harnblase nach RT/RCT **Nenner** Alle Pat. mit Blasenkarzinom und abgeschlossener RT/RCT	Empfehlung 7.48 Im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens soll eine erneute Zystoskopie mit Probenentnahme aus dem ehemaligen Resektionsgrund erfolgen.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig Resektionsbiopsie aus der Harnblase nach RT/RCT
QI 7: Präoperative Anzeichnung Stomaposition		
Zähler Pat. mit präoperativer Anzeichnung Stomaposition **Nenner** Alle Pat. mit Blasenkarzinom, bei denen eine OP mit Stomaanlage durchgeführt wurde.	Empfehlung 8.4 Eine mögliche Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden. Die Urostomie sollte prominent angelegt werden, wenn dies technisch möglich ist.	Qualitätsziel: Möglichst häufig präoperative Anzeichnung der Stomaposition
QI 8: Prätherapeutische multidisziplinäre Vorstellung		
Zähler Pat. mit prätherapeutischer multidisziplinärer Vorstellung **Nenner** Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Harnblasen-Ca >= cT2		**Qualitätsziel:** Möglichst häufig prätherapeutische multidisziplinäre Vorstellung
QI 9: Postoperative multidisziplinäre Vorstellung		
Zähler Patienten mit postoperativer multidisziplinärer Vorstellung **Nenner** Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom >= pT3 u/o pN+	Empfehlung 9.5 Patienten mit einem lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (T2-T4a N0 M0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, soll eine neoadjuvante cisplatin-basierte Kombinationstherapie angeboten werden.	Bei Patienten mit organüberschreitendem, muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (≥pT3) und/oder pN+ soll eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen. **Qualitätsziel:**

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		Möglichst häufig postoperative multidisziplinäre Vorstellung

QI 10: Beratung durch Sozialdienst

Zähler Pat. mit Beratung durch Sozialdienst **Nenner** Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom und Zystektomie	Empfehlung 11.1 Nach Zystektomie soll den Patienten eine Rehabilitation angeboten werden.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig Beratung durch den Sozialdienst nach Zystektomie

QI 11: Beratung durch Stomatherapeut/in o. PflegeexpertIn Stoma, Kontinenz und Wunde bei Urostoma

Zähler Pat. mit Beratung durch Stomatherapeut/in o. PflegeexpertIn Stoma, Kontinenz und Wunde **Nenner** Alle Pat. mit Harnblasen-Ca und Urostoma	Empfehlung 11.7 Nach Anlage eines Urostomas oder anderer Harnableitungen sollen Schulungen mit dem Ziel der selbständigen Versorgung erfolgen.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig Beratung durch Stomatherapeut/in o. PflegeexpertIn Stoma, Kontinenz und Wunde bei Urostoma

QI 12: Risikoklassifikation nach EORTC-Kriterien

Zähler Pat. mit Angabe Risikoklassifikation nach EORTC-Kriterien **Nenner** Alle Pat. mit NMIBC und TUR	Empfehlung 12.1 Nach Diagnose eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms soll eine Risikoklassifikation des Tumors (low, intermediate, high risk) entsprechend dem Rezidiv- und Progressions-Risiko nach den EORTC-Kriterien durchgeführt werden.	**Qualitätsziel:** Möglichst häufig Angabe der Risikoklassifikation nach EORTC-Kriterien

15 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 12

Tabelle 2: Arbeitsgruppe 15

Tabelle 3: Abkürzungen 17

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN 25

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung 26

Tabelle 6: Konsensusstärke 26

Tabelle 7: Genomweite Assoziationsstudien zum Harnblasenkarzinom 35

Tabelle 8: Klassifikation der aromatischen Amine 37

Tabelle 9: Dauer des Rauchens und Menge der gerauchten Zigaretten bei Männern und Harnblasenkarzinom 42

Tabelle 10: Dauer des Rauchens bei Frauen und Harnblasenkarzinom 43

Tabelle 11: Wirtschaftszweige der durch die gewerblichen Berufsgenossenschaften im Zeitraum 1978-2010 anerkannten Fälle einer Berufskrankheit BK 1301 47

Tabelle 12: Beschreibung des Kollektivs der durch die gewerblichen Berufsgenossenschaften im Zeitraum 1978-2010 anerkannten Fälle einer Berufskrankheit BK 1301 52

Tabelle 13: WHO-Klassifikation – Tumoren des Urothels 61

Tabelle 14: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase 62

Tabelle 15: Systematische Reviews zu uCyt+™/ImmunoCyt™ 88

Tabelle 16: Systematische Reviews zu FISH 89

Tabelle 17: Systematische Reviews zum nukleären Matrix Protein 22 91

Tabelle 18: Systematische Reviews zu Blasentumor-assoziierten Antigen-Tests 92

Tabelle 19: Systematische Reviews zu anderen Urinmarkern 93

Tabelle 20: Systematische Reviews Fibroblasten Wachstumsfaktoren (FGFR) 93

Tabelle 21: Systematische Reviews MCM Proteine 94

Tabelle 22: Systematische Reviews MCM5 94

Tabelle 23: Systematische Reviews HYAL-1 95

Tabelle 24: Systematische Reviews UCA-1 96

Tabelle 25: Systematische Reviews Apolipoprotein 96

Tabelle 26: Systematische Reviews MCM5 96

Tabelle 27: Systematische Reviews Mikrosatelliten ... 97

Tabelle 28: Systematische Reviews Angiogenin ... 97

Tabelle 29: Systematische Reviews Xpert bladder cancer ... 98

Tabelle 30: Systematische Reviews EpiCheck ... 98

Tabelle 31: Systematische Reviews Cxbladder ... 98

Tabelle 32: Systematische Reviews Urodiag ... 99

Tabelle 33: Systematische Reviews AssureMDX ... 99

Tabelle 34: Ergebnisse der Metaanalysen zur Anwendung von Narrow-Band-Imaging (NBI) ... 121

Tabelle 35: Vergleich des rezidivfreien Überlebens (RF-ÜL), der Zeit bis zum Rezidiv und der progressionsfreien Überlebenszeit (PF-ÜL) zwischen PDD und Weißlicht-Zytoskopie (WLC) in prospektiven Studien ... 122

Tabelle 36: Clavien-Klassifikation postoperativer Komplikationen ... 158

Tabelle 37: Komplikationsraten der raikalen zystektomie und Harnableitung nach operativer Methode entsprechend der Clavien-Graduierung ... 164

Tabelle 38: Prospektive Studien der RTOG zur trimodalen, primär organerhaltenden Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms. ... 206

Tabelle 39: Weitere monoinstitutionelle Serien (Auswahl) sowie prospektive Studien zur trimodalen, primär organerhaltenden Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms ... 209

Tabelle 40: Evidenztabelle ... 212

Tabelle 41: Evidenztabelle Salvage-Zystektomie bei RT/RCT-Versagen ... 220

Tabelle 42: Evidenztabelle Salvage-Zystektomie bei Rezidiv nach RT/RCT ... 221

Tabelle 43: Vor- und Nachteile der verschiedenen Formen der Harnableitung ... 228

Tabelle 44: Präoperative Vorbereitung der Stomaanlage ... 231

Tabelle 45: Neoadjuvante Kombinationschemotherapie plus Zystektomie vs. alleinige Zystektomie ... 242

Tabelle 46: Adjuvante Chemotherapie plus Zystektomie vs. alleinige Zystektomie ... 247

Tabelle 47: Phase-II-Studien zum neoadjuvanten kombinierten Einsatz der Immun- und Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom ... 250

Tabelle 48: Medianes Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit von den beiden unabhängigen Prognosefaktoren (Performance Status, viszerale Metastasen) bei verschiendenen Kombinationstherapien. Einteilung in Risikogruppen in Abhängigkeit vom Vorhandensein der Prognosefaktoren ... 260

Tabelle 49: Konsensusdefinition: Kriterien für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die "nicht fit" für cisplatinbasierte Chemotherapie sind ... 271

Tabelle 50: Anzahl geplanter und tatsächlich verabreichter Zyklen in nicht cisplatinhaltigen Erstlinien-Therapien 272

Tabelle 51: Cisplatin versus Carboplatin: Randomisierte Phase II/III Studien 275

Tabelle 52: Randomisierte Phase II Studie zum Vergleich Vinflunin/Carboplatin versus Vinflunin/Gemcitabin Randomisierte Phase II Studie 276

Tabelle 53: Einarmige Phase II Studien, Erstlinientherapie bei Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind 276

Tabelle 54: Übersicht über die klinischen Studien zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms. 295

Tabelle 55: Phase II/III Studien mit Einzelsubstanzen beim metastasierten Urothelkarzinom 299

Tabelle 56: Phase II/III Studien mit Substanzkombinationen beim metastasierten Urothelkarzinom .. 304

Tabelle 57: Phase II/III Studien mit biologischen Targetsubstanzen als Zweitlinientherapie beim metastasierten Urothelkarzinom 310

Tabelle 58: Berechnung des Rezidiv- und Progressions-Scores nach Sylvester et al., 2006 354

Tabelle 59: Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms entsprechend dem Rezidiv-Score (nach Sylvester, 2006) und Zuordnung der Risikogruppen 355

Tabelle 60: Wahrscheinlichkeit der Progression des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms entsprechend dem Progressions-Score (nach Sylvester, 2006) und Zuordnung der Risikogruppen 355

Tabelle 61: Übersicht konsensbasierte Definition der Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms 357

Tabelle 62: Überblick der Untersuchungen in der Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms 362

Tabelle 63: Tumorstadium ≤ pT2 pN0 cM0 371

Tabelle 64: Tumorstadium ≥ pT3 und / oder pN+ 372

Tabelle 65: Änderungen von Version 2.0 zu Version 3.0 383

Tabelle 66: Qualitätsindikatoren 400

16 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C67, Quelle: Krebs in Deutschland 2015 28

Abbildung 2: Alterspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 2011-2012, Quelle: Krebs in Deutschland 2015 29

Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 1999-2012, Quelle: Krebs in Deutschland 2015 29

Abbildung 4: Absolute Anzahl der Neuerkrankungs. und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 1999-2012, Quelle: Krebs in Deutschland 2015 30

Abbildung 5: Verteilung der T-Kategorien bei Erstdiagnose nach Geschlecht (oben inkl. fehlender Angaben und DCO-Fällen, unten nur gültige Werte) ICD-10 C67, Deutschland 2011-2012, Quelle: Krebs in Deutschland 2015 31

Abbildung 6: Inzidenz für das Harnblasenkarzinom (c67), altersstandardisiert nach der europäischen Bevölkerung, in 27 EU-Ländern, Schätzungen für 2008 32

Abbildung 7: Inzidenz für das Harnblasenkarzinom (C67), altersstandardisiert nach der Weltbevölkerung, in der Weltbevölkerung, in der Welt sowie in 18 Regionen, Schätzungen für 2008 33

Abbildung 8: Schematische Darstellung der Spaltung eines Azofarbstoffes am Beispiel des Benzidin-basierten Azofarbstoffs 40

Abbildung 9: Anzahl der pro Jahr durch die gewerblichen Berufsgenossenschaften anerkannte Fälle einer BK 1301 51

Abbildung 10: Algorithmus Urinzytologie 83

Abbildung 11: Schematische Darstellung für die Therapieentscheidung in der Erst- und Zweilinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms 316

17 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut uGdeKiDeV. Krebs in Deutschland. 2012;8
2. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2006;49:466-5; discussion 475-7
3. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol. 2006;24:305-14. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830152
4. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005;23:4602-8
5. Kunath F, Krause SF, Wullich B, Goebell PJ, Engehausen DG, Burger M, et al. Bladder cancer--the neglected tumor: a descriptive analysis of publications referenced in MEDLINE and data from the register ClinicalTrialsgov. BMC Urol. 2013;13:56
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012;09.12.2013
7. Robert Koch Institut uGdeKiDeV. Krebs in Deutschland. 2015;10
8. Giedl J, Wild PJ, Stoehr R, Junker K, Boehm S, van Oers JM, et al. [Urothelial neoplasms in individuals younger than 20 years show very few genetic alterations and have a favourable clinical outcome]. Verh Dtsch Ges Pathol. 2006;90:253-63
9. Owen HC, Giedl J, Wild PJ, Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, et al. Low frequency of epigenetic events in urothelial tumors in young patients. J Urol. 2010;184:459-63
10. Dudek AM, Grotenhuis AJ, Vermeulen SH, Kiemeney LA, Verhaegh GW. Urinary bladder cancer susceptibility markers What do we know about functional mechanisms?. Int J Mol Sci. 2013;14:12346-66
11. Barrow P, Khan M, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. Br J Surg. 2013;100:1719-31
12. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A, et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. Eur Urol. 2013;63:379-85
13. Kiemeney LA, Thorlacius S, Sulem P, Geller F, Aben KK, Stacey SN, et al. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. Nat Genet. 2008;40:1307-12
14. Rafnar T, Sulem P, Stacey SN, Geller F, Gudmundsson J, Sigurdsson A, et al. Sequence variants at the TERT-CLPTM1L locus associate with many cancer types. Nat Genet. 2009;41:221-7
15. Wu X, Ye Y, Kiemeney LA, Sulem P, Rafnar T, Matullo G, et al. Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene PSCA confers susceptibility to urinary bladder cancer. Nat Genet. 2009;41:991-5
16. Fu YP, Kohaar I, Rothman N, Earl J, Figueroa JD, Ye Y, et al. Common genetic variants in the PSCA gene influence gene expression and bladder cancer risk. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109:4974-9

17. Kiemeney LA, Sulem P, Besenbacher S, Vermeulen SH, Sigurdsson A, Thorleifsson G, et al. A sequence variant at 4p163 confers susceptibility to urinary bladder cancer. Nat Genet. 2010;42:415-9

18. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Malats N, Wu X, Figueroa JD, et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. Nat Genet. 2010;42:978-84

19. Tang W, Fu YP, Figueroa JD, Malats N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. Mapping of the UGT1A locus identifies an uncommon coding variant that affects mRNA expression and protects from bladder cancer. Hum Mol Genet. 2012;21:1918-30

20. Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P, Thorleifsson G, Aben KK, Witjes JA, et al. European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. Hum Mol Genet. 2011;20:4268-81

21. Golka K, Hermes M, Selinski S, Blaszkewicz M, Bolt HM, Roth G, et al. Susceptibility to urinary bladder cancer: relevance of rs9642880[T], GSTM1 0/0 and occupational exposure. Pharmacogenet Genomics. 2009;19:903-6

22. Golka K, Selinski S, Lehmann ML, Blaszkewicz M, Marchan R, Ickstadt K, et al. Genetic variants in urinary bladder cancer: collective power of the "wimp SNPs". Arch Toxicol. 2011;85:539-54

23. 2013a. DDFSzPgA. MAK-Werte-Liste (DFG) (Band 49). 2013;2013

24. Forschungsgemeinschaft DD. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. 2013;2013

25. Golka K, Kopps S, Myslak ZW. Carcinogenicity of azo colorants: influence of solubility and bioavailability. Toxicol Lett. 2004;151:203-10

26. Forschungsgemeinschaft DD. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten o-Toluidin. 2007;43

27. Weibull CE, Eloranta S, Altman D, Johansson AL, Lambe M. Childbearing and the risk of bladder cancer: a nationwide population-based cohort study. Eur Urol. 2013;63:733-8

28. Bolt HM GK. Berufsbedingte Krebserkrankungen - Altlasten oder aktuelle Bedrohung?. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132(4):133-4)

29. Kim Y, Park J, Shin YC. Dye-manufacturing workers and bladder cancer in South Korea. Arch Toxicol. 2007;81:381-4

30. Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP. The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. J Urol. 1979;122:163-4

31. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87:524-30

32. Fortuny J, Kogevinas M, Garcia-Closas M, Real FX, Tardon A, Garcia-Closas R, et al. Use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, genetic predisposition, and bladder cancer risk in Spain. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:1696-702

33. Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, Schned A, Andrew AS, Heaney J, et al. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. BMC Urol. 2007;7:13

34. Chen CH, Dickman KG, Huang CY, Moriya M, Shun CT, Tai HC, et al. Aristolochic acid-induced upper tract urothelial carcinoma in Taiwan: clinical characteristics and outcomes. Int J Cancer. 2013;133:14-20

35. Li HZ, Xia M, Han Y, Xu XG, Zhang YS. De novo urothelial carcinoma in kidney transplantation patients with end-stage aristolochic acid nephropathy in China. Urol Int. 2009;83:200-5

36. Lemy A, Wissing KM, Rorive S, Zlotta A, Roumeguere T, Muniz Martinez MC, et al. Late onset of bladder urothelial carcinoma after kidney transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy: a case series with 15-year follow-up. Am J Kidney Dis. 2008;51:471-7

37. Humans IWGotEoCRt. Tobacco smoke and involuntary smoking. 2004

38. Humans IWGotEoCRt. Personal habits and indoor combustions. 2012

39. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer. 2000;86:289-94

40. Brennan P, Bogillot O, Greiser E, Chang-Claude J, Wahrendorf J, Cordier S, et al. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). Cancer Causes Control. 2001;12:411-7

41. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. Am J Epidemiol. 1984;119:510-5

42. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany A case-control study. Cancer. 1992;69:1776-90

43. Kjaer SK, Knudsen JB, Sorensen BL, Moller Jensen O. The Copenhagen case-control study of bladder cancer V Review of the role of urinary-tract infection. Acta Oncol. 1989;28:631-6

44. Chow WH, Lindblad P, Gridley G, Nyren O, McLaughlin JK, Linet MS, et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. J Natl Cancer Inst. 1997;89:1453-7

45. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer?. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008;79-84

46. Welk B, McIntyre A, Teasell R, Potter P, Loh E. Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries. Spinal Cord. 2013;51:516-21

47. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. Urology. 2012;79:379-83

48. Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008;25-36

49. Zhou Y, Tian C, Jia C. A dose-response meta-analysis of coffee consumption and bladder cancer. Prev Med. 2012;55:14-22

50. Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. Am J Epidemiol. 2000;151:693-702

51. Boice JD, Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer An international collaboration among cancer registries. J Natl Cancer Inst. 1985;74:955-75

52. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. J Natl Cancer Inst. 2007;99:1634-43

53. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008;64-78

54. Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. Ann Oncol. 2007;18:431-46

55. Butz M. Beruflich verursachte Krebserkrankungen. DGUV. 2012;10

56. IARC WGotEoCRtH. Painting, Firefighting, and Shiftwork. 2010

57. Humans IWGotEoCRt. Painting, Firefighting, and Shiftwork. 2010

58. Claude JC, Frentzel-Beyme RR, Kunze E. Occupation and risk of cancer of the lower urinary tract among men A case-control study. Int J Cancer. 1988;41:371-9

59. Myslak ZW, Bolt HM, Brockmann W. Tumors of the urinary bladder in painters: a case-control study. Am J Ind Med. 1991;19:705-13

60. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany MURC Study Group Multicenter urothelial and renal cancer study. Int J Epidemiol. 2000;29:1014-24

61. Golka K, Heitmann P, Gieseler F, Hodzic J, Masche N, Bolt HM, et al. Elevated bladder cancer risk due to colorants--a statewide case-control study in North Rhine-Westphalia, Germany. J Toxicol Environ Health A. 2008;71:851-5

62. Bolm-Audorff U JK. Bösartige Tumoren der ableitenden Harnwege und Risiken am Arbeitsplatz. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, Dortmund, Forschung. 1993;1993; 697

63. Humans IMotEoCRt. Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures. 2010

64. Case RA, Hosker ME. Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. Br J Prev Soc Med. 1954;8:39-50

65. Humans IMotEoCRt. A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations. 2012

66. Straif K, Weiland SK, Werner B, Chambless L, Mundt KA, Keil U. Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 2 Mortality from non-respiratory cancers. Occup Environ Med. 1998;55:325-32

67. Vlaanderen J, Taeger D, Wellman J, Keil U, Schuz J, Straif K. Extended cancer mortality follow-up of a German rubber industry cohort. J Occup Environ Med. 2013;55:966-72

68. Carreon T, Hein MJ, Hanley KW, Viet SM, Ruder AM. Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. Occup Environ Med. 2014;71:175-82

69. Golka K, Bandel T, Schlaefke S, Reich SE, Reckwitz T, Urfer W, et al. Urothelial cancer of the bladder in an area of former coal, iron, and steel industries in Germany: a case-control study. Int J Occup Environ Health. 1998;4:79-84

70. Manz A. Atem- und Harnwege als Lokalisationsstellen berufsbedingter (Teer-) Karzinome bei Kokerei- und Rohrnetzarbeitern. VDI-Berichte. 1980;358:227-235

71. A. M. Atem- und Harnwege als Lokalisationsstellen berufsbedingter (Teer-) Karzinome bei Kokerei- und Rohrnetzarbeitern. VDI-Berichte. 1980;358:227-235

72. Manz A. Zur Frage des Berufskrebses bei Beschäftigten der Gasindustrie. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz: Forschung. 1983

73. Letzel S LH. Haut-, Bronchial-, Kehlkopf-, und Harnwegskarzinommorbidität bei Patienten mit berufsbedingter Teerhaut. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften. 1992

74. Golka K, Kopps S, Prager HM, Mende S, Thiel R, Jungmann O, et al. Bladder cancer in crack testers applying azo dye-based sprays to metal bodies. J Toxicol Environ Health A. 2012;75:566-71

75. Noon AP, Pickvance SM, Catto JW. Occupational exposure to crack detection dye penetrants and the potential for bladder cancer. Occup Environ Med. 2012;69:300-1

76. BKV. Berufskrankheiten-Verordnung. 1997

77. HVBG. Erfahrungen mit der Anwendung von § 9 Abs 2 SGB VII (5 Erfahrungsbericht). 2006

78. Cancer of the urinary bladder in highly exposed workers in the production of dinitrotoluenes: a case report. 2005

79. IARC WGotEoCRtH. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004;1-477

80. Muller M, Bocher A, Buchter A. [Induction of urothelial carcinoma due to chronic arsenic ingestion? A occupational medicine-toxicological excursion]. Urologe A. 2007;46:511-2, 514-5

81. Catsburg CE, Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, Cortessis VK, Pike MC, et al. Dietary sources of N-nitroso compounds and bladder cancer risk: findings from the Los Angeles bladder cancer study. Int J Cancer. 2014;134:125-35

82. Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K. Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. Br J Cancer. 2003;88:84-9

83. Ward MH, Cantor KP, Riley D, Merkle S, Lynch CF. Nitrate in public water supplies and risk of bladder cancer. Epidemiology. 2003;14:183-90

84. Feki-Tounsi M, Olmedo P, Gil F, Khlifi R, Mhiri MN, Rebai A, et al. Low-level arsenic exposure is associated with bladder cancer risk and cigarette smoking: a case-control study among men in Tunisia. Environ Sci Pollut Res Int. 2013;20:3923-31

85. Michaud DS, Wright ME, Cantor KP, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Arsenic concentrations in prediagnostic toenails and the risk of bladder cancer in a cohort study of male smokers. Am J Epidemiol. 2004;160:853-9

86. Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, Dummer TJ. Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. Environ Health. 2014;13:44

87. Wu S, Li F, Huang X, Hua Q, Huang T, Liu Z, et al. The association of tea consumption with bladder cancer risk: a meta-analysis. Asia Pac J Clin Nutr. 2013;22:128-37

88. Bates MN, Hopenhayn C, Rey OA, Moore LE. Bladder cancer and mate consumption in Argentina: a case-control study. Cancer Lett. 2007;246:268-73

89. Villanueva CM, Silverman DT, Murta-Nascimento C, Malats N, Garcia-Closas M, Castro F, et al. Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. Cancer Causes Control. 2009;20:121-7

90. De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Ronco AL, Brennan P, et al. Non-alcoholic beverages and risk of bladder cancer in Uruguay. BMC Cancer. 2007;7:57

91. Wang C, Jiang H. Meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. Med Oncol. 2012;29:848-55

92. Lumbreras B, Garte S, Overvad K, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Linseisen JP, et al. Meat intake and bladder cancer in a prospective study: a role for heterocyclic aromatic amines?. Cancer Causes Control. 2008;19:649-56

93. Michaud DS, Holick CN, Giovannucci E, Stampfer MJ. Meat intake and bladder cancer risk in 2 prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2006;84:1177-83

94. Liu B, Mao Q, Lin Y, Zhou F, Xie L. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. World J Urol. 2013;31:127-33

95. Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E, Buchner FL, Aben KK, Egevad L, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of aggressive and non-aggressive urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Eur J Cancer. 2012;48:3267-77

96. Brinkman MT, Buntinx F, Kellen E, Van Dongen MC, Dagnelie PC, Muls E, et al. Consumption of animal products, olive oil and dietary fat and results from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. Eur J Cancer. 2011;47:436-42

97. Kellen E, Zeegers M, Paulussen A, Van Dongen M, Buntinx F. Fruit consumption reduces the effect of smoking on bladder cancer risk The Belgian case control study on bladder cancer. Int J Cancer. 2006;118:2572-8

98. Talaska G, Al-Zoughool M, Malaveille C, Fiorini L, Schumann B, Vietas J, et al. Randomized controlled trial: effects of diet on DNA damage in heavy smokers. Mutagenesis. 2006;21:179-83

99. Wakai K, Hirose K, Takezaki T, Hamajima N, Ogura Y, Nakamura S, et al. Foods and beverages in relation to urothelial cancer: case-control study in Japan. Int J Urol. 2004;11:11-9

100. Michaud DS, Pietinen P, Taylor PR, Virtanen M, Virtamo J, Albanes D. Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study. Br J Cancer. 2002;87:960-5

101. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are retinol, vitamin C, vitamin E, folate and carotenoids intake associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. Br J Cancer. 2001;85:977-83

102. Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E, Aben KK, Buchner FL, Jansen EH, et al. Plasma carotenoids and vitamin C concentrations and risk of urothelial cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr. 2012;96:902-10

103. Mondul AM, Weinstein SJ, Mannisto S, Snyder K, Horst RL, Virtamo J, et al. Serum vitamin D and risk of bladder cancer. Cancer Res. 2010;70:9218-23

104. Lotan Y, Goodman PJ, Youssef RF, Svatek RS, Shariat SF, Tangen CM, et al. Evaluation of vitamin E and selenium supplementation for the prevention of bladder cancer in SWOG coordinated SELECT. J Urol. 2012;187:2005-10

105. Brinkman MT, Buntinx F, Kellen E, Dagnelie PC, Van Dongen MC, Muls E, et al. Dietary intake of micronutrients and the risk of developing bladder cancer: results from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. Cancer Causes Control. 2011;22:469-78

106. Long-term use of supplemental vitamins and minerals does not reduce the risk of urothelial cell carcinoma of the bladder in the VITamins And Lifestyle study. 2011

107. Mondul AM, Weinstein SJ, Horst RL, Purdue M, Albanes D. Serum vitamin D and risk of bladder cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21:1222-5

108. Brinkman MT, Karagas MR, Zens MS, Schned A, Reulen RC, Zeegers MP. Minerals and vitamins and the risk of bladder cancer: results from the New Hampshire Study. Cancer Causes Control. 2010;21:609-19

109. Boehm K, Borrelli F, Ernst E, Habacher G, Hung SK, Milazzo S, et al. Green tea (Camellia sinensis) for the prevention of cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009;CD005004

110. Myung SK, Kim Y, Ju W, Choi HJ, Bae WK. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2010;21:166-79

111. Amaral AF, Cantor KP, Silverman DT, Malats N. Selenium and bladder cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19:2407-15

112. Wallace K, Kelsey KT, Schned A, Morris JS, Andrew AS, Karagas MR. Selenium and risk of bladder cancer: a population-based case-control study. Cancer Prev Res (Phila). 2009;2:70-3

113. Munday R, Mhawech-Fauceglia P, Munday CM, Paonessa JD, Tang L, Munday JS, et al. Inhibition of urinary bladder carcinogenesis by broccoli sprouts. Cancer Res. 2008;68:1593-600

114. Kellen E, Zeegers M, Buntinx F. Selenium is inversely associated with bladder cancer risk: a report from the Belgian case-control study on bladder cancer. Int J Urol. 2006;13:1180-4

115. Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ, Connell CJ, McCullough ML, Jonas CR, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. Am J Epidemiol. 2002;156:1002-10

116. Virtamo J, Edwards BK, Virtanen M, Taylor PR, Malila N, Albanes D, et al. Effects of supplemental alpha-tocopherol and beta-carotene on urinary tract cancer: incidence and mortality in a controlled trial (Finland). Cancer Causes Control. 2000;11:933-9

117. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol. 2012;188:2473-81

118. Messing EM, Madeb R, Young T, Gilchrist KW, Bram L, Greenberg EB, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. Cancer. 2006;107:2173-9

119. Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. J Urol. 1992;148:788-90

120. Steiner H, Bergmeister M, Verdorfer I, Granig T, Mikuz G, Bartsch G, et al. Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. BJU Int. 2008;102:291-6

121. Turco P, Houssami N, Bulgaresi P, Troni GM, Galanti L, Cariaggi MP, et al. Is conventional urinary cytology still reliable for diagnosis of primary bladder carcinoma? Accuracy based on data linkage of a consecutive clinical series and cancer registry. Acta Cytol. 2011;55:193-6

122. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. Eur Urol. 2013;64:639-53

123. Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, Clark PE, Svatek RS, Hegarty N, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. Eur Urol. 2013;63:4-15

124. Screening Adults for Bladder Cancer: Update of the 2004 Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. 2010

125. Pu XY, Wang ZP, Chen YR, Wang XH, Wu YL, Wang HP. The value of combined use of survivin, cytokeratin 20 and mucin 7 mRNA for bladder cancer detection in voided urine. J Cancer Res Clin Oncol. 2008;134:659-65

126. Guo B, Luo C, Xun C, Xie J, Wu X, Pu J. Quantitative detection of cytokeratin 20 mRNA in urine samples as diagnostic tools for bladder cancer by real-time PCR. Exp Oncol. 2009;31:43-7

127. Eissa S, Swellam M, Amin A, Balbaa ME, Yacout GA, El-Zayat TM. The clinical relevance of urine-based markers for diagnosis of bladder cancer. Med Oncol. 2011;28:513-8

128. Srivastava R, Arora VK, Aggarwal S, Bhatia A, Singh N, Agrawal V. Cytokeratin-20 immunocytochemistry in voided urine cytology and its comparison with nuclear matrix protein-22 and urine cytology in the detection of urothelial carcinoma. Diagn Cytopathol. 2012;40:755-9

129. Gkialas I, Papadopoulos G, Iordanidou L, Stathouros G, Tzavara C, Gregorakis A, et al. Evaluation of urine tumor-associated trypsin inhibitor, CYFRA 21-1, and urinary bladder cancer antigen for detection of high-grade bladder carcinoma. Urology. 2008;72:1159-63

130. Goodison S, Rosser CJ, Urquidi V. Bladder cancer detection and monitoring: assessment of urine- and blood-based marker tests. Mol Diagn Ther. 2013;17:71-84

131. Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA. 2005;293:810-6

132. Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer Results from the UroScreen study. 2012

133. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health. 2014;87:715-24

134. Lotan Y, Capitanio U, Shariat SF, Hutterer GC, Karakiewicz PI. Impact of clinical factors, including a point-of-care nuclear matrix protein-22 assay and cytology, on bladder cancer detection. BJU Int. 2009;103:1368-74

135. Lotan Y, Elias K, Svatek RS, Bagrodia A, Nuss G, Moran B, et al. Bladder cancer screening in a high risk asymptomatic population using a point of care urine based protein tumor marker. J Urol. 2009;182:52-7; discussion 58

136. Bangma CH, Loeb S, Busstra M, Zhu X, Bouazzaoui SE, Refos J, et al. Outcomes of a Bladder Cancer Screening Program Using Home Hematuria Testing and Molecular Markers. Eur Urol. 2013

137. Todenhofer T, Hennenlotter J, Esser M, Mohrhardt S, Tews V, Aufderklamm S, et al. Combined application of cytology and molecular urine markers to improve the detection of urothelial carcinoma. Cancer Cytopathol. 2013;121:252-60

138. Kapila K, Kehinde EO, Anim JT, Mojiminiyi OA, Vinsu A, George SS, et al. Could nuclear matrix protein 22 (NMP22) play a role with urine cytology in screening for bladder cancer?--experience at Kuwait University. Cytopathology. 2008;19:369-74

139. van Rhijn BWG. Cytology and Urinary Markers for the Diagnosis of Bladder Cancer. European Urology Supplements. 2009;8(7):536-541)

140. Van Tilborg AA, Bangma CH, Zwarthoff EC. Bladder cancer biomarkers and their role in surveillance and screening. Int J Urol. 2009;16:23-30

141. Bonberg N, Taeger D, Gawrych K, Johnen G, Banek S, Schwentner C, et al. Chromosomal instability and bladder cancer: the UroVysion(TM) test in the UroScreen study. BJU Int. 2013;112:E372-82

142. Dimashkieh H, Wolff DJ, Smith TM, Houser PM, Nietert PJ, Yang J. Evaluation of urovysion and cytology for bladder cancer detection: a study of 1835 paired urine samples with clinical and histologic correlation. Cancer Cytopathol. 2013;121:591-7

143. Schlomer BJ, Ho R, Sagalowsky A, Ashfaq R, Lotan Y. Prospective validation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. J Urol. 2010;183:62-7

144. Gayed BA, Seideman C, Lotan Y. Cost-effectiveness of fluorescence in situ hybridization in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma. J Urol. 2013;190:1181-6

145. Wadhwa N, Jatawa SK, Tiwari A. Non-invasive urine based tests for the detection of bladder cancer. Journal of Clinical Pathology. 2012;65:970-975

146. Vrooman OP, Witjes JA. Urinary Markers in Bladder Cancer. Eur Urol. 2007

147. Miyake M, Goodison S, Rizwani W, Ross S, Bart Grossman H, Rosser CJ. Urinary BTA: indicator of bladder cancer or of hematuria. World J Urol. 2012;30:869-73

148. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Genova A. Early results of urothelial carcinoma screening in a risk population of coke workers: urothelial carcinoma among coke workers. Biomed Environ Sci. 2010;23:300-4

149. Odisho AY, Berry AB, Ahmad AE, Cooperberg MR, Carroll PR, Konety BR. Reflex ImmunoCyt testing for the diagnosis of bladder cancer in patients with atypical urine cytology. Eur Urol. 2013;63:936-40

150. Moch HH. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO OMS. 2016;4

151. Placental S100 (S100P) and GATA3: markers for transitional epithelium and urothelial carcinoma discovered by complementary DNA microarray. 2007

152. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Czapiewski P, Wazny K, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. Am J Surg Pathol. 2014;38:13-22

153. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D, Members of the IIiDUPG. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. Am J Surg Pathol. 2014;38:e20-34

154. Dabbs DJ TL. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications. 2013

155. Kaufmann O, Fietze E, Mengs J, Dietel M. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas. Am J Clin Pathol. 2001;116:823-30

156. Comperat E, Camparo P, Haus R, Chartier-Kastler E, Bart S, Delcourt A, et al. Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma A tissue microarray study of 158 cases. Virchows Arch. 2006;448:319-24

157. Langner C, Ratschek M, Tsybrovskyy O, Schips L, Zigeuner R. P63 immunoreactivity distinguishes upper urinary tract transitional-cell carcinoma and renal-cell carcinoma even in poorly differentiated tumors. J Histochem Cytochem. 2003;51:1097-9

158. Nobre AR, Albergaria A, Schmitt F. p40: a p63 isoform useful for lung cancer diagnosis - a review of the physiological and pathological role of p63. Acta Cytol. 2013;57:1-8

159. Lin X, Zhu B, Villa C, Zhong M, Kundu S, Rohan SM, et al. The utility of p63, p40, and GATA-binding protein 3 immunohistochemistry in diagnosing micropapillary urothelial carcinoma. Hum Pathol. 2014;45:1824-9

160. Uroplakin II (UPII), GATA3, and p40 are Highly Sensitive Markers for the Differential Diagnosis of Invasive Urothelial Carcinoma. 2015

161. Wang HL, Lu DW, Yerian LM, Alsikafi N, Steinberg G, Hart J, et al. Immunohistochemical distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2001;25:1380-7

162. Jiang J, Ulbright TM, Younger C, Sanchez K, Bostwick DG, Koch MO, et al. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 in primary urinary bladder carcinoma and matched lymph node metastasis. Arch Pathol Lab Med. 2001;125:921-3

163. Mhawech P, Uchida T, Pelte MF. Immunohistochemical profile of high-grade urothelial bladder carcinoma and prostate adenocarcinoma. Hum Pathol. 2002;33:1136-40

164. Qureshi HS, Ormsby AH, Lee MW, Zarbo RJ, Ma CK. The diagnostic utility of p63, CK5/6, CK 7, and CK 20 in distinguishing primary cutaneous adnexal neoplasms from metastatic carcinomas. J Cutan Pathol. 2004;31:145-52

165. Esheba GE, Longacre TA, Atkins KA, Higgins JP. Expression of the urothelial differentiation markers GATA3 and placental S100 (S100P) in female genital tract transitional cell proliferations. Am J Surg Pathol. 2009;33:347-53

166. Gulmann C, Paner GP, Parakh RS, Hansel DE, Shen SS, Ro JY, et al. Immunohistochemical profile to distinguish urothelial from squamous differentiation in carcinomas of urothelial tract. Hum Pathol. 2013;44:164-72

167. Kaufmann O, Volmerig J, Dietel M. Uroplakin III is a highly specific and moderately sensitive immunohistochemical marker for primary and metastatic urothelial carcinomas. Am J Clin Pathol. 2000;113:683-7

168. Smith SC, Mohanty SK, Kunju LP, Chang E, Chung F, Carvalho JC, et al. Uroplakin II outperforms uroplakin III in diagnostically challenging settings. Histopathology. 2014;65:132-8

169. Tian W, Guner G, Miyamoto H, Cimino-Mathews A, Gonzalez-Roibon N, Argani P, et al. Utility of uroplakin II expression as a marker of urothelial carcinoma. Hum Pathol. 2015;46:58-64

170. Li W, Liang Y, Deavers MT, Kamat AM, Matin SF, Dinney CP, et al. Uroplakin II is a more sensitive immunohistochemical marker than uroplakin III in urothelial carcinoma and its variants. Am J Clin Pathol. 2014;142:864-71

171. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. Am J Surg Pathol. 2001;25:1074-8

172. Mallofre C, Castillo M, Morente V, Sole M. Immunohistochemical expression of CK20, p53, and Ki-67 as objective markers of urothelial dysplasia. Mod Pathol. 2003;16:187-91

173. Yildiz IZ, Recavarren R, Armah HB, Bastacky S, Dhir R, Parwani AV. Utility of a dual immunostain cocktail comprising of p53 and CK20 to aid in the diagnosis of non-neoplastic and neoplastic bladder biopsies. Diagn Pathol. 2009;4:35

174. Knuchel-Clarke R, Gaisa NT. [Preneoplastic lesions and precursors of urothelial cancer]. Pathologe. 2016;37:33-9

175. Mazzucchelli R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R. Clinicopathological significance of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma. Anal Quant Cytopathol Histpathol. 2012;34:173-9

176. Paner GP, Shen SS, Lapetino S, Venkataraman G, Barkan GA, Quek ML, et al. Diagnostic utility of antibody to smoothelin in the distinction of muscularis propria from muscularis mucosae of the urinary bladder: a potential ancillary tool in the pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol. 2009;33:91-8

177. Miyamoto H, Sharma RB, Illei PB, Epstein JI. Pitfalls in the use of smoothelin to identify muscularis propria invasion by urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol. 2010;34:418-22

178. Ch. Wittekind HM. UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 2010;7

179. Council L, Hameed O. Differential expression of immunohistochemical markers in bladder smooth muscle and myofibroblasts, and the potential utility of desmin, smoothelin, and vimentin in staging of bladder carcinoma. Mod Pathol. 2009;22:639-50

180. Bertz S, Schmitz-Drager BJ, Protzel C, Hartmann A. Intraoperative frozen section diagnosis of the genitourinary tract. Pathologe. 2012;33:441-9

181. Gordetsky J, Bivalacqua T, Schoenberg M, Epstein JI. Ureteral and urethral frozen sections during radical cystectomy or cystoprostatectomy: an analysis of denudation and atypia. Urology. 2014;84:619-23

182. Gakis G, Schilling D, Perner S, Schwentner C, Sievert KD, Stenzl A. Sequential resection of malignant ureteral margins at radical cystectomy: a critical assessment of the value of frozen section analysis. World J Urol. 2011;29:451-6

183. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2013;63:45-57

184. Reder NP, Maxwell SP, Pambuccian SE, Barkan GA. Diagnostic accuracy of intraoperative frozen sections during radical cystectomy does not affect disease-free or overall survival: a study of 364 patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. Ann Diagn Pathol. 2015;19:107-12

185. Palou J, Wood D, Bochner BH, van der Poel H, Al-Ahmadie HA, Yossepowitch O, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urothelial carcinoma of the prostate. Eur Urol. 2013;63:81-7

186. Varinot J, Camparo P, Roupret M, Bitker MO, Capron F, Cussenot O, et al. Full analysis of the prostatic urethra at the time of radical cystoprostatectomy for bladder cancer: impact on final disease stage. Virchows Arch. 2009;455:449-53

187. Gaya JM, Matulay J, Badalato GM, Holder DD, Hruby G, McKiernan J. The role of preoperative prostatic urethral biopsy in clinical decision-making at the time of radical cystectomy. Can J Urol. 2014;21:7228-33

188. Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Tumoren des Nierenbeckens, des Ureters und der Harnblase. 2012

189. Gaisa NT, Wilms H, Wild PJ, Jakse G, Heidenreich A, Knuechel R. In cystectomy specimens with bladder cancer whole organ embedding increases the detection rate of histopathological parameters, but not of those with prognostic significance. Virchows Arch. 2015;466:423-32

190. Ch. Wittekind JB. UICC TNM-Supplement Erläuterungen zur einheitllichen Anwendung. 2013;1

191. Eble JN SG. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press. 2004

192. Moch HH. WHO classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Blue Book. 2016;4th edition

193. Mostofi FK SL. Histologic typing of urinary bladder tumors. 1973

194. Catto JW, Hartmann A, Stoehr R, Bolderson E, Rehman I, Rosario DJ, et al. Multifocal urothelial cancers with the mutator phenotype are of monoclonal origin and require panurothelial treatment for tumor clearance. J Urol. 2006;175:2323-30

195. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. 2002

196. Abd El-Latif A, Watts KE, Elson P, Fergany A, Hansel DE. The sensitivity of initial transurethral resection or biopsy of bladder tumor(s) for detecting bladder cancer variants on radical cystectomy. J Urol. 2013;189:1263-7

197. Mitra AP, Bartsch CC, Bartsch G, Miranda G, Skinner EC, Daneshmand S. Does presence of squamous and glandular differentiation in urothelial carcinoma of the bladder at cystectomy portend poor prognosis? An intensive case-control analysis. Urol Oncol. 2014;32:117-27

198. Jordan EJ, Iyer G. Targeted therapy in advanced bladder cancer: what have we learned?. Urol Clin North Am. 2015;42:253-62, ix

199. Otto W, Denzinger S, Fritsche HM, Burger M, Wieland WF, Hofstadter F, et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. BJU Int. 2011;107:404-8

200. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016;70:93-105

201. Beltran AL, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Roupret M, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. Virchows Arch. 2014;465:199-205

202. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Tarrell RF, et al. Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. J Urol. 2013;189:1670-5

203. Zhong M, Tian W, Zhuge J, Zheng X, Huang T, Cai D, et al. Distinguishing nested variants of urothelial carcinoma from benign mimickers by TERT promoter mutation. Am J Surg Pathol. 2015;39:127-31

204. Lopez JI, Angulo JC. Growth pattern in superficial urothelial bladder carcinomas Histological review and clinical relevance. Int Urol Nephrol. 2009;41:847-54

205. Zarei S, Frank I, Boorjian SA, Thompson RH, Kim S, Weight C, et al. Prognostic significance of measured depth of invasion of urothelial carcinoma of the bladder compared to the 2010 American Joint Committee on Cancer pT2 and pT3 classifications. J Urol. 2012;188:1706-11

206. Idrees MT, Alexander RE, Kum JB, Cheng L. The spectrum of histopathologic findings in vesical diverticulum: implications for pathogenesis and staging. Hum Pathol. 2013;44:1223-32

207. Baltaci S, Adsan O, Ugurlu O, Aslan G, Can C, Gunaydin G, et al. Reliability of frozen section examination of obturator lymph nodes and impact on lymph node dissection borders during radical cystectomy: results of a prospective multicentre study by the Turkish Society of Urooncology. BJU Int. 2011;107:547-53

208. Clinical prognosticators of survival in patients with urothelial carcinoma of the bladder and lymph node metastases after cystectomy with curative intent. 2015

209. Reis ST, Feitosa EB, Pontes-Junior J, Marin CC, Abe DK, Crippa A, et al. Tumor banks: the cornerstone of basic research in urology. Int Braz J Urol. 2010;36:348-54

210. Schumacher MC, Studer UE. Ureteric frozen sections during radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder--to do or not to do?. BJU Int. 2009;103:1149-50

211. Truong LD, Krishnan B, Shen SS. Intraoperative pathology consultation for kidney and urinary bladder specimens. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:1585-601

212. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, Gust K, Finter F, Hautmann RE. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer--who is at risk?. J Urol. 2009;182:2632-7

213. Raj GV, Tal R, Vickers A, Bochner BH, Serio A, Donat SM, et al. Significance of intraoperative ureteral evaluation at radical cystectomy for urothelial cancer. Cancer. 2006;107:2167-72

214. Tollefson MK, Blute ML, Farmer SA, Frank I. Significance of distal ureteral margin at radical cystectomy for urothelial carcinoma. J Urol. 2010;183:81-6

215. Akkad T, Gozzi C, Deibl M, Muller T, Pelzer AE, Pinggera GM, et al. Tumor recurrence in the remnant urothelium of females undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results from a single center. J Urol. 2006;175:1268-71; discussion 1271

216. Donat SM, Wei DC, McGuire MS, Herr HW. The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. J Urol. 2001;165:1580-4

217. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Liu P, Grossman HB, Dinney CP, et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. J Urol. 2008;180:164-7; discussion 167

218. Cho KS, Seo JW, Park SJ, Lee YH, Choi YD, Cho NH, et al. The risk factor for urethral recurrence after radical cystectomy in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Int. 2009;82:306-11

219. Osman Y, El-Tabey N, Abdel-Latif M, Mosbah A, Moustafa N, Shaaban A. The value of frozen-section analysis of ureteric margins on surgical decision-making in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. BJU Int. 2007;99:81-4

220. Massey BD, Nation EF, Gallup CA, Hendricks ED. Carcinoma of the Bladder: 20-Year Experience in Private Practice. J Urol. 1965;93:212-6

221. Wallace DM, Harris DL. Delay in Treating Bladder Tumours. Lancet. 1965;2:332-4

222. The effects of a haematuria service on the early diagnosis of bladder cancer, in Bladder cancer: principles of combination therapy. 1

223. Lee LW, Davis E. Gross urinary hemorrhage: a symptom, not a disease. J Am Med Assoc. 1953;153:782-4

224. Burkholder GV, Dotin LN, Thomason WB, Beach PD. Unexplained hematuria How extensive should the evaluation be?. JAMA. 1969;210:1729-33

225. Turner AG, Hendry WF, Williams GB, Wallace DM. A haematuria diagnostic service. Br Med J. 1977;2:29-31

226. Shephard EA, Stapley S, Neal RD, Rose P, Walter FM, Hamilton WT. Clinical features of bladder cancer in primary care. Br J Gen Pract. 2012;62:e598-604

227. Bruyninckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, Van Casteren V. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. Br J Gen Pract. 2003;53:31-5

228. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. BMJ. 2007;334:1040

229. Carson CC, Segura JW, Greene LF. Clinical importance of microhematuria. JAMA. 1979;241:149-50

230. Golin AL, Howard RS. Asymptomatic microscopic hematuria. J Urol. 1980;124:389-91

231. Fracchia JA, Motta J, Miller LS, Armenakas NA, Schumann GB, Greenberg RA. Evaluation of asymptomatic microhematuria. Urology. 1995;46:484-9

232. Barocas D, Boorjian S, Alvarez R, Downs T, Gross C, Hamilton B, et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. J Urol. 2020;204(4):778-786. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698717/

233. Woldu S, Ng C, Loo R, Slezak J, Jacobsen S, Tan W, et al. Evaluation of the New American Urological Association Guidelines Risk Classification for Hematuria. J Urol. 2021;205(5):1387-1393. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356483/

234. Farrow GM, Utz DC, Rife CC, Greene LF. Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. Cancer Res. 1977;37:2794-8

235. The Paris System for Reporting Urinary Cytology - chapter 12. ISBN 9783030886875+9783030886851+9783030886868. 2022

236. Rossi R, Jaeger T, Borgermann C, Furtkamp C, Moos Stahl R, Rubben H, et al. [Comparison of perioperative methylene blue-stained and permanent Papanicolaou-stained urine cytology to detect patients with high-grade urothelial cancer or the urinary bladder Part 1]. Urologe A. 2007;46:1145-7

237. Wronska DB, Krajewska M, Lygina N, Morrison JC, Juzumiene D, Culp WD, et al. Peptide-conjugated glass slides for selective capture and purification of diagnostic cells: Applications in urine cytology. Biotechniques. 2014;57:63-71

238. Busch Y, vom Dorp F, Schenck M, Rossi R, Witschier J, Rubben H. Effect of disturbing factors on the specificity of exfoliative urinary cytology. Urologe A. 2007;46:1141-4

239. Rubben H, Bubenzer J, Bokenkamp K, Lutzeyer W, Rathert P. Grading of transitional cell tumours of the urinary tract by urinary cytology. Urol Res. 1979;7:83-91

240. Yafi FA, Brimo F, Auger M, Aprikian A, Tanguay S, Kassouf W. Is the performance of urinary cytology as high as reported historically? A contemporary analysis in the detection and surveillance of bladder cancer. Urol Oncol. 2014;32:27 e1-6

241. Reid MD, Osunkoya AO, Siddiqui MT, Looney SW. Accuracy of grading of urothelial carcinoma on urine cytology: an analysis of interobserver and intraobserver agreement. Int J Clin Exp Pathol. 2012;5:882-91

242. Glatz K, Willi N, Glatz D, Barascud A, Grilli B, Herzog M, et al. An international telecytologic quiz on urinary cytology reveals educational deficits and absence of a commonly used classification system. Am J Clin Pathol. 2006;126:294-301

243. Urothelial carcinoma of the bladder: evaluation by combined endoscopy and urine cytology: is incontrovertible assessment possible?. 2011

244. Barlandas-Rendon E, Muller MM, Garcia-Latorre E, Heinschink A. Comparison of urine cell characteristics by flow cytometry and cytology in patients suspected of having bladder cancer. Clin Chem Lab Med. 2002;40:817-23

245. Laukhtina E, Pradere B, Mori K, Schuettfort V, Quhal F, Mostafaei H, et al. Prognostic blood-based biomarkers in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for urothelial carcinoma of the bladder: A systematic review. Urol Oncol. 2021;39(8):471-479. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888424/

246. Soorojebally Y, Neuzillet Y, Roumiguié M, Lamy P, Allory Y, Descotes F, et al. Urinary biomarkers for bladder cancer diagnosis and NMIBC follow-up: a systematic review. World J Urol. 2023;41(2):345-359. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36592175/

247. EAU-guidelines Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2022; URL: https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer

248. Humphrey P, Moch H, Cubilla A, Ulbright T, Reuter V. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):106-119. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996659/

249. Stanzione N, Ahmed T, Fung P, Cai D, Lu D, Sumida L, et al. The continual impact of the Paris System on urine cytology, a 3-year experience. Cytopathology. 2020;31(1):35-40. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596979/

250. de Paula R, Oliveira A, Nunes W, Bovolim G, Domingos T, De Brot L, et al. Two-year study on the application of the Paris system for urinary cytology in a cancer centre. Cytopathology. 2020;31(1):41-46. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654587/

251. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. 2023

252. EAU Guideline on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. 2023

253. Suo L, Vega I, Thrall M. Cyto-histo correlations of plasmacytoid and micropapillary variants of high-grade urothelial carcinoma: do they fit well in The Paris System for reporting urinary cytology?. J Am Soc Cytopathol. 2021;10(1):20-24. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620533/

254. Grossfeld GD, Wolf JS, Litwan MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. Am Fam Physician. 2001;63:1145-54

255. Jones T, Cheng L. Noninvasive papillary urothelial neoplasia (NIPUN): Renaming cancer. Urol Oncol. 2021;39(5):286-290. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35550107/

256. Barkan G, Wojcik E, Nayar R, Savic-Prince S, Quek M, Kurtycz D, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Adv Anat Pathol. 2016;23(4):193-201. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233050/

257. Yamasaki M, Taoka R, Katakura K, Matsunaga T, Kani N, Honda T, et al. The Paris System for reporting urinary cytology improves the negative predictive value of high-grade urothelial carcinoma. BMC Urol. 2022;22(1):51. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35382830/

258. Kurtycz D, Barkan G, Pavelec D, Rosenthal D, Wojcik E, VandenBussche C, et al. Paris Interobserver Reproducibility Study (PIRST). J Am Soc Cytopathol. 2018;7(4):174-184. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043274/

259. Grossman H, Soloway M, Messing E, Katz G, Stein B, Kassabian V, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA. 2006;295(3):299-305. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418465/

260. Rübben H, Bubenzer J, Bökenkamp K, Lutzeyer W, Rathert P. Grading of transitional cell tumours of the urinary tract by urinary cytology. Urol Res. 1979;7(2):83-91. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/473447/

261. Yafi F, Brimo F, Auger M, Aprikian A, Tanguay S, Kassouf W. Is the performance of urinary cytology as high as reported historically? A contemporary analysis in the detection and surveillance of bladder cancer. Urol Oncol. 2014;32(1):27.e1-6. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23410943/

262. Cha EK, Tirsar LA, Schwentner C, Christos PJ, Mian C, Hennenlotter J, et al. Immunocytology is a strong predictor of bladder cancer presence in patients with painless hematuria: a multicentre study. Eur Urol. 2012;61:185-92

263. Soyuer I, Sofikerim M, Tokat F, Soyuer S, Ozturk F. Which urine marker test provides more diagnostic value in conjunction with standard cytology- ImmunoCyt/uCyt+ or Cytokeratin 20 expression. Diagn Pathol. 2009;4:20

264. Schmitz-Drager BJ, Droller M, Lokeshwar VB, Lotan Y, Hudson MA, van Rhijn BW, et al. Molecular markers for bladder cancer screening, early diagnosis, and surveillance: the WHO/ICUD consensus. Urol Int. 2015;94:1-24

265. Vriesema JL, Atsma F, Kiemeney LA, Peelen WP, Witjes JA, Schalken JA. Diagnostic efficacy of the ImmunoCyt test to detect superficial bladder cancer recurrence. Urology. 2001;58:367-71

266. Dong Y, Zhang T, Li X, Yu F, Yu H, Shao S. Urine Biomarkers for the Diagnosis of Bladder Cancer: a Network Meta-Analysis. Urol J. 2021;18(6):623-632. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34585369/

267. Sciarra A, Di Lascio G, Del Giudice F, Leoncini P, Salciccia S, Gentilucci A, et al. Comparison of the clinical usefulness of different urinary tests for the initial detection of bladder cancer: a systematic review. Curr Urol. 2021;15(1):22-32. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34084118/

268. Soputro N, Gracias D, Dias B, Nzenza T, O'Connell H, Sethi K. Utility of urinary biomarkers in primary haematuria: Systematic review and meta-analysis. BJUI Compass. 2022;3(5):334-343. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950042/

269. Li HX, Li M, Li CL, Ma JH, Wang MR, Rao J, et al. ImmunoCyt and cytokeratin 20 immunocytochemistry as adjunct markers for urine cytologic detection of bladder cancer: a prospective study. Anal Quant Cytol Histol. 2010;32:45-52

270. Politi EN, Lazaris AC, Lambropoulou S, Alexopoulou D, Kyriakidou V, Koutselini H. Epidermal growth factor receptor and proliferating cell nuclear antigen expression in urine ThinPrep specimens. Cytopathology. 2005;16:303-8

271. Negri S, Biavati P, Bondi A. The diagnostic value of cytohistological urine analysis and cytokeratin 20 in malignant and atypical urothelial cells. Pathologica. 2016;108(3):130-135. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195264/

272. Goebell PJ, Kamat AM, Sylvester RJ, Black P, Droller M, Godoy G, et al. Assessing the quality of studies on the diagnostic accuracy of tumor markers. Urol Oncol. 2014;32:1051-60

273. Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, Altmannsberger HM, Manyak MJ, Becht E. A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumour antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer: the prognostic value of false-positive results. BJU Int. 2001;88:692-701

274. Sanchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, Mira A, Soria F. Comparative sensitivity of urinary CYFRA 21-1, urinary bladder cancer antigen, tissue polypeptide antigen, tissue polypeptide antigen and NMP22 to detect bladder cancer. J Urol. 1999;162:1951-6

275. Kundal VK, Pandith AA, Hamid A, Shah A, Kundal R, Wani SM. Role of NMP22 Bladder Check Test in early detection of bladder cancer with recurrence. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11:1279-82

276. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. Urology. 2003;61:109-18; discussion 118

277. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol. 2005;47:736-48

278. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer A systematic review. J Urol. 2003;169:1975-82

279. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers

(FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. Health Technol Assess. 2010;14:1-331, iii-iv

280. Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, Nelson D, Agarwal A. Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. J Urol. 1999;162:53-7

281. Shariat SF, Marberger MJ, Lotan Y, Sanchez-Carbayo M, Zippe C, Ludecke G, et al. Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for the detection of bladder cancer. J Urol. 2006;176:919-26; discussion 926

282. Barbieri CE, Cha EK, Chromecki TF, Dunning A, Lotan Y, Svatek RS, et al. Decision curve analysis assessing the clinical benefit of NMP22 in the detection of bladder cancer: secondary analysis of a prospective trial. BJU Int. 2012;109:685-90

283. Shariat SF, Savage C, Chromecki TF, Sun M, Scherr DS, Lee RK, et al. Assessing the clinical benefit of nuclear matrix protein 22 in the surveillance of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer and negative cytology: a decision-curve analysis. Cancer. 2011;117:2892-7

284. Priolo G, Gontero P, Martinasso G, Mengozzi G, Formiconi A, Pelucelli G, et al. Bladder tumor antigen assay as compared to voided urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. Clin Chim Acta. 2001;305:47-53

285. Abogunrin F, O'Kane HF, Ruddock MW, Stevenson M, Reid CN, O'Sullivan JM, et al. The impact of biomarkers in multivariate algorithms for bladder cancer diagnosis in patients with hematuria. Cancer. 2012;118:2641-50

286. Lotan Y, Svatek RS, Krabbe LM, Xylinas E, Klatte T, Shariat SF. Prospective external validation of a bladder cancer detection model. J Urol. 2014;192:1343-8

287. Leyh H, Marberger M, Conort P, Sternberg C, Pansadoro V, Pagano F, et al. Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. Eur Urol. 1999;35:52-6

288. Nasuti JF, Gomella LG, Ismial M, Bibbo M. Utility of the BTA stat test kit for bladder cancer screening. Diagn Cytopathol. 1999;21:27-9

289. Hakenberg O, Fuessel S, Richter K, Froehner M, Oehlschlaeger S, Rathert P, et al. Qualitative and quantitative assessment of urinary cytokeratin 8 and 18 fragments compared with voided urine cytology in diagnosis of bladder carcinoma. Urology. 2004;64(6):1121-6. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596183/

290. Babjuk M, Kostirova M, Mudra K, Pecher S, Smolova H, Pecen L, et al. Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor H-related protein (BTA stat and BTA TRAK) and fragments of cytokeratins 8, 18 (UBC rapid and UBC IRMA) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2002;41:34-9

291. May M, Hakenberg OW, Gunia S, Pohling P, Helke C, Lubbe L, et al. Comparative diagnostic value of urine cytology, UBC-ELISA, and fluorescence in situ hybridization for detection of transitional cell carcinoma of urinary bladder in routine clinical practice. Urology. 2007;70:449-53

292. Sanchez A, Wszolek MF. Bladder cancer: Quality of life in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. Nat Rev Urol. 2015;12:186-8

293. Schroeder GL, Lorenzo-Gomez MF, Hautmann SH, Friedrich MG, Ekici S, Huland H, et al. A side by side comparison of cytology and biomarkers for bladder cancer detection. J Urol. 2004;172:1123-6

294. Al-Maghrebi M, Kehinde EO, Kapila K, Anim JT. Urinary survivin mRNA expression and urinary nuclear matrix protein 22 BladderChek(R) and urine cytology in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Med Princ Pract. 2012;21:295-7

295. Konety BR, Nguyen TS, Dhir R, Day RS, Becich MJ, Stadler WM, et al. Detection of bladder cancer using a novel nuclear matrix protein, BLCA-4. Clin Cancer Res. 2000;6:2618-25

296. Huang Y, Chen J, Yan W, Zang D, Qin Q, Deng A. Diagnostic accuracy of cytokeratin-19 fragment (CYFRA 21-1) for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Tumour Biol. 2015;36(5):3137-45. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25854170/

297. Svatek RS, Herman MP, Lotan Y, Casella R, Hsieh JT, Sagalowsky AI, et al. Soluble Fas--a promising novel urinary marker for the detection of recurrent superficial bladder cancer. Cancer. 2006;106:1701-7

298. van Oers JM, Lurkin I, van Exsel AJ, Nijsen Y, van Rhijn BW, van der Aa MN, et al. A simple and fast method for the simultaneous detection of nine fibroblast growth factor receptor 3 mutations in bladder cancer and voided urine. Clin Cancer Res. 2005;11:7743-8

299. Karnes RJ, Fernandez CA, Shuber AP. A noninvasive multianalyte urine-based diagnostic assay for urothelial cancer of the bladder in the evaluation of hematuria. Mayo Clin Proc. 2012;87:835-42

300. Sanchini MA, Gunelli R, Nanni O, Bravaccini S, Fabbri C, Sermasi A, et al. Relevance of urine telomerase in the diagnosis of bladder cancer. JAMA. 2005;294:2052-6

301. Kelly JD, Dudderidge TJ, Wollenschlaeger A, Okoturo O, Burling K, Tulloch F, et al. Bladder cancer diagnosis and identification of clinically significant disease by combined urinary detection of Mcm5 and nuclear matrix protein 22. PLoS One. 2012;7:e40305

302. Saeb-Parsy K, Wilson A, Scarpini C, Corcoran M, Chilcott S, McKean M, et al. Diagnosis of bladder cancer by immunocytochemical detection of minichromosome maintenance protein-2 in cells retrieved from urine. Br J Cancer. 2012;107:1384-91

303. Stoeber K, Swinn R, Prevost A, de Clive-Lowe P, Halsall I, Dilworth S, et al. Diagnosis of genitourinary tract cancer by detection of minichromosome maintenance 5 protein in urine sediments. J Natl Cancer Inst. 2002;94(14):1071-9. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12122098/

304. Puerta-Gil P, Garcia-Baquero R, Jia AY, Ocana S, Alvarez-Mugica M, Alvarez-Ossorio JL, et al. miR-143, miR-222, and miR-452 are useful as tumor stratification and noninvasive diagnostic biomarkers for bladder cancer. Am J Pathol. 2012;180:1808-15

305. de Martino M, Shariat SF, Hofbauer SL, Lucca I, Taus C, Wiener HG, et al. Aurora A Kinase as a diagnostic urinary marker for urothelial bladder cancer. World J Urol. 2015;33:105-10

306. O'Sullivan P, Sharples K, Dalphin M, Davidson P, Gilling P, Cambridge L, et al. A multigene urine test for the detection and stratification of bladder cancer in patients presenting with hematuria. J Urol. 2012;188:741-7

307. Breen V, Kasabov N, Kamat AM, Jacobson E, Suttie JM, O'Sullivan PJ, et al. A holistic comparative analysis of diagnostic tests for urothelial carcinoma: a study of Cxbladder Detect, UroVysion(R) FISH, NMP22(R) and cytology based on imputation of multiple datasets. BMC Med Res Methodol. 2015;15:45

308. Mengual L, Ribal MJ, Lozano JJ, Ingelmo-Torres M, Burset M, Fernandez PL, et al. Validation study of a noninvasive urine test for diagnosis and prognosis assessment of bladder cancer: evidence for improved models. J Urol. 2014;191:261-9

309. Kramer M, Golshani R, Merseburger A, Knapp J, Garcia A, Hennenlotter J, et al. HYAL-1 hyaluronidase: a potential prognostic indicator for progression to muscle invasion and recurrence in bladder cancer. Eur Urol. 2010;57(1):86-93. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19345473/

310. Wang J, Zhao X, Jiang X, Lu D, Yuan Q, Li J. Diagnostic performance of nuclear matrix protein 22 and urine cytology for bladder cancer: A meta-analysis. Diagn Cytopathol. 2022;50(6):300-312. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35322590/

311. Milowich D, Le Mercier M, De Neve N, Sandras F, Roumeguere T, Decaestecker C, et al. Diagnostic value of the UCA1 test for bladder cancer detection: a clinical study. Springerplus. 2015;4:349. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26191476/

312. Dardeer K, Mohammed K, Hussein T, Elsheemy M. Apolipoprotein A1 as a novel urinary biomarker for diagnosis of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Indian J Urol. 2021;37(3):217-225. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465950/

313. Li C, Li H, Zhang T, Li J, Liu L, Chang J. Discovery of Apo-A1 as a potential bladder cancer biomarker by urine proteomics and analysis. Biochem Biophys Res Commun. 2014;446(4):1047-52. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24661883/

314. Aalami A, Abdeahad H, Mesgari M, Sathyapalan T, Sahebkar A. Urinary Angiogenin as a Marker for Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2021;2021:5557309. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33997007/

315. van Kessel K, Van Neste L, Lurkin I, Zwarthoff E, Van Criekinge W. Evaluation of an Epigenetic Profile for the Detection of Bladder Cancer in Patients with Hematuria. J Urol. 2016;195(3):601-7. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26327355/

316. Jazayeri S, Dehghanbanadaki H, Hosseini M, Taghipour P, Alam M, Balaji K, et al. Diagnostic accuracy of vesical imaging-reporting and data system (VI-RADS) in suspected muscle invasive bladder cancer: A systematic review and diagnostic meta-analysis. Urol Oncol. 2022;40(2):45-55. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34895996/

317. Aslan S, Cakir I, Oguz U, Bekci T, Demirelli E. Comparison of the diagnostic accuracy and validity of biparametric MRI and multiparametric MRI-based VI-RADS scoring in bladder cancer; is contrast material really necessary in detecting muscle invasion?. Abdom Radiol (NY). 2022;47(2):771-780. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34919161/

318. Jocham D, Stepp H, Waidelich R. Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. Eur Urol. 2008;53:1138-48

319. Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, Wieland WF, Roessler W. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma?. Urology. 2002;60:1025-8

320. Walker L, Liston TG, RW LL. Does flexible cystoscopy miss more tumours than rod-lens examination?. Br J Urol. 1993;72:449-50

321. Clayman RV, Shahin S, Reddy P, Fraley EE. Transurethral treatment of bladder diverticula Alternative to open diverticulectomy. Urology. 1984;23:573-7

322. Flannigan GM, Gelister JS, Noble JG, Milroy EJ. Rigid versus flexible cystoscopy A controlled trial of patient tolerance. Br J Urol. 1988;62:537-40

323. Denholm SW, Conn IG, Newsam JE, Chisholm GD. Morbidity following cystoscopy: comparison of flexible and rigid techniques. Br J Urol. 1990;66:152-4

324. Seklehner S, Remzi M, Fajkovic H, Saratlija-Novakovic Z, Skopek M, Resch I, et al. Prospective multi-institutional study analyzing pain perception of flexible and rigid cystoscopy in men. Urology. 2015;85:737-41

325. Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG. Comparison of hexaminolevulinate based flexible and rigid fluorescence cystoscopy with rigid white light cystoscopy in bladder cancer: results of a prospective Phase II study. Eur Urol. 2005;47:319-22

326. Loidl W, Schmidbauer J, Susani M, Marberger M. Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinate induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance?. Eur Urol. 2005;47(3):323-6. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15716195/

327. Horstmann M, Banek S, Gakis G, Todenhöfer T, Aufderklamm S, Hennenlotter J, et al. Prospective evaluation of fluorescence-guided cystoscopy to detect bladder cancer in a high-risk population: results from the UroScreen-Study. Springerplus. 2014;3:24. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24478941/

328. Blick CG, Nazir SA, Mallett S, Turney BW, Onwu NN, Roberts IS, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. BJU Int. 2012;110:84-94

329. Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. Am Fam Physician. 2013;88:747-54

330. Sobin LH GM. TNM Classification of Malignant Tumours. 2009;7

331. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer Implications for therapy. Urol Clin North Am. 2000;27:1-13, vii

332. Woo S, Panebianco V, Narumi Y, Del Giudice F, Muglia V, Takeuchi M, et al. Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2020;3(3):306-315. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199915/

333. Panebianco V, Pecoraro M, Del Giudice F, Takeuchi M, Muglia V, Messina E, et al. VI-RADS for Bladder Cancer: Current Applications and Future Developments. J Magn Reson Imaging. 2022;55(1):23-36. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939939/

334. Bryan R, Liu W, Pirrie S, Amir R, Gallagher J, Hughes A, et al. Comparing an Imaging-guided Pathway with the Standard Pathway for Staging Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Data from the BladderPath Study. Eur Urol. 2021;80(1):12-15. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653635/

335. Lai A, Law Y. VI-RADS in bladder cancer: Overview, pearls and pitfalls. Eur J Radiol. 2023;160:110666. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36689790/

336. Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer?. J Urol. 1997;157:480-1

337. Herranz-Amo F, Diez-Cordero J, Verdú-Tartajo F, Bueno-Chomón G, Leal-Hernández F, Bielsa-Carrillo A. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder?. Eur Urol. 1999;36(3):221-4. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10450006/

338. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol. 2005;174:859-61; discussion 861

339. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Perez J, Vicente-Rodriguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. J Urol. 2000;164:1183-7

340. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH, et al. CT urography: definition, indications and techniques A guideline for clinical practice. Eur Radiol. 2008;18:4-17

341. Narumi Y, Kadota T, Inoue E, Kuriyama K, Fujita M, Hosomi N, et al. Bladder tumors: staging with gadolinium-enhanced oblique MR imaging. Radiology. 1993;187:145-50

342. Dighe MK, Bhargava P, Wright J. Urinary bladder masses: techniques, imaging spectrum, and staging. J Comput Assist Tomogr. 2011;35:411-24

343. Cowan NC, Crew JP. Imaging bladder cancer. Curr Opin Urol. 2010;20:409-13

344. Tanimoto A, Yuasa Y, Imai Y, Izutsu M, Hiramatsu K, Tachibana M, et al. Bladder tumor staging: comparison of conventional and gadolinium-enhanced dynamic MR imaging and CT. Radiology. 1992;185:741-7

345. Rajesh A, Sokhi H, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ. Role of whole-body staging computed tomographic scans for detecting distant metastases in patients with bladder cancer. J Comput Assist Tomogr. 2011;35:402-5

346. Green DA, Durand M, Gumpeni N, Rink M, Cha EK, Karakiewicz PI, et al. Role of magnetic resonance imaging in bladder cancer: current status and emerging techniques. BJU Int. 2012;110:1463-70

347. Chernyak V. Novel imaging modalities for lymph node imaging in urologic oncology. Urol Clin North Am. 2011;38:471-81, vii

348. Berger GL, Sadlowski RW, Sharpe JR, Finney RP. Lack of value of routine preoperative bone and liver scans in cystectomy candidates. J Urol. 1981;125:637-9

349. Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath AT. Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. Clin Radiol. 1985;36:77-9

350. Taher AN, Kotb MH. Bone metastases in muscle-invasive bladder cancer. J Egypt Natl Canc Inst. 2006;18:203-8

351. Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, Fennessy FM, Taplin ME, Van den Abbeele AD. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. AJR Am J Roentgenol. 2011;196:117-22

352. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. Urol Int. 1999;62:69-75

353. Sengelov L, Kamby C, von der Maase H. Pattern of metastases in relation to characteristics of primary tumor and treatment in patients with disseminated urothelial carcinoma. J Urol. 1996;155:111-4

354. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. 2010

355. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PET/CT and MRI in Bladder Cancer. J Cancer Sci Ther. 2012;S14

356. Lu YY, Chen JH, Liang JA, Wang HY, Lin CC, Lin WY, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. Eur J Radiol. 2012;81:2411-6

357. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. BJU Int. 2012;110:E76-9

358. Langbein S BK. Persistence, recurrence, and progression rates of superficial bladder tumours after resection using the differentiated technique. Med Princ Pract. 2006;15:215-8

359. Mariappan P FS. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor

muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. BJU Int. 2012;109:1666-73

360. Del Rosso A PG. Plasmakinetic bipolar versus monopolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer: A single center randomized controlled trial. Int J Urol. 2013;20:399-403

361. Gupta NP SA. Bipolar energy for transurethral resection of bladder tumours at low-power settings: initial experience. BJU Int. 2011;108:553-6

362. Matsushima M KE. Clinical impact of bladder biopsies with TUR-BT according to cytology results in patients with bladder cancer: a case control study. BMC Urol. 2010;10:doi: 10.1186/1471-2490-10-12

363. Kramer MW WM. Transurethrale En-bloc Resektion nicht muskelinvasiver Harnblasenkarzinome-wo stehen wir heute?. Urologe. 2012;51:798-804

364. Kramer MW BT. Current evidence for transurethral laser therapy of non-muscle invasive blader cancer. World J Urol. 2011;29:433-42

365. Zhong C GS. Clinical observation of 2 micron laser for non-muscle-invasive bladder tumor treatment: single-center experience. World J Urol. 2010;28:157-61

366. Zhu Y JX. Safety and efficacy of holmium laser resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer versus transurethral electroresection. Urology. 2008;72:608-12

367. Rouprêt M YD. The presence of detrusor muscle in the pathological specimen after transurethral resection of primary pT1 bladder tumors and its relationship to operator experience. Can J Urol. 2012;19:6459-64

368. Singh W SR. Outcomes of simultaneous transurethral resection of bladder tumor and transurethral resection of the prostate in comparison with the procedures in two separate sittings in patients with bladder tumor and urodynamically proven bladder outflow obstruction. J Endourol. 2009;23:2007-11

369. Luo S LY. Does simultaneous transurethral resection of bladder tumour and prostate affect the recurrence of bladder tumor? A meta-analysis. J Endourol. 2011;25:291-6

370. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. Eur Urol. 2010;57:595-606

371. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. Int J Technol Assess Health Care. 2011;27:3-10

372. Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, Zumbraegel A, Hoeltl L, Scholz M, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy : A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer. 2011;117:938-47

373. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2013;112:1096-104

374. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Jecu M, Stanescu F, Geavlete P. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)?. BJU Int. 2012;109:549-56

375. Yang LP. Hexaminolevulinate Blue Light Cystoscopy: A Review of Its Use in the Diagnosis of Bladder Cancer. Molecular diagnosis & therapy. 2014;18:105-116

376. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2010;184:1907-13

377. Geavlete B, Jecu M, Multescu R, Georgescu D, Geavlete P. HAL blue-light cystoscopy in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer--re-TURBT recurrence rates in a prospective, randomized study. Urology. 2010;76:664-9

378. Karaolides T, Skolarikos A, Bourdoumis A, Konandreas A, Mygdalis V, Thanos A, et al. Hexaminolevulinate-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: does it reduce recurrences?. Urology. 2012;80:354-9

379. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. 2011

380. Yuan H, Qiu J, Liu L, Zheng S, Yang L, Liu Z, et al. Therapeutic outcome of fluorescence cystoscopy guided transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2013;8:e74142

381. Rink M, Babjuk M, Catto JW, Jichlinski P, Shariat SF, Stenzl A, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. Eur Urol. 2013;64:624-38

382. Burger M, Stief CG, Zaak D, Stenzl A, Wieland WF, Jocham D, et al. Hexaminolevulinate is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. Urology. 2009;74:1282-1286

383. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. Eur Urol. 2013;64:846-54

384. Hexaminolevulinate blue light cystoscopy: a review of its use in the diagnosis of bladder cancer. 2014

385. Lapini A, Minervini A, Masala A, Schips L, Pycha A, Cindolo L, et al. A comparison of hexaminolevulinate (Hexvix((R))) fluorescence cystoscopy and white-light cystoscopy for detection of bladder cancer: results of the HeRo observational study. Surg Endosc. 2012;26:3634-41

386. Babjuk M, Soukup V, Petrak R, Jirsa M, Dvoraicek J. 5aminolaevulinic acidinduced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. BJU international. 2005;96:798-802

387. Isfoss BL. The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard. BJU Int. 2011;108:1703-7

388. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. J Urol. 2012;188:58-62

389. Gkritsios P, Hatzimouratidis K, Kazantzidis S, Dimitriadis G, Ioannidis E, Katsikas V. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. Int Urol Nephrol. 2014;46:927-33

390. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. 2010

391. Shen P, Yang J, Wei W, Li Y, Li D, Zeng H, et al. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2012;110:E209-15

392. Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. The Journal of urology. 2005;174:2129-2133

393. Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Urol. 2013;20:602-9

394. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2012;110:E680-7

395. Naselli A, Introini C, Timossi L, Spina B, Fontana V, Pezzi R, et al. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. Eur Urol. 2012;61:908-13

396. Denzinger S, Rossler W, Otto W. [Photodynamic diagnostic of superficial bladder carcinoma]. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132:2332-5

397. Denzinger S, Wieland WF, Otto W, Filbeck T, Knuechel R, Burger M. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. BJU Int. 2008;101:566-9

398. Sivalingam S, Probert JL, Schwaibold H. The role of repeat transurethral resection in the management of high-risk superficial transitional cell bladder cancer. BJU Int. 2005;96:759-62

399. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Galle G, Habermann H, Trummer H, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer?. Urology. 2002;59:220-3

400. Vogeli TA, Grimm MO, Simon X, Ackermann R. [Prospective study of effectiveness Reoperation (re-TUR) in superficial bladder carcinoma]. Urologe A. 2002;41:470-4

401. Zurkirchen M, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. Urologia internationalis. 2003;72:99-102

402. Vianello A, Costantini E, Del Zingaro M, Bini V, Herr HW, Porena M. Repeated white light transurethral resection of the bladder in nonmuscle-invasive urothelial bladder cancers: systematic review and meta-analysis. J Endourol. 2011;25:1703-12

403. Ali MH, Ismail IY, Eltobgy A, Gobeish A. Evaluation of second-look transurethral resection in restaging of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. J Endourol. 2010;24:2047-50

404. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 1991;146:316-8

405. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. BJU Int. 2006;97:1199-201

406. Lazica DA, Bottcher S, Degener S, von Rundstedt FC, Brandt AS, Roth S, et al. [T1 high-grade bladder cancer - value of second operation with prognostuic parameters of first operation: analysis of 167 cases]. Aktuelle Urol. 2013;44:124-8

407. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy?. 2007

408. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. Eur Urol. 2010;58:185-90

409. Kim W, Song C, Park S, Kim J, Park J, Kim SC, et al. Value of immediate second resection of the tumor bed to improve the effectiveness of transurethral resection of bladder tumor. Journal of Endourology. 2012;26:1059-1064

410. Guevara A, Salomon L, Allory Y, Ploussard G, de la Taille A, Paul A, et al. The role of tumor-free status in repeat resection before intravesical bacillus Calmette-Guerin for high grade Ta, T1 and CIS bladder cancer. J Urol. 2010;183:2161-4

411. Takaoka E, Matsui Y, Inoue T, Miyazaki J, Nakashima M, Kimura T, et al. Risk factors for intravesical recurrence in patients with high-grade T1 bladder cancer in the second TUR era. Jpn J Clin Oncol. 2013;43:404-9

412. Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, Matsuura O, Yamada S, Ando T, et al. Randomized study of single early instillation of (2"R)-4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. Cancer. 2002;94:2363-8

413. De Nunzio C, Carbone A, Albisinni S, Alpi G, Cantiani A, Liberti M, et al. Long-term experience with early single mitomycin C instillations in patients with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: prospective, single-centre randomised trial. World J Urol. 2011;29:517-21

414. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. Eur Urol. 2009;55:773-80

415. Saika T, Tsushima T, Nasu Y, Miyaji Y, Saegusa M, Takeda K, et al. Two instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of Ta and T1 transitional cell bladder cancer: a prospective, randomized controlled study. World J Urol. 2010;28:413-8

416. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol. 2004;171:2186-90, quiz 2435

417. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, Rampersaud EN, Inman BA. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11:477-84

418. Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rubben H. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin Participating Clinics. J Urol. 1996;156:962-6

419. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. J Urol. 1999;161:1120-3

420. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. Eur Urol. 2008;53:709-19

421. Serretta V, Morgia G, Altieri V, Di Lallo A, Ruggiero G, Salzano L, et al. A 1-year maintenance after early adjuvant intravesical chemotherapy has a limited efficacy in preventing recurrence of intermediate risk non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2010;106:212-7

422. EORTC. 2008

423. Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. J Urol. 2000;163:68-71; discussion 71-2

424. Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, Powell PH. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. J Urol. 2002;167:2408-12

425. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. Int J Urol. 2008;15:309-13

426. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol. 2002;168:1964-70

427. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2010;57:766-73

428. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2009;56:247-56

429. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, Jiang L, Yang K, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;Cd006885

430. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology. 2004;63:682-6; discussion 686-7

431. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst. 2001;93:597-604

432. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. 2006

433. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int. 2001;88:209-16

434. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int. 2004;93:485-90

435. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Ojea A, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. Eur Urol. 2011;60:423-30

436. Zhu S, Tang Y, Li K, Shang Z, Jiang N, Nian X, et al. Optimal schedule of bacillus calmette-guerin for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis of comparative studies. BMC Cancer. 2013;13:332

437. Jarvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E, FinnBladder G. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. Eur Urol. 2009;56:260-5

438. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, Mestad O, Hellstrom P, Hellsten S, et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer A prospective, randomized, Nordic study. Eur Urol. 2010;57:25-31

439. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol. 2013;63:462-72

440. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol. 2003;169:90-5

441. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. Eur Urol. 2007;52:1123-29

442. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol. 2000;163:1124-9

443. Gardmark T, Jahnson S, Wahlquist R, Wijkstrom H, Malmstrom PU. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette-Guerin in patients with high-risk bladder cancer. BJU Int. 2007;99:817-20

444. Martinez-Pineiro L, Portillo JA, Fernandez JM, Zabala JA, Cadierno I, Moyano JL, et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. Eur Urol. 2015;68:256-62

445. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis). 2007

446. Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, O'Donnell MA, Oderda M, Sylvester R, et al. The role of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2010;57:410-29

447. Ehdaie B, Sylvester R, Herr HW. Maintenance bacillus Calmette-Guerin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. Eur Urol. 2013;64:579-85

448. Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P. The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. J Urol. 2006;176:935-9

449. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, Rodriguez RH, Gomez JM, Martin MG, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. J Urol. 2005;174:1242-7

450. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. Eur Urol. 2014;65:69-76

451. van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, Kirkels W, de Balincourt C, Sylvester R, et al. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. J Urol. 2001;166:476-81

452. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gomez JM, Molina JR, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (135 mg) versus mitomycin C. Eur Urol. 2007;52:1398-406

453. Rentsch CA, Birkhauser FD, Biot C, Gsponer JR, Bisiaux A, Wetterauer C, et al. Bacillus Calmette-Guerin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. Eur Urol. 2014;66:677-88

454. Tilki D, Reich O, Svatek RS, Karakiewicz PI, Kassouf W, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. J Urol. 2010;183:1757-63

455. Outcomes of patients with clinical CIS-only disease treated with radical cystectomy. 2009

456. Fritsche HM, Burger M, Dietmaier W, Denzinger S, Bach E, Otto W, et al. Multicolor FISH (UroVysion) facilitates follow-up of patients with high-grade urothelial carcinoma of the bladder. Am J Clin Pathol. 2010;134:597-603

457. Burger M, Oosterlinck W, Konety B, Chang S, Gudjonsson S, Pruthi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2013;63:36-44

458. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. 2013

459. Bolenz C, West AM, Ortiz N, Kabbani W, Lotan Y. Urinary cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder-a flawed adjunct to cystoscopy?. Urol Oncol. 2013;31:366-71

460. Lerner SP, Liu H, Wu MF, Thomas YK, Witjes JA. Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. Urol Oncol. 2012;30:285-9

461. Chade DC, Shariat SF, Adamy A, Bochner BH, Donat SM, Herr HW, et al. Clinical outcome of primary versus secondary bladder carcinoma in situ. J Urol. 2010;184:464-9

462. Meijer RP, van Onna IE, Kok ET, Bosch R. The risk profiles of three clinical types of carcinoma in situ of the bladder. BJU Int. 2011;108:839-43

463. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Duvdevani M, et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol Oncol. 2009;27:258-62

464. Bacillus Calmette-Guerin without maintenance therapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. 2011

465. Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y, Sawazaki H, Takahashi T, Ogura K. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2013;190:50-4

466. Jakse G, Hall R, Bono A, Holtl W, Carpentier P, Spaander JP, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. Eur Urol. 2001;40:144-50

467. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. 2003;43:637-45

468. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol. 2005;174:86-91; discussion 91-2

469. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol. 2009;182:2195-203

470. Porena M DZM. Bacillus Calmette-Guérin versus gemcitabine for intravesical therapy in high-risk superficial bladder cancer: a randomised prospective study. Urol Int. 2010;84:23-7

471. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. 2010;116:1893-900

472. Addeo R CM. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. J Clin Oncol. 2010;28:543-8

473. Colombo R DPL. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. J Clin Oncol. 2003;21:4270-6

474. Colombo R BM. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication a pilot study on marker lesion. Eur Urol. 2001;39:95-100

475. Colombo R DPL. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. J Urol. 1996;155:1227-32

476. Lammers RJ WJ. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur Urol. 2011;60:81-93

477. Di Stasi SM GA. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006;7:43-51

478. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre stud. 2009;56:495-503

479. Shelley MD JG. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. BJU Int. 2012;109:496-505

480. Jones G CA. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer (Review). The Cochrane Library. 2012

481. Di Stasi SM GA. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. J Urol. 2003;170:777-82

482. Di Stasi SM VM. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011;12:871-9

483. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. Eur Urol. 2010;57:300-9

484. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Pena JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol. 2012;62:118-25

485. Badalato GM, Gaya JM, Hruby G, Patel T, Kates M, Sadeghi N, et al. Immediate radical cystectomy vs conservative management for high grade cT1 bladder cancer: is there a survival difference?. BJU Int. 2012;110:1471-7

486. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach?. Eur Urol. 2008;53:146-52

487. Thomas F, Noon AP, Rubin N, Goepel JR, Catto JW. Comparative outcomes of primary, recurrent, and progressive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2013;63:145-54

488. Segal R, Yafi FA, Brimo F, Tanguay S, Aprikian A, Kassouf W. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy?. BJU Int. 2012;109:1026-30

489. 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;151:31-5; discussion 35-6

490. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors?. 2001

491. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. J Urol. 2006;175:881-5

492. Alkhateeb SS, Van Rhijn BW, Finelli A, van der Kwast T, Evans A, Hanna S, et al. Nonprimary pT1 nonmuscle invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin is associated with higher risk of progression compared to primary T1 tumors. J Urol. 2010;184:81-6

493. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. Eur Urol. 2011;60:493-500

494. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Millan F, Algaba F, Rodriguez-Faba O, Huguet J, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. Urology. 2009;73:1313-7

495. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. Urology. 2006;68:538-42

496. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. Eur Urol. 2009;56:903-10

497. May M, Bastian PJ, Brookman-May S, Burger M, Bolenz C, Trojan L, et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-

specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. Scand J Urol Nephrol. 2011;45:251-7

498. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. Eur Urol. 2007;51:137-49; discussion 149-51

499. Svatek RS, Shariat SF, Novara G, Skinner EC, Fradet Y, Bastian PJ, et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. BJU Int. 2011;107:898-904

500. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, van Rhijn B, Kortekangas H, Kuk C, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. BJU Int. 2012;110:804-11

501. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2009;27:155-9

502. Matsumoto K, Kikuchi E, Shirakawa H, Hayakawa N, Tanaka N, Ninomiya A, et al. Risk of subsequent tumour recurrence and stage progression in bacille Calmette-Guerin relapsing non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2012;110:E508-13

503. Treatment options available for bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. 2012

504. Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol. 2005;48:53-9; discussion 59. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967252

505. Shirakawa H, Kikuchi E, Tanaka N, Matsumoto K, Miyajima A, Nakamura S, et al. Prognostic significance of Bacillus Calmette-Guerin failure classification in non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2012;110:E216-21

506. Lambert EH, Pierorazio PM, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM, Poon S. The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy. BJU Int. 2007;100:33-6

507. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy?. J Urol. 2004;172:70-5

508. Bostrom PJ, Alkhateeb S, van Rhijn BW, Kuk C, Zlotta AR. Optimal timing of radical cystectomy in T1 high-grade bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2010;10:1891-902

509. Branchereau J, Larue S, Vayleux B, Karam G, Bouchot O, Rigaud J. Prognostic value of the lymphovascular invasion in high-grade stage pT1 bladder cancer. Clin Genitourin Cancer. 2013;11:182-8

510. Faba OR, Palou J, Breda A, Villavicencio H. High-risk non-muscle-invasive bladder cancer: update for a better identification and treatment. World J Urol. 2012;30:833-40

511. Lodde M, Mayr R, Martini T, Comploj E, Palermo S, Trenti E, et al. Positive urine cytology and carcinoma in situ prior to second transurethral resection of the bladder correlate with positive second resection histology and the need for subsequent cystectomy. World J Urol. 2012;30:841-6

512. Bianco FJ, Justa D, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DP. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. Urol Oncol. 2004;22:290-4

513. Chalasani V, Kassouf W, Chin JL, Fradet Y, Aprikian AG, Fairey AS, et al. Radical cystectomy for the treatment of T1 bladder cancer: the Canadian Bladder Cancer Network experience. Can Urol Assoc J. 2011;5:83-7

514. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer. 1995;76:833-9

515. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamallah A, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. J Urol. 2008;180:121-7

516. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol. 2003;21:690-6

517. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol. 2007;177:1283-6; discussion 1286

518. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001;19:666-75

519. Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stohr R, et al. Combination of CK20 and Ki-67 immunostaining analysis predicts recurrence, progression, and cancer-specific survival in pT1 urothelial bladder cancer. Eur Urol. 2014;65:218-26

520. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Vander Eeckt K, Serretta V, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. Eur Urol. 2015;67:74-82

521. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol. 2015;33:643-50

522. Arends TJ, van der Heijden AG, Witjes JA. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2014;192:708-13

523. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. 2006

524. Simone G, Gallucci M. Multimodality treatment versus radical cystectomy: bladder sparing at cost of life?. Eur Urol. 2012;61:712-3; discussion 713-4

525. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. J Urol. 2006;176:2414-22; discussion 2422

526. Sandler HM, Mirhadi AJ. Current role of radiation therapy for bladder cancer. Semin Oncol. 2012;39:583-7

527. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. Eur Urol. 2012;61:705-11

528. Hussain SA, Stocken DD, Peake DR, Glaholm JG, Zarkar A, Wallace DM, et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. Br J Cancer. 2004;90:2106-11

529. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med. 2012;366:1477-88

530. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Haberle L, Weiss C, Rodel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. Anticancer Res. 2011;31:985-90

531. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. J Clin Oncol. 2014;32:3801-9

532. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol. 2002;20:3061-71

533. Rodel C, Weiss C, Sauer R. Combined systemic therapy and radiotherapy for bladder cancer. Strahlenther Onkol. 2007;183 Spec No 2:29-31

534. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. Urology. 2002;60:62-7; discussion 67-8

535. A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. 2007

536. Mulders PF, Hoekstra WJ, Heybroek RP, Schapers ER, Verbeek AL, Oosterhof GO, et al. Prognosis and treatment of T1G3 bladder tumours A prognostic factor analysis of 121 patients Dutch South Eastern Bladder Cancer Study Group. Eur J Cancer. 1994;30A:914-7

537. de Crevoisier R, Ammor A, Court B, Wibault P, Chirat E, Fizazi K, et al. Bladder-conserving surgery and interstitial brachytherapy for lymph node negative transitional cell carcinoma of the urinary bladder: results of a 28-year single institution experience. Radiother Oncol. 2004;72:147-57

538. Koning CC, Blank LE, Koedooder C, van Os RM, van de Kar M, Jansen E, et al. Brachytherapy after external beam radiotherapy and limited surgery preserves bladders for patients with solitary pT1-pT3 bladder tumors. Ann Oncol. 2012;23:2948-53

539. Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LM, Hart AA, Horenblas S. Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy; a single institution experience. Eur Urol. 2005;48:239-45

540. van der Werf-Messing B, Hop WC. Carcinoma of the urinary bladder (category T1NxM0) treated either by radium implant or by transurethral resection only. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1981;7:299-303

541. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy?. J Clin Oncol. 2006;24:2318-24

542. Denzinger S, Burger M, Fritsche HM, Ganzer R, Blana A, Wieland WF, et al. [Bladder preservation or initial cystectomy in T1G3 bladder cancer: which parameters help in therapeutic decision-making?]. Aktuelle Urol. 2008;39:58-61; discussion 62-3

543. Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy--often too late?. Eur Urol. 1987;13:361-7

544. De Berardinis E, Busetto GM, Antonini G, Giovannone R, Gentile V. T1G3 high-risk NMIBC (non-muscle invasive bladder cancer): conservative treatment versus immediate cystectomy. Int Urol Nephrol. 2011;43:1047-57

545. Gunlusoy B, Degirmenci T, Arslan M, Nergiz N, Minareci S, Ayder AR. Recurrence and progression of T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. Urol Int. 2005;75:107-13

546. Kulkarni JN, Gupta R. Recurrence and progression in stage T1G3 bladder tumour with intravesical bacille Calmette-Guerin (Danish 1331 strain). BJU Int. 2002;90:554-7

547. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. J Urol. 2003;169:96-100; discussion 100

548. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, Efstathiou JA, Lin CC, Zietman AL, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. Eur Urol. 2013;63:823-9

549. Goossens-Laan CA, Gooiker GA, van Gijn W, Post PN, Bosch JL, Kil PJ, et al. A systematic review and meta-analysis of the relationship between hospital/surgeon volume and outcome for radical cystectomy: an update for the ongoing debate. Eur Urol. 2011;59:775-83

550. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, Ruhotina N, Phillips SE, Chang SS, et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol. 2011;186:829-34

551. Ramani VA, Bromage SJ, Clarke NW. A contemporary standard for morbidity and outcome after radical cystectomy. BJU Int. 2009;104:628-32

552. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg. 2009;250:187-96

553. Li K, Lin T, Fan X, Xu K, Bi L, Duan Y, et al. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy. Cancer Treat Rev. 2013;39:551-60

554. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, Otto BJ, Portnoff A, Ehrlich JR, et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. Eur Urol. 2010;57:274-81

555. Sabir EF, Holmang S, Liedberg F, Ljungberg B, Malmstrom PU, Mansson W, et al. Impact of hospital volume on local recurrence and distant metastasis in bladder cancer patients treated with radical cystectomy in Sweden. Scand J Urol. 2013;47:483-90

556. Khan MS, Elhage O, Challacombe B, Rimington P, Murphy D, Dasgupta P. Analysis of early complications of robotic-assisted radical cystectomy using a standardized reporting system. Urology. 2011;77:357-62

557. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, Muto G, Studer UE. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. Eur Urol. 2009;56:443-54

558. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. N Engl J Med. 2011;364:2128-37

559. Mayer EK, Bottle A, Darzi AW, Athanasiou T, Vale JA. The volume-mortality relation for radical cystectomy in England: retrospective analysis of hospital episode statistics. BMJ. 2010;340:c1128

560. Morgan TM, Barocas DA, Keegan KA, Cookson MS, Chang SS, Ni S, et al. Volume outcomes of cystectomy--is it the surgeon or the setting?. J Urol. 2012;188:2139-44

561. McCabe JE, Jibawi A, Javle PM. Radical cystectomy: defining the threshold for a surgeon to achieve optimum outcomes. Postgrad Med J. 2007;83:556-60

562. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. 2010

563. Novara G, De Marco V, Aragona M, Boscolo-Berto R, Cavalleri S, Artibani W, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. J Urol. 2009;182:914-21

564. Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA, Humphrey JE, Patel SG, Clark PE, et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. J Urol. 2010;184:1296-300

565. Takada N, Abe T, Shinohara N, Sazawa A, Maruyama S, Shinno Y, et al. Peri-operative morbidity and mortality related to radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study in Japan. BJU Int. 2012;110:E756-64

566. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Thuret R, Djahangirian O, Jeldres C, et al. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. Ann Surg Oncol. 2012;19:309-17

567. Aboumarzouk OM, Hughes O, Narahari K, Drewa T, Chlosta PL, Kynaston H. Safety and feasibility of laparoscopic radical cystectomy for the treatment of bladder cancer. J Endourol. 2013;27:1083-95

568. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clincal outcomes between younger and older patients. Cancer. 2005;104:36-43

569. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. 2011

570. Horovitz D, Turker P, Bostrom PJ, Mirtti T, Nurmi M, Kuk C, et al. Does patient age affect survival after radical cystectomy?. BJU Int. 2012;110:E486-93. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551360

571. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, Ahmed K, Agarwal P, Balbay MD, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. Eur Urol. 2013;64:52-7

572. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Comploj E, Pycha A, et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2012;62:662-70

573. Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J, Ercole B, Svatek R. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. J Urol. 2013;189:474-9

574. Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. Eur Urol. 2010;57:1058-63

575. Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. J Urol. 2014;191:335-40

576. Messer JC, Shariat SF, Dinney CP, Novara G, Fradet Y, Kassouf W, et al. Female gender is associated with a worse survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a competing risk analysis. Urology. 2014;83:863-7

577. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, Mansson W, Sagalowsky A, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol. 2010;57:983-1001

578. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. Indian J Anaesth. 2011;55:111-5

579. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. JAMA. 2004;291:2441-7

580. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240:205-13

581. Molecular biomarkers for urothelial carcinoma of the bladder: challenges in clinical use. 2008

582. Lotan Y, Bagrodia A, Passoni N, Rachakonda V, Kapur P, Arriaga Y, et al. Prospective evaluation of a molecular marker panel for prediction of recurrence and cancer-specific survival after radical cystectomy. Eur Urol. 2013;64:465-71

583. Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS, Urologic Diseases in America P. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. Cancer. 2009;115:988-96

584. Kulkarni GS, Urbach DR, Austin PC, Fleshner NE, Laupacis A. Longer wait times increase overall mortality in patients with bladder cancer. J Urol. 2009;182:1318-24

585. Chromecki TF, Mauermann J, Cha EK, Svatek RS, Fajkovic H, Karakiewicz PI, et al. Multicenter validation of the prognostic value of patient age in patients treated with radical cystectomy. World J Urol. 2012;30:753-9

586. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, Rink M, Ehdaie B, Svatek RS, et al. Obesity is associated with worse oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy. BJU Int. 2013;111:249-55

587. Weizer AZ, Joshi D, Daignault S, Kinnaman M, Hussain M, Montie JE, et al. Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol. 2007;177:1287-93

588. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Cancer. 2008;112:2384-92

589. Lughezzani G, Sun M, Shariat SF, Budaus L, Thuret R, Jeldres C, et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. Cancer. 2011;117:103-9

590. Gakis G, Todenhofer T, Renninger M, Schilling D, Sievert KD, Schwentner C, et al. Development of a new outcome prediction model in carcinoma invading the bladder based on preoperative serum C-reactive protein and standard pathological risk factors: the TNR-C score. BJU Int. 2011;108:1800-5

591. Bolenz C, Herrmann E, Bastian PJ, Michel MS, Wulfing C, Tiemann A, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of oncological outcomes in patients with lymph node-negative urothelial bladder cancer treated by radical cystectomy: a multicentre validation trial. BJU Int. 2010;106:493-9

592. Shariat SF, Svatek RS, Tilki D, Skinner E, Karakiewicz PI, Capitanio U, et al. International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. BJU Int. 2010;105:1402-12

593. Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, Skinner E, Ficarra V, Fradet Y, et al. Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. J Urol. 2010;183:2165-70

594. May M, Herrmann E, Bolenz C, Tiemann A, Brookman-May S, Fritsche HM, et al. Lymph node density affects cancer-specific survival in patients with lymph node-positive urothelial bladder cancer following radical cystectomy. Eur Urol. 2011;59:712-8

595. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol. 2012;61:1039-47. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381169

596. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Pycha A, Comploj E, et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. BJU Int. 2012;110:E222-7

597. Gakis G, Schwentner C, Todenhofer T, Stenzl A. Current status of molecular markers for prognostication and outcome in invasive bladder cancer. BJU Int. 2012;110:233-7

598. Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. J Clin Oncol. 2006;24:3967-72

599. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Gilad AE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 2006;176:1354-61; discussion 1361-2

600. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Amiel GE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. Clin Cancer Res. 2006;12:6663-76

601. Bastian PJ, Hutterer GC, Shariat SF, Rogers CG, Palapattu GS, Lotan Y, et al. Macroscopic, but not microscopic, perivesical fat invasion at radical cystectomy is an adverse predictor of recurrence and survival. BJU Int. 2008;101:450-4

602. Tilki D, Reich O, Karakiewicz PI, Novara G, Kassouf W, Ergun S, et al. Validation of the AJCC TNM substaging of pT2 bladder cancer: deep muscle invasion is associated with significantly worse outcome. Eur Urol. 2010;58:112-7

603. Tilki D, Svatek RS, Karakiewicz PI, Novara G, Seitz M, Sonpavde G, et al. pT3 Substaging is a prognostic indicator for lymph node negative urothelial carcinoma of the bladder. J Urol. 2010;184:470-4

604. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int. 2013;113:E39-48

605. Shariat SF, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Lerner SP, Palapattu GS, Cote RJ, et al. Multiple biomarkers improve prediction of bladder cancer recurrence and mortality in patients undergoing cystectomy. Cancer. 2008;112:315-25

606. Stein JP, Skinner DG. Surgical atlas Radical cystectomy. BJU Int. 2004;94:197-221

607. Prout GR, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. Cancer. 1956;9:551-8

608. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Djahangirian O, Tian Z, Jeldres C, et al. Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. BJU Int. 2012;109:1147-54

609. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol. 2015;67:1042-50

610. Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). Eur Urol. 2015

611. Albisinni S, Oderda M, Fossion L, Varca V, Rassweiler J, Cathelineau X, et al. The morbidity of laparoscopic radical cystectomy: analysis of postoperative complications in a multicenter cohort by the European Association of Urology (EAU)-Section of Uro-Technology. World J Urol. 2016;34:149-56

612. Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Mosbah A, Eraky I, Shaaban AA, Taha NM, et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely?. J Urol. 2004;172:885-7

613. Stein JP, Penson DF, Lee C, Cai J, Miranda G, Skinner DG. Long-term oncological outcomes in women undergoing radical cystectomy and orthotopic diversion for bladder cancer. J Urol. 2009;181:2052-8; discussion 2058-9

614. Djaladat H, Bruins HM, Miranda G, Cai J, Skinner EC, Daneshmand S. Reproductive organ involvement in female patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. J Urol. 2012;188:2134-8

615. Zippe CD, Raina R, Shah AD, Massanyi EZ, Agarwal A, Ulchaker J, et al. Female sexual dysfunction after radical cystectomy: a new outcome measure. Urology. 2004;63:1153-7

616. Koie T, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Kamimura N, Ohyama C. Uterus-, fallopian tube-, ovary-, and vagina-sparing cystectomy followed by U-shaped ileal neobladder construction for female bladder cancer patients: oncological and functional outcomes. Urology. 2010;75:1499-503

617. Ali-El-Dein B, Mosbah A, Osman Y, El-Tabey N, Abdel-Latif M, Eraky I, et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. Eur J Surg Oncol. 2013;39:358-64

618. Bartsch G, Daneshmand S, Skinner EC, Syan S, Skinner DG, Penson DF. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. World J Urol. 2014;32:221-8

619. Granberg CF, Boorjian SA, Crispen PL, Tollefson MK, Farmer SA, Frank I, et al. Functional and oncological outcomes after orthotopic neobladder reconstruction in women. BJU Int. 2008;102:1551-5

620. Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Groshen S, et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. J Urol. 1995;154:1329-33

621. Stenzl A, Colleselli K, Bartsch G. Update of urethra-sparing approaches in cystectomy in women. World J Urol. 1997;15:134-8

622. Ali-El-Dein B. Oncological outcome after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution in women. Eur J Surg Oncol. 2009;35:320-5

623. Fan S, el-Deiry WS, Bae I, Freeman J, Jondle D, Bhatia K, et al. p53 gene mutations are associated with decreased sensitivity of human lymphoma cells to DNA damaging agents. Cancer Res. 1994;54:5824-30

624. Bhatt A, Nandipati K, Dhar N, Ulchaker J, Jones S, Rackley R, et al. Neurovascular preservation in orthotopic cystectomy: impact on female sexual function. Urology. 2006;67:742-5

625. Abou-Elela A. Outcome of anterior vaginal wall sparing during female radical cystectomy with orthotopic urinary diversion. Eur J Surg Oncol. 2008;34:115-21

626. Niver BE, Daneshmand S, Satkunasivam R. Female reproductive organ-sparing radical cystectomy: contemporary indications, techniques and outcomes. Curr Opin Urol. 2015;25:105-10

627. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, Parra RO. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. J Urol. 2010;183:862-69

628. Lin T, Fan X, Zhang C, Xu K, Liu H, Zhang J, et al. A prospective randomised controlled trial of laparoscopic vs open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and oncologic outcomes with 5-year follow-upT Lin et al. Br J Cancer. 2014;110:842-9

629. Aboumarzouk OM, Drewa T, Olejniczak P, Chlosta PL. Laparoscopic versus open radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a single institute comparative analysis. Urol Int. 2013;91:109-12

630. Chlosta P, Drewa T, Siekiera J, Jaskulski J, Petrus A, Kamecki K, et al. Lymph node dissection during laparoscopic (LRC) and open (ORC) radical cystectomy due to muscle invasive bladder urothelial cancer (pT2-3, TCC). Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2011;6:127-31

631. Albisinni S, Rassweiler J, Abbou CC, Cathelineau X, Chlosta P, Fossion L, et al. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. BJU Int. 2015;115:937-45

632. Albisinni S, Limani K, Ingels L, Kwizera F, Bollens R, Hawaux E, et al. Long-term evaluation of oncologic and functional outcomes after laparoscopic open-assisted radical cystectomy: a matched-pair analysis. World J Urol. 2014;32:1455-61

633. Tang K, Li H, Xia D, Hu Z, Zhuang Q, Liu J, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. PLoS One. 2014;9:e95667

634. Khan MS, Challacombe B, Elhage O, Rimington P, Coker B, Murphy D, et al. A dual-centre, cohort comparison of open, laparoscopic and robotic-assisted radical cystectomy. Int J Clin Pract. 2012;66:656-62

635. Cerruto MA, D'Elia C, Siracusano S, Gedeshi X, Mariotto A, Iafrate M, et al. Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit. Eur J Surg Oncol. 2015

636. Goldberg H, Baniel J, Mano R, Rotlevy G, Kedar D, Yossepowitch O. Orthotopic neobladder vs ileal conduit urinary diversion: A long-term quality-of-life comparison. Urol Oncol. 2015

637. Abboudi H, Khan MS, Guru KA, Froghi S, de Win G, Van Poppel H, et al. Learning curves for urological procedures: a systematic review. BJU Int. 2013

638. Aboumarzouk OM, Drewa T, Olejniczak P, Chlosta PL. Laparoscopic radical cystectomy: a 5-year review of a single institute's operative data and complications and a systematic review of the literature. Int Braz J Urol. 2012;38:330-40

639. Tang K, Xia D, Li H, Guan W, Guo X, Hu Z, et al. Robotic vs open radical cystectomy in bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2014;40:1399-411

640. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. Eur Urol. 2010;57:196-201

641. Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP. A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. N Engl J Med. 2014;371:389-90

642. Kader AK, Richards KA, Krane LS, Pettus JA, Smith JJ, Hemal AK. Robot-assisted laparoscopic vs open radical cystectomy: comparison of complications and perioperative oncological outcomes in 200 patients. BJU Int. 2013;112:E290-4

643. Niegisch G, Albers P, Rabenalt R. Perioperative complications and oncological safety of robot-assisted (RARC) vs open radical cystectomy (ORC). Urol Oncol. 2014;32:966-74

644. Knox ML, El-Galley R, Busby JE. Robotic versus open radical cystectomy: identification of patients who benefit from the robotic approach. J Endourol. 2013;27:40-4

645. Ahdoot M, Almario L, Araya H, Busch J, Conti S, Gonzalgo ML. Oncologic outcomes between open and robotic-assisted radical cystectomy: a propensity score matched analysis. World J Urol. 2014;32:1441-6

646. Desai MM, Gill IS, de Castro Abreu AL, Hosseini A, Nyberg T, Adding C, et al. Robotic Intracorporeal Orthotopic Neobladder During Radical Cystectomy in 132 Patients. J Urol. 2014

647. Snow-Lisy DC, Campbell SC, Gill IS, Hernandez AV, Fergany A, Kaouk J, et al. Robotic and laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer: long-term oncologic outcomes. Eur Urol. 2014;65:193-200

648. Xylinas E, Green DA, Otto B, Jamzadeh A, Kluth L, Lee RK, et al. Robotic-assisted radical cystectomy with extracorporeal urinary diversion for urothelial carcinoma of the bladder: analysis of complications and oncologic outcomes in 175 patients with a median follow-up of 3 years. Urology. 2013;82:1323-9

649. Does initial learning curve compromise outcomes for robot-assisted radical cystectomy? A critical evaluation of the first 60 cases while establishing a robotics program. 2011

650. Hayn MH, Hussain A, Mansour AM, Andrews PE, Carpentier P, Castle E, et al. The learning curve of robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. Eur Urol. 2010;58:197-202. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434830

651. Collins JW, Tyritzis S, Nyberg T, Schumacher MC, Laurin O, Adding C, et al. Robot-assisted radical cystectomy (RARC) with intracorporeal neobladder - what is the effect of the learning curve on outcomes?. BJU Int. 2014;113:100-7

652. Burgers JK, Brendler CB. Anatomic radical cystoprostatectomy. Urol Clin North Am. 1991;18:659-76

653. Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. J Urol. 1985;133:207-12

654. Brendler CB, Steinberg GD, Marshall FF, Mostwin JL, Walsh PC. Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. The Journal of urology. 1990;144:1137-40; discussion 1140-1

655. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE. Clinical indications and outcomes with nerve-sparing cystectomy in patients with bladder cancer. The Urologic clinics of North America. 2005;32:165-75

656. Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL, Brendler CB. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. The Journal of urology. 1996;155:490-4

657. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. 2002

658. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol. 1999;161:422-7; discussion 427-8. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915417

659. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, Danuser H, Thalmann GN, Hochreiter WW, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. J Urol. 2004;172:1323-7

660. Mills RD, Studer UE. Female orthotopic bladder substitution: a good operation in the right circumstances. The Journal of urology. 2000;163:1501-4

661. Ali-El-Dein B, Gomha M, Ghoneim MA. Critical evaluation of the problem of chronic urinary retention after orthotopic bladder substitution in women. The Journal of urology. 2002;168:587-92

662. Lee CT, Hafez KS, Sheffield JH, Joshi DP, Montie JE. Orthotopic bladder substitution in women: nontraditional applications. J Urol. 2004;171:1585-8

663. Stenzl A, Jarolim L, Coloby P, Golia S, Bartsch G, Babjuk M, et al. Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. Cancer. 2001;92:1864-71

664. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysist. 2009

665. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. J Urol. 2004;172:878-81. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310988

666. Knoedler JJ, Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Thapa P, Tarrell RF, et al. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. J Urol. 2012;188:1115-9

667. Smaldone MC, Jacobs BL, Smaldone AM, Hrebinko RL. Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma. Urology. 2008;72:613-6

668. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M D Anderson Cancer Center experience. J Urol. 2006;175:2058-62

669. Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, Jeldres C, Zini L, Saad F, et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysist. Urology. 2009;74:858-64

670. Colombo JR, Haber GP, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy in patients with compromised renal function. Urology. 2008;71:1043-8

671. Milhoua PM, Knoll A, Bleustein CB, Ghavamian R. Laparoscopic partial cystectomy for treatment of adenocarcinoma of the urachus. Urology. 2006;67:423 e15-423 e17

672. Spiess PE, Correa JJ. Robotic assisted laparoscopic partial cystectomy and urachal resection for urachal adenocarcinoma. Int Braz J Urol. 2009;35:609

673. Tai HC, Chung SD, Wang SM, Chueh SC, Yu HJ. Laparoscopic partial cystectomy for various bladder pathologies. BJU Int. 2007;100:382-5

674. Wadhwa P, Kolla SB, Hemal AK. Laparoscopic en bloc partial cystectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy for urachal adenocarcinoma. Urology. 2006;67:837-43

675. Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, Leibovich BC, Blute ML, Kwon ED, et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. Cancer. 2006;107:712-20

676. Urachal cancer: role of conservative surgery. 1993

677. Herr HW, Bochner BH, Sharp D, Dalbagni G, Reuter VE. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. J Urol. 2007;178:74-8; discussion 78. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499279

678. Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, Wen S, Daliani D, Millikan RE, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the M D Anderson Cancer Center experience. J Urol. 2003;169:1295-8

679. Chan ES, Ng CF, Chui KL, Lo KL, Hou SM, Yip SK. Novel approach of laparoscopic transperitoneal en bloc resection of urachal tumor and umbilectomy with a comparison of various techniques. Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A. 2009;19:423-6

680. Hong SH, Kim JC, Hwang TK. Laparoscopic partial cystectomy with en bloc resection of the urachus for urachal adenocarcinoma. Int J Urol. 2007;14:963-5. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17880303

681. Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, Sogani P, Dalbagni G. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. The Journal of urology. 2003;170:1761-4

682. Tamas EF, Stephenson AJ, Campbell SC, Montague DK, Trusty DC, Hansel DE. Histopathologic features and clinical outcomes in 71 cases of bladder diverticula. Arch Pathol Lab Med. 2009;133:791-6

683. Tabibi A, Simforoosh N, Basiri A, Ezzatnejad M, Abdi H, Farrokhi F. Bowel preparation versus no preparation before ileal urinary diversion. Urology. 2007;70:654-8

684. Xu R, Zhao X, Zhong Z, Zhang L. No advantage is gained by preoperative bowel preparation in radical cystectomy and ileal conduit: a randomized controlled trial of 86 patients. Int Urol Nephrol. 2010;42:947-50

685. Aslan G, Baltaci S, Akdogan B, Kuyumcuoglu U, Kaplan M, Cal C, et al. A prospective randomized multicenter study of Turkish Society of Urooncology comparing two different mechanical bowel preparation methods for radical cystectomy. Urol Oncol. 2013;31:664-70

686. Donat SM, Slaton JW, Pisters LL, Swanson DA. Early nasogastric tube removal combined with metoclopramide after radical cystectomy and urinary diversion. J Urol. 1999;162:1599-602

687. Inman BA, Harel F, Tiguert R, Lacombe L, Fradet Y. Routine nasogastric tubes are not required following cystectomy with urinary diversion: a comparative analysis of 430 patients. J Urol. 2003;170:1888-91

688. Adamakis I, Tyritzis SI, Koutalellis G, Tokas T, Stravodimos KG, Mitropoulos D, et al. Early removal of nasogastric tube is beneficial for patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2011;37:42-8

689. Roth B, Birkhauser FD, Zehnder P, Thalmann GN, Huwyler M, Burkhard FC, et al. Parenteral nutrition does not improve postoperative recovery from radical cystectomy: results of a prospective randomised trial. Eur Urol. 2013;63:475-82

690. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) society recommendations. Clin Nutr. 2013;32:879-87

691. Choi H, Kang SH, Yoon DK, Kang SG, Ko HY, Moon du G, et al. Chewing gum has a stimulatory effect on bowel motility in patients after open or robotic radical cystectomy for bladder cancer: a prospective randomized comparative study. Urology. 2011;77:884-90

692. Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, Nix J, Schultz H, Wallen EM. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. Journal of the American College of Surgeons. 2010;210:93-9

693. Hashad MM, Atta M, Elabbady A, Elfiky S, Khattab A, Kotb A. Safety of no bowel preparation before ileal urinary diversion. BJU Int. 2012;110:E1109-13. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167296

694. Large MC, Kiriluk KJ, DeCastro GJ, Patel AR, Prasad S, Jayram G, et al. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. The Journal of urology. 2012;188:1801-5

695. Raynor MC, Lavien G, Nielsen M, Wallen EM, Pruthi RS. Elimination of preoperative mechanical bowel preparation in patients undergoing cystectomy and urinary diversion. Urol Oncol. 2013;31:32-5

696. Shafii M, Murphy DM, Donovan MG, Hickey DP. Is mechanical bowel preparation necessary in patients undergoing cystectomy and urinary diversion?. BJU Int. 2002;89:879-81

697. Arumainayagam N, McGrath J, Jefferson KP, Gillatt DA. Introduction of an enhanced recovery protocol for radical cystectomy. BJU Int. 2008;101:698-701

698. Dutton TJ, Daugherty MO, Mason RG, McGrath JS. Implementation of the Exeter enhanced recovery programme for patients undergoing radical cystectomy. BJU Int. 2014;113:719-25

699. Maffezzini M, Gerbi G, Campodonico F, Parodi D. Multimodal perioperative plan for radical cystectomy and intestinal urinary diversion I Effect on recovery of intestinal function and occurrence of complications. Urology. 2007;69:1107-11

700. Maffezzini M, Gerbi G, Campodonico F, Parodi D, Capponi G, Spina A, et al. Peri-operative management of ablative and reconstructive surgery for invasive bladder cancer in the elderly. Surgical oncology. 2004;13:197-200

701. Mukhtar S, Ayres BE, Issa R, Swinn MJ, Perry MJ. Challenging boundaries: an enhanced recovery programme for radical cystectomy. Ann R Coll Surg Engl. 2013;95:200-6

702. Saar M, Ohlmann CH, Siemer S, Lehmann J, Becker F, Stockle M, et al. Fast-track rehabilitation after robot-assisted laparoscopic cystectomy accelerates postoperative recovery. BJU Int. 2013;112:E99-106

703. Shah AD, Abaza R. Clinical pathway for 3-day stay after robot-assisted cystectomy. J Endourol. 2011;25:1253-8

704. Park HK, Kwak C, Byun SS, Lee E, Lee SE. Early removal of nasogastric tube after cystectomy with urinary diversion: does postoperative ileus risk increase?. Urology. 2005;65:905-8

705. de Vries RR, Kauer P, van Tinteren H, van der Poel HG, Bex A, Meinhardt W, et al. Short-term outcome after cystectomy: comparison of two different perioperative protocols. Urol Int. 2012;88:383-9

706. Pruthi RS, Chun J, Richman M. Reducing time to oral diet and hospital discharge in patients undergoing radical cystectomy using a perioperative care plan. Urology. 2003;62:661-5; discussion 665-6

707. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2007;CD004929

708. Cerruto MA, De Marco V, D'Elia C, Bizzotto L, De Marchi D, Cavalleri S, et al. Fast track surgery to reduce short-term complications following radical cystectomy and intestinal urinary diversion with Vescica Ileale Padovana neobladder: proposal for a tailored enhanced recovery protocol and preliminary report from a pilot study. Urol Int. 2014;92:41-9

709. Pham KN, Schwartz LW, Garg T, Langenstroer P, Guralnick ML, See WA, et al. Immediate total parenteral nutrition after radical cystectomy and urinary diversion. WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin. 2014;113:20-3

710. A multimodal perioperative plan for radical cystectomy and urinary intestinal diversion: effects, limits and complications of early artificial nutrition. 2006

711. The effect of nutritional status and support on morbidity and mortality of bladder cancer patients treated by radical cystectomy. 1987

712. Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. Urology. 2007;70:1053-6

713. Abdollah F, Sun M, Shariat SF, Schmitges J, Djahangirian O, Tian Z, et al. The importance of pelvic lymph node dissection in the elderly population: implications for interpreting the 2010 National Comprehensive Cancer Network practice guidelines for bladder cancer treatment. J Urol. 2011;185:2078-84

714. Gray PJ, Lin CC, Jemal A, Shipley WU, Fedewa SA, Kibel AS, et al. Clinical-pathologic stage discrepancy in bladder cancer patients treated with radical cystectomy: results from the national cancer data base. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88:1048-56

715. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. Eur Urol. 2004;45:176-81

716. Power NE, Kassouf W, Bell D, Aprikian AG, Fradet Y, Lacombe L, et al. Natural history of pT3-4 or node positive bladder cancer treated with radical cystectomy and no neoadjuvant chemotherapy in a contemporary North-American multi-institutional cohort. Can Urol Assoc J. 2012;6:E217-23

717. Rink M, Shariat SF, Xylinas E, Fitzgerald JP, Hansen J, Green DA, et al. Does increasing the nodal yield improve outcomes in patients without nodal metastasis at radical cystectomy?. World J Urol. 2012;30:807-14

718. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. BJU Int. 2011;108:539-45

719. Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S, Bladder Cancer Collaborative G. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. J Urol. 2004;171:1823-8; discussion 1827-8. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076285

720. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol. 2004;22:2781-9. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199091

721. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol. 2008;179:873-8; discussion 878

722. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knuchel R, Montorsi F, Stief CG, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol. 2009;55:826-35

723. Kondo T, Tanabe K. Role of lymphadenectomy in the management of urothelial carcinoma of the bladder and the upper urinary tract. Int J Urol. 2012;19:710-21

724. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int. 2014;113:E39-48

725. May M, Herrmann E, Bolenz C, Brookman-May S, Tiemann A, Moritz R, et al. Association between the number of dissected lymph nodes during pelvic lymphadenectomy and cancer-specific survival in patients with lymph node-negative urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. Ann Surg Oncol. 2011;18:2018-25

726. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. Int J Urol. 2013;20:390-7

727. Dhar NB, Campbell SC, Zippe CD, Derweesh IH, Reuther AM, Fergany A, et al. Outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder with limited pelvic lymph node dissection. BJU Int. 2006;98:1172-5

728. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference?. 2009

729. Jensen JB, Ulhoi BP, Jensen KM. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. Int J Urol. 2012;19:39-47. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22050425

730. Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. J Urol. 2001;166:19-23

731. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thuroff JW, Franzaring L, Fisch M, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol. 2004;171:139-44

732. Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, Abdel-Latif M, Ghoneim MA. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study--a single center experience. J Urol. 2004;172:1818-21

733. Weisbach L, Dahlem R, Simone G, Hansen J, Soave A, Engel O, et al. Lymph node dissection during radical cystectomy for bladder cancer treatment: considerations on relevance and extent. Int Urol Nephrol. 2013;45:1561-7

734. Kitamura H, Masumori N, Tsukamoto T. Role of lymph node dissection in management of bladder cancer. Int J Clin Oncol. 2011;16:179-85

735. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol. 2002;167:1295-8. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832716

736. Brunocilla E, Pernetti R, Schiavina R, Borghesi M, Vagnoni V, Rocca GC, et al. The number of nodes removed as well as the template of the dissection is independently correlated to cancer-specific survival after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. Int Urol Nephrol. 2013;45:711-9

737. Dharaskar A, Kumar V, Kapoor R, Jain M, Mandhani A. Does extended lymph node dissection affect the lymph node density and survival after radical cystectomy?. Indian J Cancer. 2011;48:230-3

738. Fang AC, Ahmad AE, Whitson JM, Ferrell LD, Carroll PR, Konety BR. Effect of a minimum lymph node policy in radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy on lymph node yields, lymph node positivity rates, lymph node density, and survivorship in patients with bladder cancer. Cancer. 2010;116:1901-8

739. Honma I, Masumori N, Sato E, Maeda T, Hirobe M, Kitamura H, et al. Removal of more lymph nodes may provide better outcome, as well as more accurate pathologic findings, in patients with bladder cancer--analysis of role of pelvic lymph node dissection. Urology. 2006;68:543-8. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979723

740. Jeong IG, Park J, Song K, Ro JY, Song C, Hong JH, et al. Comparison of 2002 TNM nodal status with lymph node density in node-positive patients after radical cystectomy for bladder cancer: analysis by the number of lymph nodes removed. Urol Oncol. 2011;29:199-204

741. Karadeniz T, Baran C, Topsakal M, Kavukcu E. Importance of the number of retreived lymph nodes during cystectomy. Urol J. 2011;8:197-202

742. Kassouf W, Leibovici D, Munsell MF, Dinney CP, Grossman HB, Kamat AM. Evaluation of the relevance of lymph node density in a contemporary series of patients undergoing radical cystectomy. J Urol. 2006;176:53-7; discussion 57

743. Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. The role of pelvic lymph node dissection as a predictive and prognostic factor in bladder cancer. Eur J Cancer. 2003;39:604-13

744. Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. J Urol. 2003;169:946-50

745. Morgan TM, Barocas DA, Penson DF, Chang SS, Ni S, Clark PE, et al. Lymph node yield at radical cystectomy predicts mortality in node-negative and not node-positive patients. Urology. 2012;80:632-40

746. Park J, Kim S, Jeong IG, Song C, Hong JH, Kim CS, et al. Does the greater number of lymph nodes removed during standard lymph node dissection predict better patient survival following radical cystectomy?. World J Urol. 2011;29:443-9

747. Shirotake S, Kikuchi E, Matsumoto K, Yazawa S, Kosaka T, Miyajima A, et al. Role of pelvic lymph node dissection in lymph node-negative patients with invasive bladder cancer. Jpn J Clin Oncol. 2010;40:247-51

748. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. J Urol. 2003;170:35-41

749. Bensalah K, Roupret M, Xylinas E, Shariat S. The survival benefit of lymph node dissection at the time of removal of kidney, prostate and urothelial carcinomas: what is the evidence?. World J Urol. 2013;31:1369-76

750. Brunocilla E, Pernetti R, Martorana G. The role of pelvic lymph node dissection during radical cystectomy for bladder cancer. Anticancer Res. 2011;31:271-5

751. Hurle R, Naspro R. Pelvic lymphadenectomy during radical cystectomy: a review of the literature. Surg Oncol. 2010;19:208-20

752. Yafi FA, Duclos M, Correa JA, Tanguay S, Aprikian AG, Cury F, et al. Contemporary outcome and management of patients who had an aborted cystectomy due to unresectable bladder cancer. Urol Oncol. 2011;29:309-13

753. Bruins HM, Veskimae E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Eur Urol. 2014;66:1065-77

754. Role of lymphadenectomy in the management of urothelial carcinoma of the bladder and the upper urinary tract. 2012

755. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, El-Baz M, Shokeir A, Nabeeh A, et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. Eur Urol. 2011;60:572-7

756. Brossner C, Pycha A, Toth A, Mian C, Kuber W. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy?. BJU Int. 2004;93:64-6

757. 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;160:2015-9; discussion 2020

758. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. 2011

759. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed?. Cancer. 2006;107:2368-74

760. Stein JP, Penson DF, Cai J, Miranda G, Skinner EC, Dunn MA, et al. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. J Urol. 2007;177:876-81; discussion 881-2

761. Bochner BH, Herr HW, Reuter VE. Impact of separate versus en bloc pelvic lymph node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. J Urol. 2001;166:2295-6

762. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. BJU Int. 2000;85:817-23

763. Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. Urology. 2003;61:105-8. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559278

764. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. Cancer. 2008;112:2401-8

765. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. BJU Int. 2003;92:12-7

766. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. J Urol. 2003;169:943-5. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576818

767. Stein JP, Penson DF, Wu SD, Skinner DG. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. J Urol. 2007;178:756-60

768. Stenzl A, Draxl H, Posch B, Colleselli K, Falk M, Bartsch G. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract?. J Urol. 1995;153:950-5

769. Coloby PJ, Kakizoe T, Tobisu K, Sakamoto M. Urethral involvement in female bladder cancer patients: mapping of 47 consecutive cysto-urethrectomy specimens. J Urol. 1994;152:1438-42

770. Maralani S, Wood DP, Grignon D, Banerjee M, Sakr W, Pontes JE. Incidence of urethral involvement in female bladder cancer: an anatomic pathologic study. Urology. 1997;50:537-41

771. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, et al. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. Urology. 1998;51:951-5

772. Urethral recurrence in women with orthotopic bladder substitutes: A multi-institutional study. 2015

773. Gakis G, Ali-El-Dein B, Babjuk M, Hrbacek J, Macek P, Burkhard FC, et al. Urethral recurrence in women with orthotopic bladder substitutes: A multi-institutional study. Urol Oncol. 2015;33:204.e17-23

774. Jentzmik F, Schrader AJ, de Petriconi R, Hefty R, Mueller J, Doetterl J, et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. World J Urol. 2012;30:733-9

775. Ali-el-Dein B, Abdel-Latif M, Ashamallah A, Abdel-Rahim M, Ghoneim M. Local urethral recurrence after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution in women: a prospective study. J Urol. 2004;171:275-8

776. Chen ME, Pisters LL, Malpica A, Pettaway CA, Dinney CP. Risk of urethral, vaginal and cervical involvement in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a contemporary cystectomy series from M D Anderson Cancer Center. J Urol. 1997;157:2120-3

777. Jentzmik F, Schrader M, de Petriconi R, Hefty R, Doetterl J, Eickhoff A, et al. [Radical cystectomy and ileal neobladder reconstruction in elderly female patients over 70 years old: morbidity, functional and oncological long-term results]. Urologe A. 2012;51:1419-23

778. Levinson AK, Johnson DE, Wishnow KI. Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion. J Urol. 1990;144:73-5

779. Van Poppel H, Sorgeloose T. Radical cystectomy with or without urethrectomy?. Crit Rev Oncol Hematol. 2003;47:141-5

780. Clark PE, Hall MC. Contemporary management of the urethra in patients after radical cystectomy for bladder cancer. Urol Clin North Am. 2005;32:199-206

781. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. 1996

782. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. 2011

783. Hardeman SW, Soloway MS. Urethral recurrence following radical cystectomy. J Urol. 1990;144:666-9. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2388323

784. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. J Urol. 2004;172:937-42

785. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. J Urol. 2005;173:1163-8

786. Urethral recurrence in patients following orthotopic urinary diversion. 2004

787. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy. Eur Urol. 2007;51:152-60

788. Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JJ, Cookson MS. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 2002;167:502-5

789. Huguet J. [Management of the male urethra before and after cystectomy: from the prophylactic urethrectomy to the intraoperative frozen section biopsy of the urethral margin]. Actas Urol Esp. 2011;35:552-8. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715049

790. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Skinner DG. Management of the patient with bladder cancer Urethral recurrence. Urol Clin North Am. 1994;21:645-51

791. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. Eur Urol. 2002;41:124-31

792. Huguet J, Monllau V, Sabate S, Rodriguez-Faba O, Algaba F, Palou J, et al. Diagnosis, risk factors, and outcome of urethral recurrences following radical cystectomy for bladder cancer in 729 male patients. Eur Urol. 2008;53:785-92 discussion 792-3. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629611

793. Ichihara K, Kitamura H, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T. Transurethral prostate biopsy before radical cystectomy remains clinically relevant for decision-making on urethrectomy in patients with bladder cancer. Int J Clin Oncol. 2013;18:75-80

794. Lebret T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. Eur Urol. 1998;33:170-4

795. Osman Y, Mansour A, El-Tabey N, Abdel-Latif M, Mosbah A, Hekal I, et al. Value of routine frozen section analysis of urethral margin in male patients undergoing radical cystectomy in predicting prostatic involvement. Int Urol Nephrol. 2012;44:1721-5

796. Spiess PE, Kassouf W, Brown G, Highshaw R, Wang X, Do KA, et al. Immediate versus staged urethrectomy in patients at high risk of urethral recurrence: is there a benefit to either approach?. Urology. 2006;67:466-71

797. Nelles JL, Konety BR, Saigal C, Pace J, Lai J, Urologic Diseases in America P. Urethrectomy following cystectomy for bladder cancer in men: practice patterns and impact on survival. J Urol. 2008;180:1933-6; discussion 1936-7

798. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. J Urol. 2004;172:1342-7

799. Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. J Urol. 2003;169:961-3

800. Fahmy NM, Mahmud S, Aprikian AG. Delay in the surgical treatment of bladder cancer and survival: systematic review of the literature. Eur Urol. 2006;50:1176-82

801. Lee CT, Madii R, Daignault S, Dunn RL, Zhang Y, Montie JE, et al. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. J Urol. 2006;175:1262-7; discussion 1267

802. Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Lotan Y, Bastian PJ, Lerner SP, et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. BJU Int. 2007;100:1015-20

803. Fahmy N, Kassouf W, Jeyaganth S, Amin M, Mahmud S, Steinberg J, et al. An analysis of preoperative delays prior to radical cystectomy for bladder cancer in Quebec. Can Urol Assoc J. 2008;2:102-8

804. Tracey E, Watt H, Currow D, Young J, Armstrong B. Investigation of poorer bladder cancer survival in women in NSW, Australia: a data linkage study. BJU Int. 2014;113:437-48

805. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol. 2003;169:110-5; discussion 115

806. Significance of the time period between diagnosis of muscle invasion and radical cystectomy with regard to the prognosis of transitional cell carcinoma of the urothelium in the bladder. 2004

807. Chen RC, Shipley WU, Efstathiou JA, Zietman AL. Trimodality bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11:952-60

808. Rodel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. J Clin Oncol. 2006;24:5536-44

809. Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG, Krause FS, Ott OJ, Dunst J, et al. Management of superficial recurrences in an irradiated bladder after combined-modality organ-preserving therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70:1502-6

810. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, Kaufman DS, Young RH, Althausen AF, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. Urology. 2001;58:380-5

811. Mahlknecht PN. Evidenzbericht. 2014

812. Huddart RA, Hall E, Lewis R, Birtle A, Group STM. Life and death of spare (selective bladder preservation against radical excision): reflections on why the spare trial closed. BJU Int. 2010;106:753-5. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707796

813. Asadauskiene J, Aleknavicius E, Pipiriene-Zelviene T, Jankevicius F. The value of clinical prognostic factors for survival in patients with invasive urinary bladder cancer. Medicina (Kaunas). 2010;46:305-14

814. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2013;63:45-57

815. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rodel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur Urol. 2014;66:120-37

816. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, et al. Radiotherapy for bladder cancer. Urology. 2007;69:80-92

817. Expression of TIP60 (tat-interactive protein) and MRE11 (meiotic recombination 11 homolog) predict treatment-specific outcome of localised invasive bladder cancer. 2012

818. Neuropilin-2 and its ligand VEGF-C predict treatment response after transurethral resection and radiochemotherapy in bladder cancer patients. 2015

819. van der Steen-Banasik E, Ploeg M, Witjes JA, van Rey FS, Idema JG, Heijbroek RP, et al. Brachytherapy versus cystectomy in solitary bladder cancer: a case control, multicentre, East-Netherlands study. Radiother Oncol. 2009;93:352-7

820. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Luciani L. Assessment of quality of life after cystectomy or conservative therapy for patients with infiltrating bladder carcinoma A survey by a self-administered questionnaire. Cancer. 1996;78:1089-97

821. Efstathiou S. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. 2012

822. Lagrange JL, Bascoul-Mollevi C, Geoffrois L, Beckendorf V, Ferrero JM, Joly F, et al. Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79:172-8

823. Neuromonitoring in thyroid surgery: prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury. 2004

824. Herman JM, Smith DC, Montie J, Hayman JA, Sullivan MA, Kent E, et al. Prospective quality-of-life assessment in patients receiving concurrent gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy. Urology. 2004;64:69-73. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245938

825. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;25:783-90

826. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. 1996

827. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol. 1998;16:3576-83

828. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. Oncologist. 2000;5:471-6

829. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajsman Z, Zietman AL, Heney NM, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57:665-72. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529770

830. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. Urology. 2009;73:833-7

831. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. 2013;14:863-72

832. Housset M DB. Concomitant fluorouracil (5-fu)–cisplatin (cddp) and bifractionated split course radiation therapy (bscrt) for invasive bladder cancer. 1997;15

833. Danesi DT, Arcangeli G, Cruciani E, Altavista P, Mecozzi A, Saracino B, et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy: long term results. Cancer. 2004;101:2540-8

834. Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, Mohsin R, Zaeem A. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: single-institution experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:e457-62

835. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med. 2012;366:1477-88

836. Arias F, Dominguez MA, Martinez E, Illarramendi JJ, Miquelez S, Pascual I, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma Final report of a single institutional organ-sparing program. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47:373-8

837. Coen JJ, Paly JJ, Niemierko A, Kaufman DS, Heney NM, Spiegel DY, et al. Nomograms predicting response to therapy and outcomes after bladder-preserving trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:311-6

838. Given RW, Parsons JT, McCarley D, Wajsman Z. Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: a five-year follow-up. Urology. 1995;46:499-504; discussion 504-5

839. Oh KS, Soto DE, Smith DC, Montie JE, Lee CT, Sandler HM. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiation therapy as a bladder preservation strategy: long-term results of a phase I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74:511-7

840. Perdona S, Autorino R, Damiano R, De Sio M, Morrica B, Gallo L, et al. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience. Cancer. 2008;112:75-83

841. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kuhn R, Wittekind C, Altendorf-Hofmann A. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;30:261-6

842. Maarouf AM, Khalil S, Salem EA, ElAdl M, Nawar N, Zaiton F. Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer. BJU Int. 2011;107:1605-10

843. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 1996;14:2901-7

844. Challenging treatment decision-making in older urologic cancer patients. 2014

845. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. 2014

846. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Mussari S, Tomio L, Galligioni E. Gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer: Long-term cumulative results of 2 prospective single-institution studies. Cancer. 2011;117:1190-6

847. Choudhury A, Cowan R. Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer. BJU Int. 2011;108:E313

848. Choudhury A, Swindell R, Logue JP, Elliott PA, Livsey JE, Wise M, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol. 2011;29:733-8

849. Wittlinger M, Rodel CM, Weiss C, Krause SF, Kuhn R, Fietkau R, et al. Quadrimodal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. Radiother Oncol. 2009;93:358-63

850. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. J Clin Oncol. 2010;28:4912-8. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956620

851. Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, Graham J, Bessell E, Mason M, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. Radiother Oncol. 2005;75:34-43. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878099

852. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. Radiother Oncol. 1991;21:163-70

853. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, Crommelin MA, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. Radiother Oncol. 1995;36:183-8

854. Gamal El-Deen HS. Initial results of retrospective study: preoperative transurethral excision plus chemotherapy and radiation therapy and trial of bladder preservation. J Egypt Natl Canc Inst. 2007;19:133-46

855. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, Yi QL, Jewett MA, Warde PR, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2007;25:303-9

856. Lin CC, Hsu CH, Cheng JC, Huang CY, Tsai YC, Hsu FM, et al. Induction cisplatin and fluorouracil-based chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75:442-8

857. George L, Bladou F, Bardou VJ, Gravis G, Tallet A, Alzieu C, et al. Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. Urology. 2004;64:488-93

858. Turgeon GA, Souhami L, Cury FL, Faria SL, Duclos M, Sturgeon J, et al. Hypofractionated intensity modulated radiation therapy in combined modality treatment for bladder preservation in elderly patients with invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88:326-31

859. Eswara JR, Efstathiou JA, Heney NM, Paly J, Kaufman DS, McDougal WS, et al. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol. 2012;187:463-8

860. Sapre N, Anderson P, Foroudi F. Management of local recurrences in the irradiated bladder: a systematic review. BJU Int. 2012;110 Suppl 4:51-7

861. Cooke PW, Dunn JA, Latief T, Bathers S, James ND, Wallace DM. Long-term risk of salvage cystectomy after radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2000;38:279-86

862. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, Corvin S, Hennenlotter J, Adam M, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. World J Urol. 2007;25:401-5

863. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. BJU Int. 2005;95:1211-4

864. Large MC, Malik R, Cohn JA, Richards KA, Ganshert C, Kunnavakkum R, et al. Prospective health-related quality of life analysis for patients undergoing radical cystectomy and urinary diversion. Urology. 2014;84:808-13

865. Stein R, Hohenfellner M, Pahernik S, Roth S, Thuroff JW, Rubben H. Urinary diversion--approaches and consequences. Dtsch Arztebl Int. 2012;109:617-22

866. Cody JD, Nabi G, Dublin N, McClinton S, Neal DE, Pickard R, et al. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:Cd003306

867. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit?. 2005

868. Kristjansson A, Bajc M, Wallin L, Willner J, Mansson W. Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion 2 Renal scarring and location of bacteriuria. Br J Urol. 1995;76:546-50

869. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. Eur Urol. 2008;53:834-42; discussion 842-4

870. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol. 2003;169:985-90

871. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. BJU Int. 2014;113:11-23

872. Studer UE, Zingg EJ. Ileal orthotopic bladder substitutes What we have learned from 12 years' experience with 200 patients. Urol Clin North Am. 1997;24:781-93

873. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. Urol Clin North Am. 1999;26:125-47, ix

874. Gerharz EW, Kohl UN, Melekos MD, Bonfig R, Weingartner K, Riedmiller H. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. Eur Urol. 2001;40:625-31

875. Jonsson O, Olofsson G, Lindholm E, Tornqvist H. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. Eur Urol. 2001;40:632-40

876. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H, et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. World J Urol. 2006;24:315-8

877. EAUN. Incontinent Urostomy. 2009

878. EAUN. Incontinent Urostomy. 2010

879. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. Eur Urol. 2011;59:1009-18

880. Studer UE, Hautmann RE, Hohenfellner M, Mills RD, Okada Y, Rowland RG, et al. Indications for continent diversion after cystectomy and factors affecting long-term results. Urol Oncol. 1998;4:172-82

881. Skinner EC, Fairey AS, Groshen S, Daneshmand S, Cai J, Miranda G, et al. Randomized Trial of Studer Pouch versus T-Pouch Orthotopic Ileal Neobladder in Patients with Bladder Cancer. J Urol. 2015;194:433-9

882. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. J Urol. 2001;165:1427-32

883. Gakis G, Abdelhafez MF, Stenzl A. The "I-Pouch": Results of a new ileal neobladder technique. Scand J Urol. 2015;49:400-6

884. Stein JP, Dunn MD, Quek ML, Miranda G, Skinner DG. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. J Urol. 2004;172:584-7

885. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute--lessons to be learned. J Urol. 2006;176:161-6

886. Kristjansson A, Wallin L, Mansson W. Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion 1 Glomerular filtration rate and patency of uretero-intestinal anastomosis. Br J Urol. 1995;76:539-45

887. Studer UE, Danuser H, Thalmann GN, Springer JP, Turner WH. Antireflux nipples or afferent tubular segments in 70 patients with ileal low pressure bladder substitutes: long-term results of a prospective randomized trial. J Urol. 1996;156:1913-7

888. Shaaban AA, Abdel-Latif M, Mosbah A, Gad H, Eraky I, Ali-El-Dein B, et al. A randomized study comparing an antireflux system with a direct ureteric anastomosis in patients with orthotopic ileal neobladders. BJU Int. 2006;97:1057-62

889. Leilinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3 Leilinie Kolorektales Karzinom. Langversion 1.0. 2013

890. Millan M, Tegido M, Biondo S, Garcia-Granero E. Preoperative stoma siting and education by stomatherapists of colorectal cancer patients: a descriptive study in twelve Spanish colorectal surgical units. Colorectal Dis. 2010;12:e88-92

891. Leilinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3 Leilinie Kolorektales Karzinom. Langversion 1.0. 2013

892. Bass EM, Del Pino A, Tan A, Pearl RK, Orsay CP, Abcarian H. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome?. Dis Colon Rectum. 1997;40:440-2

893. Colwell JC, Gray M. Does preoperative teaching and stoma site marking affect surgical outcomes in patients undergoing ostomy surgery?. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2007;34:492-6

894. Chaudhri S, Brown L, Hassan I, Horgan AF. Preoperative intensive, community-based vs traditional stoma education: a randomized, controlled trial. Dis Colon Rectum. 2005;48:504-9

895. Schwenk. Moderne perioperative Behandlung. Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms. 2015

896. Glatzle J. LI. Stomaanlage und Stomatherapie. Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms. 2015

897. G. G. Handlungsanweisung "präoperative Markierung". 2012;2015

898. Patientenedukation, in Pflege von Menschen mit chronischen Wunden - Lehrbuch für Pflegende und Wundexperten. 2010

899. Droste W&G. Sektorenübergreifender Leitfaden Stomatherapie für Krankenhäuser, die ambulante Homecare-Versorgung und Rehabilitationskliniken. 2010

900. Fünftes Buch Sozialgesetzgebung. 2015

901. Nazmy M, Yuh B, Kawachi M, Lau CS, Linehan J, Ruel NH, et al. Early and late complications of robot-assisted radical cystectomy: a standardized analysis by urinary diversion type. J Urol. 2014;191:681-7

902. Torrey RR, Chan KG, Yip W, Josephson DY, Lau CS, Ruel NH, et al. Functional outcomes and complications in patients with bladder cancer undergoing robotic-assisted radical cystectomy with extracorporeal Indiana pouch continent cutaneous urinary diversion. Urology. 2012;79:1073-8

903. Pruthi RS, Nix J, McRackan D, Hickerson A, Nielsen ME, Raynor M, et al. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. Eur Urol. 2010;57:1013-21

904. Haber GP, Campbell SC, Colombo JR, Fergany AF, Aron M, Kaouk J, et al. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: "pure laparoscopic" and "open-assisted laparoscopic" approaches. Urology. 2007;70:910-5. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068447

905. Guru K, Seixas-Mikelus SA, Hussain A, Blumenfeld AJ, Nyquist J, Chandrasekhar R, et al. Robot-assisted intracorporeal ileal conduit: Marionette technique and initial experience at Roswell Park Cancer Institute. Urology. 2010;76:866-71

906. Azzouni FS, Din R, Rehman S, Khan A, Shi Y, Stegemann A, et al. The first 100 consecutive, robot-assisted, intracorporeal ileal conduits: evolution of technique and 90-day outcomes. Eur Urol. 2013;63:637-43

907. Schumacher MC, Jonsson MN, Hosseini A, Nyberg T, Poulakis V, Pardalidis NP, et al. Surgery-related complications of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. Urology. 2011;77:871-6

908. Jonsson MN, Adding LC, Hosseini A, Schumacher MC, Volz D, Nilsson A, et al. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2011;60:1066-73

909. Tyritzis SI, Hosseini A, Collins J, Nyberg T, Jonsson MN, Laurin O, et al. Oncologic, functional, and complications outcomes of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder diversion. Eur Urol. 2013;64:734-41

910. Ahmed K, Khan SA, Hayn MH, Agarwal PK, Badani KK, Balbay MD, et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. Eur Urol. 2014;65:340-7

911. Aboumohamed AA, Raza SJ, Al-Daghmin A, Tallman C, Creighton T, Crossley H, et al. Health-related quality of life outcomes after robot-assisted and open radical cystectomy using a validated bladder-specific instrument: a multi-institutional study. Urology. 2014;83:1300-8

912. Specchia M, Frisicale E, Carini E, Di Pilla A, Cappa D, Barbara A, et al. The impact of tumor board on cancer care: evidence from an umbrella review. BMC Health Serv Res. 2020;20(1):73. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32005232/

913. Takata R, Katagiri T, Kanehira M, Tsunoda T, Shuin T, Miki T, et al. Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancers through genome-wide gene expression profiling. Clin Cancer Res. 2005;11:2625-36

914. Pinho MB, Costas F, Sellos J, Dienstmann R, Andrade PB, Herchenhorn D, et al. XAF1 mRNA expression improves progression-free and overall survival for patients with advanced bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Urol Oncol. 2009;27:382-90

915. Font A, Taron M, Gago JL, Costa C, Sanchez JJ, Carrato C, et al. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. Ann Oncol. 2011;22:139-44

916. Sun JM, Sung JY, Park SH, Kwon GY, Jeong BC, Seo SI, et al. ERCC1 as a biomarker for bladder cancer patients likely to benefit from adjuvant chemotherapy. BMC Cancer. 2012;12:187

917. Takata R, Katagiri T, Kanehira M, Shuin T, Miki T, Namiki M, et al. Validation study of the prediction system for clinical response of M-VAC neoadjuvant chemotherapy. Cancer Sci. 2007;98:113-7

918. Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, Bertz S, Danenberg KD, Danenberg PV, et al. MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. Neoplasia. 2010;12:628-36. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689757

919. Laukhtina E, Pradere B, Mori K, Schuettfort V, Quhal F, Mostafaei H, et al. Catalog of prognostic tissue-based biomarkers in patients treated with neoadjuvant systemic therapy for urothelial carcinoma of the bladder: a systematic review. Urol Oncol. 2021;39(3):180-190. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423937/

920. de Kruijff I, Beije N, Martens J, de Wit R, Boormans J, Sleijfer S. Liquid Biopsies to Select Patients for Perioperative Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol Oncol. 2021;4(2):204-214. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32059957/

921. Bajorin D, Witjes J, Gschwend J, Schenker M, Valderrama B, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(22):2102-2114. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077643/

922. Bellmunt J, Gonzalez-Larriba JL, Prior C, Maroto P, Carles J, Castellano D, et al. Phase II study of sunitinib as first-line treatment of urothelial cancer patients ineligible to receive cisplatin-based chemotherapy: baseline interleukin-8 and tumor contrast enhancement as potential predictive factors of activity. Ann Oncol. 2011;22:2646-53

923. Powles T, Assaf Z, Davarpanah N, Banchereau R, Szabados B, Yuen K, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. Nature. 2021;595(7867):432-437. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135506/

924. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer, EAU Annual Congress 2021. 2021

925. Wang Y, Song Y, Qin C, Zhang C, Du Y, Xu T. Three versus four cycles of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2023;55(2):2281654. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37963224/

926. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2024;25(2):255-264. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38142702/

927. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. J Clin Oncol. 2022;40(18):2013-2022. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35254888/

928. Flaig T, Tangen C, Daneshmand S, Alva A, Lerner S, Lucia M, et al. A Randomized Phase II Study of Coexpression Extrapolation (COXEN) with Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer (SWOG S1314; NCT02177695). Clin Cancer Res. 2021;27(9):2435-2441. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568346/

929. Liu T, Jiang G. A systematic review and meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer between ddMVAC and GC regimen. Urol Oncol. 2022;40(5):195.e19-195.e25. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34949512/

930. Leilinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom. Langversion 1.0. 2016

931. Mahlknecht PN. Subgruppeneffekte der Wirksamkeit und Sicherheit von organerhaltenden, adjuvanten und neoadjuvanten Therapien des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase - Systematische Übersichtsarbeit und Subgruppenanalyse. 2014

932. Cortesi E. Italian Randomised Trial of Neoadjuvant MVEC in Locally Advanced Bladder Cancer. unpublished

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

934. Martinez-Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. J Urol. 1995;153:964-73

935. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. J Urol. 1996;155:1903-6

936. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. J Urol. 1999;161:1494-7

937. Bassi PP. Neoadjuvant MVAC chemotherapy of invasive bladder cancer: results of a multicentre phase III trial. Journal of Urology. 1999;161(264a)

938. Grossman H, Natale R, Tangen C, Speights V, Vogelzang N, Trump D, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003;349(9):859-66. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944571/

939. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol. 2011;29:2171-7

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

941. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. Scand J Urol Nephrol. 2002;36:419-25

942. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y, et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. Ann Oncol. 2014;25:1192-8

943. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial International collaboration of trialists. Lancet. 1999;354:533-40

944. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/

945. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarneri D, Scarpati D, Venturini M, et al. Alternating chemoradiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;33(1):173-8. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7642415/

946. Abol-Enein H ea. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer A controlled prospective randomized study. Br J Urol. 1997;79:174

947. 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(3):355-62. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8290916/

948. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003;361(9373):1927-34. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12801735/

949. Winquist E, Kirchner T, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol. 2004;171(2 Pt 1):561-9. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713760/

950. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol. 2005;48(2):202-5; discussion 205-6. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939524/

951. Yin M, Joshi M, Meijer R, Glantz M, Holder S, Harvey H, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. Oncologist. 2016;21(6):708-15. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053504/

952. Choueiri T, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman L, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. J Clin Oncol. 2014;32(18):1889-94. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821883/

953. Plimack E, Hoffman-Censits J, Viterbo R, Trabulsi E, Ross E, Greenberg R, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. J Clin Oncol. 2014;32(18):1895-901. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821881/

954. Hussain S, Lester J, Jackson R, Gornall M, Qureshi M, Elliott A, et al. Addition of nintedanib or placebo to neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in locally advanced muscle-invasive bladder cancer (NEOBLADE): a double-blind, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(5):650-658. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35421369/

955. Ghoneim M, el-Mekresh M, el-Baz M, el-Attar I, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol. 1997;158(2):393-9. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224310/

956. Galsky M, Pal S, Chowdhury S, Harshman L, Crabb S, Wong Y, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer. 2015;121(15):2586-93. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25872978/

957. Yuh B, Ruel N, Wilson T, Vogelzang N, Pal S. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol. 2013;189(5):1682-6. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123547/

958. Lee F, Harris W, Cheng H, Shenoi J, Zhao S, Wang J, et al. Pathologic Response Rates of Gemcitabine/Cisplatin versus Methotrexate/Vinblastine/Adriamycin/Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Urothelial Bladder Cancer. Adv Urol. 2013;2013:317190. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382958/

959. Dash A, Pettus J, Herr H, Bochner B, Dalbagni G, Donat S, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. Cancer. 2008;113(9):2471-7. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823036/

960. Peyton C, Tang D, Reich R, Azizi M, Chipollini J, Pow-Sang J, et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. JAMA Oncol. 2018;4(11):1535-1542. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178038/

961. Osterman C, Babu D, Geynisman D, Lewis B, Somer R, Balar A, et al. Efficacy of Split Schedule Versus Conventional Schedule Neoadjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. Oncologist. 2019;24(5):688-690. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728277/

962. D'Andrea D, Shariat S, Soria F, Mari A, Mertens L, Di Trapani E, et al. The Impact of Primary Versus Secondary Muscle-invasive Bladder Cancer at Diagnosis on the Response to Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol Open Sci. 2022;41:74-80. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35813257/

963. Aydh A, Sari Motlagh R, Alamri A, Yanagisawa T, Ayed A, Rajwa P, et al. Comparison between different neoadjuvant chemotherapy regimens and local therapy alone for bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of oncologic outcomes. World J Urol. 2023;41(8):2185-2194. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37347252/

964. Wu T, Wu Y, Chen S, Wu J, Zhu W, Liu H, et al. Curative Effect and Survival Assessment Comparing Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021;11:678896. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34900663/

965. Flaig T, Tangen C, Daneshmand S, Alva A, Lucia M, McConkey D, et al. Long-term Outcomes from a Phase 2 Study of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer (SWOG S1314; NCT02177695). Eur Urol. 2023;84(3):341-347. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414705/

966. van Valkenhoef G, Lu G, de Brock B, Hillege H, Ades A, Welton N. Automating network meta-analysis. Res Synth Methods. 2012;3(4):285-99. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053422/

967. Leilinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom. Langversion 2.0. 2020

968. Zargar-Shoshtari K, Kongnyuy M, Sharma P, Fishman M, Gilbert S, Poch M, et al. Clinical role of additional adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced urothelial carcinoma following neoadjuvant chemotherapy and cystectomy. World J Urol. 2016;34(11):1567-1573. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27072536/

969. Seisen T, Jamzadeh A, Leow J, Rouprêt M, Cole A, Lipsitz S, et al. Adjuvant Chemotherapy vs Observation for Patients With Adverse Pathologic Features at Radical Cystectomy Previously Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. JAMA Oncol. 2018;4(2):225-229. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28837718/

970. Krajewski W, Nowak Ł, Moschini M, Poletajew S, Chorbińska J, Necchi A, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients with Advanced Residual Disease at Radical Cystectomy following Neoadjuvant Chemotherapy: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021;10(4): URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567656/

971. Cai Z, Jin H, Chen J, Hu J, Li H, Yi Z, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy: a systematic

review and pooled analysis. Transl Androl Urol. 2021;10(1):283-291. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532317/

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

973. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Rossmann M, Gertenbach U, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. J Urol. 1995;153(1):47-52. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966789/

974. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol. 1994;152:81-4

975. Skinner D, Daniels J, Russell C, Lieskovsky G, Boyd S, Krailo M, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. Semin Urol. 1990;8(4):279-84. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2284533/

976. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol. 2012;23:695-700

977. Paz-Ares LS. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. J Clin Oncol 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA4518). 2010

978. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, Stein JP, Shi SR, Raghavan D, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. J Clin Oncol. 2011;29:3443-9

979. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16:76-86

980. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol. 2005;48(2):189-199; discussion 199-201. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939530/

981. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol. 2014;66:42-54

982. Svatek R, Shariat S, Lasky R, Skinner E, Novara G, Lerner S, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res. 2010;16(17):4461-7. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651056/

983. Galsky M, Stensland K, Moshier E, Sfakianos J, McBride R, Tsao C, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(8):825-32. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786930/

984. Zamboni S, Afferi L, Soria F, Aziz A, Abufaraj M, Poyet C, et al. Adjuvant chemotherapy is ineffective in patients with bladder cancer and variant histology treated with radical cystectomy with curative intent. World J Urol. 2021;39(6):1947-1953. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712850/

985. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb S, Van Der Heijden M, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. Nat Med. 2019;25(11):1706-1714. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31686036/

986. Szabados B, Rodriguez-Vida A, Durán I, Crabb S, Van Der Heijden M, Pous A, et al. Toxicity and Surgical Complication Rates of Neoadjuvant Atezolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: Updated Safety Results from the ABACUS Trial. Eur Urol Oncol. 2021;4(3):456-463. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33612455/

987. Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Lucianò R, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol. 2018;36(34):3353-3360. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343614/

988. Necchi A, Raggi D, Gallina A, Madison R, Colecchia M, Lucianò R, et al. Updated Results of PURE-01 with Preliminary Activity of Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Carcinoma with Variant Histologies. Eur Urol. 2020;77(4):439-446. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708296/

989. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014;515:558-62. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428503

990. van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, Hendricksen K, Smit L, de Feijter J, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. Nat Med. 2020;26(12):1839-1844. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046870/

991. van Dorp J, Pipinikas C, Suelmann B, Mehra N, van Dijk N, Marsico G, et al. High- or low-dose preoperative ipilimumab plus nivolumab in stage III urothelial cancer: the phase 1B NABUCCO trial. Nat Med. 2023;29(3):588-592. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36732628/

992. Rose T, Harrison M, Deal A, Ramalingam S, Whang Y, Brower B, et al. Phase II Study of Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. J Clin Oncol. 2021;39(28):3140-3148. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428076/

993. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend J, Albers P, Oudard S, Castellano D, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(4):525-537. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721560/

994. Zaghloul M, Christodouleas J, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled H, et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. JAMA Surg. 2018;153(1):e174591. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29188298/

995. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz P, Seebacher V, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Urol Oncol. 2019;37(10):659-671. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255542/

996. Slack N, Bross I, Prout G. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. J Surg Oncol. 1977;9(4):393-405. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/330958/

997. Smith J, Crawford E, Paradelo J, Blumenstein B, Herschman B, Grossman H, et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus

radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. J Urol. 1997;157(3):805-7; discussion 807-8. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072571/

998. Ghoneim M, Ashamallah A, Awaad H, Whitmore W. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. J Urol. 1985;134(2):266-8. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3894693/

999. Anderström C, Johansson S, Nilsson S, Unsgaard B, Wahlqvist L. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. Eur Urol. 1983;9(3):142-7. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6861819/

1000. Blackard C, Byar D. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. J Urol. 1972;108(6):875-8. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5082739/

1001. El-Monim HA, El-Baradie MM, Younis A, Ragab Y, Labib A, El-Attar I. A prospective randomized trial for postoperative vs preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2013;31:359-65

1002. Huncharek M, Muscat J, Geschwind J. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. Anticancer Res. 1998;18(3B):1931-4. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9677446/

1003. Hermans T, Voskuilen C, Deelen M, Mertens L, Horenblas S, Meijer R, et al. Superior efficacy of neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in cT3-4aN0M0 compared to cT2N0M0 bladder cancer. Int J Cancer. 2019;144(6):1453-1459. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30155893/

1004. Bateni Z, Pearce S, Zainfeld D, Ballas L, Djaladat H, Schuckman A, et al. National Practice Patterns and Overall Survival After Adjuvant Radiotherapy Following Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer in the USA, 2004-2013. Eur Urol Oncol. 2020;3(3):343-350. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31317867/

1005. Fischer-Valuck B, Michalski J, Mitra N, Christodouleas J, DeWees T, Kim E, et al. Effectiveness of postoperative radiotherapy after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. Cancer Med. 2019;8(8):3698-3709. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119885/

1006. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol. 2012;30:1107-13

1007. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol. 1999;17:3173-81

1008. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. 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;10:1066-73

1009. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol. 2000;18:3068-77

1010. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor

versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no 30924. J Clin Oncol. 2001;19:2638-46

1011. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii40-8

1012. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer. 2002;95:751-7

1013. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012;30:191-9

1014. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009;27:4454-61

1015. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Ann Oncol. 2013;24:1466-72

1016. Sonpavde G, Pond GR, Fougeray R, Choueiri TK, Qu AQ, Vaughn DJ, et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. Eur Urol. 2013;63:717-23

1017. Niegisch G, Fimmers R, Siener R, Park SI, Albers P. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). Eur Urol. 2011;60:1087-96

1018. Pond GR, Bellmunt J, Fougeray R, Choueiri TK, Qu AQ, Niegisch G, et al. Impact of response to prior chemotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma receiving second-line therapy: implications for trial design. Clin Genitourin Cancer. 2013;11:495-500

1019. Pond GR, Bellmunt J, Rosenberg JE, Bajorin DF, Regazzi AM, Choueiri TK, et al. Impact of the number of prior lines of therapy and prior perioperative chemotherapy in patients receiving salvage therapy for advanced urothelial carcinoma: implications for trial design. Clin Genitourin Cancer. 2015;13:71-9

1020. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, Sengupta S, Bertrand D, Weerasinghe A, et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. Cell. 2018;173:371-385 e18. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625053

1021. Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, Clark PE, Svatek RS, Hegarty N, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. Eur Urol. 2013;63:4-15

1022. Li S, Wu J, Chen Y, Tang W, Peng Q, Deng Y, et al. ERCC1 expression levels predict the outcome of platinum-based chemotherapies in advanced bladder cancer: a meta-analysis. Anticancer Drugs. 2014;25:106-14

1023. Nordentoft I, Dyrskjot L, Bodker JS, Wild PJ, Hartmann A, Bertz S, et al. Increased expression of transcription factor TFAP2alpha correlates with chemosensitivity in advanced bladder cancer. BMC Cancer. 2011;11:135

1024. Matsumura N, Nakamura Y, Kohjimoto Y, Inagaki T, Nanpo Y, Yasuoka H, et al. The prognostic significance of human equilibrative nucleoside transporter 1 expression in patients with metastatic bladder cancer treated with gemcitabine-cisplatin-based combination chemotherapy. BJU Int. 2011;108:E110-6

1025. Nickerson ML, Dancik GM, Im KM, Edwards MG, Turan S, Brown J, et al. Concurrent alterations in TERT, KDM6A, and the BRCA pathway in bladder cancer. Clin Cancer Res. 2014;20:4935-48

1026. Groenendijk FH, de Jong J, Fransen van de Putte EE, Michaut M, Schlicker A, Peters D, et al. ERBB2 Mutations Characterize a Subgroup of Muscle-invasive Bladder Cancers with Excellent Response to Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol. 2015

1027. Ross JS, Wang K, Al-Rohil RN, Nazeer T, Sheehan CE, Otto GA, et al. Advanced urothelial carcinoma: next-generation sequencing reveals diverse genomic alterations and targets of therapy. Mod Pathol. 2014;27:271-80

1028. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, Al-Ahmadie H, Scott SN, Janakiraman M, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. Science. 2012;338:221

1029. Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D, George B, Goebell PJ, Stein JP, et al. Combined effects of p53, p21, and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:1007-13

1030. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cell. 2017;171:540-556 e25. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988769

1031. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18:312-322. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131785

1032. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387:1909-20. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952546

1033. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017;389:67-76. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400

1034. Powles T, Duran I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2018;391:748-757. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948

1035. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18:1483-1492. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967485

1036. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017;376:1015-1026. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212060

1037. K. Schwamborn RK. Comparability-of-programmed-death-ligand-1-PD-L1-expression-on-tumor infiltrating-immune-cells-IC-and-tumor-cells-TC-in-advanced-urothelial-bladder-cancer-UBC-

using-clinically-relevant-immunohistochemistry-IHC assays. Annals of Oncology. 2017;28:v403-v427

1038. FDA. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. Internet Link. 2017; URL: https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm560167.htm

1039. Hartmann A, Zanardo L, Bocker-Edmonston T, Blaszyk H, Dietmaier W, Stoehr R, et al. Frequent microsatellite instability in sporadic tumors of the upper urinary tract. Cancer Res. 2002;62:6796-802. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460887

1040. Mead GM, Russell M, Clark P, Harland SJ, Harper PG, Cowan R, et al. 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 a Medical Research Council study MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. Br J Cancer. 1998;78:1067-75

1041. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer. 1989;64:2448-58

1042. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer. 2006;42:50-4

1043. Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, Aravantinos G, Psyrri A, et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). Ann Oncol. 2013;24:1011-7

1044. Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, Conte PF, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. Ann Oncol. 2006;17 Suppl 5:v118-22

1045. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2004;22:220-8

1046. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2012;23:406-10

1047. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2011;29:2432-8

1048. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer. 2006;107:506-13

1049. Hussain SA, Palmer DH, Lloyd B, Collins SI, Barton D, Ansari J, et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Oncol Lett. 2012;3:855-859

1050. Hussain SA, Stocken DD, Riley P, Palmer DH, Peake DR, Geh JI, et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. Br J Cancer. 2004;91:844-9

1051. Lippe P, Tummarello D, Monterubbianesi MC, Silva RR, Giuliodori L, Mari D, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. Ann Oncol. 1999;10:217-21

1052. Berardi R, Porfiri E, Scartozzi M, Lippe P, Silva RR, Nacciarriti D, et al. Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer A pase II study with weekly cisplatin and gemcitabine. Oncology. 2003;65:198-203

1053. Balar AV, Apolo AB, Ostrovnaya I, Mironov S, Iasonos A, Trout A, et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab in patients with advanced unresectable or metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol. 2013;31:724-30

1054. Culine S, Flechon A, Guillot A, Le Moulec S, Pouessel D, Rolland F, et al. Gemcitabine or gemcitabine plus oxaliplatin in the first-line treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium unfit for cisplatin-based chemotherapy: a randomized phase 2 study of the French Genitourinary Tumor Group (GETUG V01). Eur Urol. 2011;60:1251-7

1055. Bamias A, Efstathiou E, Moulopoulos LA, Gika D, Hamilos G, Zorzou MP, et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. Ann Oncol. 2005;16:307-13

1056. Bamias A, Moulopoulos LA, Koutras A, Aravantinos G, Fountzilas G, Pectasides D, et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Cancer. 2006;106:297-303

1057. Bhattacharyya M, Powles T, Mutsvangwa K, Wilson P, Oliver T, Shamash J. A phase II study of mitomycin, fluorouracil, folinic acid, and irinotecan (MFI) for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Oncol. 2013;31:878-82

1058. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. Oncology. 2000;59:24-7

1059. Carles J, Esteban E, Climent M, Font A, Gonzalez-Larriba JL, Berrocal A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination: a multicenter phase II trial in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. Ann Oncol. 2007;18:1359-62

1060. Castagneto B, Zai S, Marenco D, Bertetto O, Repetto L, Scaltriti L, et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. Oncology. 2004;67:27-32

1061. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. Cancer. 2004;100:1639-45

1062. Dreicer R, Li H, Cooney MM, Wilding G, Roth BJ, Eastern Cooperative Oncology G. Phase 2 trial of pemetrexed disodium and gemcitabine in advanced urothelial cancer (E4802): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer. 2008;112:2671-5

1063. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, Scattergood J, Boyle MG, Bajorin DF. Phase II trial of dose-dense doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced urothelial carcinoma and impaired renal function. Cancer. 2007;109:549-55

1064. Hainsworth JD, Meluch AA, Litchy S, Schnell FM, Bearden JD, Yost K, et al. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Cancer. 2005;103:2298-303. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856431

1065. Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, Dunn RL, Vaishampayan U, Lara PN, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. J Clin Oncol. 2007;25:2218-24

1066. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. J Clin Oncol. 2001;19:2527-33

1067. Lara PN, Meyers FJ, Law LY, Dawson NA, Houston J, Lauder I, et al. Platinum-free combination chemotherapy in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. Cancer. 2004;100:82-8

1068. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch MJ, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005;23:1185-91

1069. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. Urology. 2004;64:479-84

1070. Neri B, Vannini L, Giordano C, Grifoni R, Pantaleo P, Baldazzi V, et al. Gemcitabine plus docetaxel as first-line biweekly therapy in locally advanced and/or metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. Anticancer Drugs. 2007;18:1207-11

1071. Dumez H, Martens M, Selleslach J, Guetens G, De Boeck G, Aerts R, et al. Docetaxel and gemcitabine combination therapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a phase II and pharmacologic study. Anticancer Drugs. 2007;18:211-8

1072. Sridhar SS, Winquist E, Eisen A, Hotte SJ, McWhirter E, Tannock IF, et al. A phase II trial of sorafenib in first-line metastatic urothelial cancer: a study of the PMH Phase II Consortium. Invest New Drugs. 2011;29:1045-9

1073. Theodore C, Bidault F, Bouvet-Forteau N, Abdelatif M, Fizazi K, di Palma M, et al. A phase II monocentric study of oxaliplatin in combination with gemcitabine (GEMOX) in patients with advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract. Ann Oncol. 2006;17:990-4

1074. Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, Dimitrakopoulos A, Kopterides P, Bougas D, et al. Methotrexate-paclitaxel-epirubicin-carboplatin (M-TEC) combination chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: an open label phase II study. J Chemother. 2005;17:441-8

1075. Tsuruta H, Inoue T, Narita S, Horikawa Y, Saito M, Obara T, et al. Combination therapy consisting of gemcitabine, carboplatin, and docetaxel as an active treatment for advanced urothelial carcinoma. Int J Clin Oncol. 2011;16:533-8

1076. von der Maase H, Lehmann J, Gravis G, Joensuu H, Geertsen PF, Gough J, et al. A phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. Ann Oncol. 2006;17:1533-8

1077. Xu N, Zhang XC, Xiong JP, Fang WJ, Yu LF, Qian J, et al. A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. BMC Cancer. 2007;7:98

1078. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2009;27:5634-9

1079. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. 2006

1080. Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Rothaermel J, Reuther A, Ulchaker J, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. Urology. 2004;63:1138-42

1081. Hussain RA, Habib OS. Incidence of cancer in Basrah: results of a household survey. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16:163-7

1082. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol. 2007;52:134-41

1083. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. Eur J Cancer. 2001;37:2212-5

1084. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, Barbanti G, De Capua B, De Lauretis A, et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients A randomized phase II study. Cancer. 1996;77:344-51

1085. Bellmunt J, Albiol S. Chemotherapy for metastatic or unresectable bladder cancer. Semin Oncol. 2007;34:135-44

1086. De Santis M, Wiechno PJ, Bellmunt J, Lucas C, Su WC, Albiges L, et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). Ann Oncol. 2016;27:449-54. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673352

1087. Bamias A, Lainakis G, Kastritis E, Antoniou N, Alivizatos G, Koureas A, et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. Oncology. 2007;73:290-7

1088. Vaughn DJ, Manola J, Dreicer R, See W, Levitt R, Wilding G. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer. 2002;95:1022-7

1089. Calabro F, Lorusso V, Rosati G, Manzione L, Frassineti L, Sava T, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. Cancer. 2009;115:2652-9

1090. Ricci S, Galli L, Chioni A, Iannopollo M, Antonuzzo A, Francesca F, et al. Gemcitabine plus epirubicin in patients with advanced urothelial carcinoma who are not eligible for platinum-based regimens. Cancer. 2002;95:1444-50

1091. Eroglu Z, Fruehauf JP. A phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;72:263-7

1092. Necchi A. ML. Impact of number of cycles of platinum-based first-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma,. European Urology Supplements. 2018;17:Pages e131-e132

1093. EMA. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. 2018; URL:

1094. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331:1565-70. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21436444

1095. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. Nat Immunol. 2005;6:345-52. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15785760

1096. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2005;54:307-14. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599732

1097. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. Nat Immunol. 2002;3:611-8. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12087419

1098. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363:711-23. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525992

1099. Ruof J, Flückiger O, Andre N. Early Benefit Assessments in Oncology in Germany: How Can a Clinically Relevant Endpoint Not Be Relevant to Patients?. Drugs in R&D. 2015;15

1100. Staab TR, Dintsios C, Graf von der Schulenburg J, Ruof J. Recommendations In Clinical Guidelines, 'No Benefit' Ratings, And Opt-Out Decisions In Germany Since The Introduction Of The Amnog Law In 2011: How Do The Pieces Fit Together?. Value in Health. 2016;19:A466-A467

1101. FDA. FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. 2018; URL: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm

1102. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Front Pharmacol. 2017;8:49. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28228726

1103. Postow MA SR. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. N Engl J Med. 2018

1104. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017;5:95. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162153

1105. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018;36:1714-1768. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442540

1106. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2018;378:158-168. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29320654

1107. Albers P, Park SI, Niegisch G, Fechner G, Steiner U, Lehmann J, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. Ann Oncol. 2011;22:288-94

1108. Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyanaga N, Taniai H, et al. Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after Cisplatin-containing therapy: a Japanese experience. Jpn J Clin Oncol. 2007;37:201-6

1109. Joly F, Houede N, Noal S, Chevreau C, Priou F, Chinet-Charrot P, et al. Do patients with advanced urothelial carcinoma benefit from weekly paclitaxel chemotherapy? A GETUG phase II study. Clin Genitourin Cancer. 2009;7:E28-33

1110. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. J Clin Oncol. 2016;34:3119-25. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269937

1111. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17:1590-1598. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733243

1112. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014;515:558-62. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428503

1113. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2017;18:212-220. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081914

1114. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2018;19:51-64. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217288

1115. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol. 2017;3:e172411. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817753

1116. Bellmunt J, Kerst JM, Vazquez F, Morales-Barrera R, Grande E, Medina A, et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). Ann Oncol. 2017;28:1517-1522. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419193

1117. Bambury RM, Benjamin DJ, Chaim JL, Zabor EC, Sullivan J, Garcia-Grossman IR, et al. The safety and efficacy of single-agent pemetrexed in platinum-resistant advanced urothelial carcinoma: a large single-institution experience. Oncologist. 2015;20:508-15

1118. Sonpavde G, Pond GR, Choueiri TK, Mullane S, Niegisch G, Albers P, et al. Single-agent Taxane Versus Taxane-containing Combination Chemotherapy as Salvage Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2016;69:634-641. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26264159

1119. Thomas Powles SAH. PLUTO: A randomised phase II study of pazopanib versus paclitaxel in relapsed urothelial tumours. Journal of Clinical Oncology. 2016;34:2_suppl:430-430

1120. Jones RJ, Hussain SA, Protheroe AS, Birtle A, Chakraborti P, Huddart RA, et al. Randomized Phase II Study Investigating Pazopanib Versus Weekly Paclitaxel in Relapsed or Progressive Urothelial Cancer. J Clin Oncol. 2017;35:1770-1777. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402747

1121. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, Drakaki A, Sternberg CN, Nishiyama H, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic

urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2017;390:2266-2277. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28916371

1122. Bajorin DF, Halabi S, Small E. Arsenic trioxide in recurrent urothelial cancer: a cancer and leukemia group B phase II trial (CALGB 99903). Clin Genitourin Cancer. 2009;7:E66-70

1123. Hoffman-Censits JV. A phase II study of cabazitaxel in patients with urothelial carcinoma who have disease progression following platinum-based chemotherapy. A phase II study of cabazitaxel in patients with urothelial carcinoma who have disease progression following platinum-based chemotherapy. 2014;32

1124. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol. 1997;15:1853-7

1125. Kim YS CM. A phase II trial of weekly docetaxel for second-line treatment of urothelial carcinoma. A phase II trial of weekly docetaxel for second-line treatment of urothelial carcinoma. 2013;31:suppl; abstr e15613

1126. Logothetis CJ, Hossan E, Sella A, Dexeus FH, Amato RJ. Fluorouracil and recombinant human interferon alfa-2a in the treatment of metastatic chemotherapy-refractory urothelial tumors. J Natl Cancer Inst. 1991;83:285-8

1127. Huan SD, Aitken SE, Stewart DJ. A phase II study of 5-fluorouracil and high dose folinic acid in cisplatin-refractory metastatic bladder cancer. Ann Oncol. 1995;6:836-7. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8589024

1128. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassineti GL, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. Eur J Cancer. 1998;34:1208-12

1129. Gebbia V, Testa A, Borsellino N, Mauceri G, Varvara F, Tirrito ML, et al. Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. Clin Ter. 1999;150:11-5

1130. Albers P, Siener R, Hartlein M, Fallahi M, Haeutle D, Perabo FG, et al. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. Onkologie. 2002;25:47-52

1131. Lee JL, Ahn JH, Park SH, Lim HY, Kwon JH, Ahn S, et al. Phase II study of a cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel for patients with advanced urothelial cancer previously treated with gemcitabine and platinum. Invest New Drugs. 2012;30:1984-90

1132. Witte RS, Elson P, Bono B, Knop R, Richardson RR, Dreicer R, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol. 1997;15:589-93

1133. Pronzato P, Vigani A, Pensa F, Vanoli M, Tani F, Vaira F. Second line chemotherapy with ifosfamide as outpatient treatment for advanced bladder cancer. Am J Clin Oncol. 1997;20:519-21

1134. Kim J, Millikan RE, Smith TL, Tu SM, Pagliaro LC, Logothetis CJ. Treating refractory advanced or metastatic urothelial carcinoma with interleukin-2: a phase II study. Urol Oncol. 2003;21:21-6

1135. Beer TM, Goldman B, Nichols CR, Petrylak DP, Agarwal M, Ryan CW, et al. Southwest Oncology Group phase II study of irinotecan in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium that progressed after platinum-based chemotherapy. Clin Genitourin Cancer. 2008;6:36-9

1136. Dreicer R, Li S, Manola J, Haas NB, Roth BJ, Wilding G, et al. Phase 2 trial of epothilone B analog BMS-247550 (ixabepilone) in advanced carcinoma of the urothelium (E3800): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer. 2007;110:759-63

1137. Moore M WEaVE. Phase II study of oxaliplatin in patients with inoperable, locally advanced or metastatic transitional carcinoma of the urothelial tract (TCC) who have recieved prior chemotherapy. Moore M, Winquist E and Vokes E. 2003;suppl; abstr 1638

1138. Winquist E, Vokes E, Moore MJ, Schumm LP, Hoving K, Stadler WM. A Phase II study of oxaliplatin in urothelial cancer. Urol Oncol. 2005;23:150-4

1139. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, Johnson PW, Waxman J. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. Br J Cancer. 1997;75:606-7

1140. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. J Clin Oncol. 2002;20:937-40

1141. Ko YJ, Canil CM, Mukherjee SD, Winquist E, Elser C, Eisen A, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2013;14:769-76

1142. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. J Clin Oncol. 2006;24:3451-7

1143. Galsky MD, Mironov S, Iasonos A, Scattergood J, Boyle MG, Bajorin DF. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. Invest New Drugs. 2007;25:265-70

1144. Khorsand M, Lange J, Feun L, Clendeninn NJ, Collier M, Wilding G. Phase II trial of oral piritrexim in advanced, previously treated transitional cell cancer of bladder. Invest New Drugs. 1997;15:157-63

1145. Roth BJ, Manola J, Dreicer R, Graham D, Wilding G, Eastern Cooperative Oncology G. Piritrexim in advanced, refractory carcinoma of the urothelium (E3896): a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Invest New Drugs. 2002;20:425-9

1146. Lassiter LK, Tummala MK, Hussain MH, Stadler WM, Petrylak DP, Carducci MA. Phase II open-label study of oral piritrexim in patients with advanced carcinoma of the urothelium who have experienced failure with standard chemotherapy. Clin Genitourin Cancer. 2008;6:31-5

1147. Castellano DE, Bellmunt J, Maroto JP, Font-Pous A, Morales-Barrera R, Ghanem I, et al. Phase II clinical trial of PM00104 (Zalypsis((R))) in urothelial carcinoma patients progressing after first-line platinum-based regimen. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;73:857-67

1148. Loriot Y FK. Results of a phase II study of pralatrexate in patients with advanced/metastatic relapsed transitional cell carcinoma of the urinary bladder. J Clin Oncol. 2012;30:suppl; abstr 4574

1149. Dodd PM, McCaffrey JA, Mazumdar M, Icasiano E, Higgins G, Herr H, et al. Phase II trial of pyrazoloacridine as second-line therapy for patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. Invest New Drugs. 2000;18:247-51

1150. Galsky MD, Seng S, Camacho LH, Chiorean EG, Mulkerin D, Hong DS, et al. Retrospective analysis of satraplatin in patients with metastatic urothelial cancer refractory to standard platinum-based chemotherapy. Clin Genitourin Cancer. 2011;9:27-30

1151. Witte RS, Manola J, Burch PA, Kuzel T, Weinshel EL, Loehrer PJ. Topotecan in previously treated advanced urothelial carcinoma: an ECOG phase II trial. Invest New Drugs. 1998;16:191-5

1152. Culine S, Theodore C, De Santis M, Bui B, Demkow T, Lorenz J, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Br J Cancer. 2006;94:1395-401

1153. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. Cancer. 2009;115:4110-7

1154. Hegele A, Goebell P, Matz U, Neuhaus T. Monotherapy with intravenous vinflunine in patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of a platinum-containing regimen: a retrospective analysis of German routine data. Urol Int. 2014;92:174-9. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24334998

1155. Kattan J, Culine S, Theodore C, Droz JP. Second-line M-VAC therapy in patients previously treated with the M-VAC regimen for metastatic urothelial cancer. Ann Oncol. 1993;4:793-4

1156. Han KS, Joung JY, Kim TS, Jeong IG, Seo HK, Chung J, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin combination regimen as salvage chemotherapy for patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma after failure of gemcitabine and cisplatin chemotherapy. Br J Cancer. 2008;98:86-90. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087289

1157. Karadimou A, Lianos E, Pectasides D, Dimopoulos MA, Bamias A. Efficacy of methotrexate/vinblastine/doxorubicin cisplatin combination in gemcitabine-pretreated patients with advanced urothelial cancer: a retrospective analysis. Open Access J Urol. 2010;2:193-9

1158. Edeline J, Loriot Y, Culine S, Massard C, Albiges L, Blesius A, et al. Accelerated MVAC chemotherapy in patients with advanced bladder cancer previously treated with a platinum-gemcitabine regimen. Eur J Cancer. 2012;48:1141-6

1159. Lee JH, Kang SG, Kim ST, Kang SH, Choi IK, Park YJ, et al. Modified MVAC as a Second-Line Treatment for Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma after Failure of Gemcitabine and Cisplatin Treatment. Cancer Res Treat. 2014;46:172-7

1160. Logothetis CJ DPaEJ. A 61% response rate with 5-fluorouracil, interferon-a 2b and cisplatin in metastatic chemotherapy refractory transitional cell carcinoma. Proc Am Assoc Cancer Res. 1992;33:221

1161. De Mulder PH, Theodore C, Sella A, Koriakine O, Sternberg CN, Collette L, et al. Phase II EORTC trial with 5-fluorouracil, cisplatin and interferon-alpha as second-line treatment of advanced transitional cell cancer of the urothelial tract. Ann Oncol. 2000;11:1391-4

1162. Tu SM, Hossan E, Amato R, Kilbourn R, Logothetis CJ. Paclitaxel, cisplatin and methotrexate combination chemotherapy is active in the treatment of refractory urothelial malignancies. J Urol. 1995;154:1719-22

1163. Pagliaro LC, Millikan RE, Tu SM, Williams D, Daliani D, Papandreou CN, et al. Cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide as weekly therapy: a feasibility and phase II study of salvage treatment for advanced transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002;20:2965-70

1164. Kakutani S, Fukuhara H, Taguchi S, Nagata M, Niimi A, Hattori M, et al. Combination of docetaxel, ifosfamide and cisplatin (DIP) as a potential salvage chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2015;45:281-5

1165. Pectasides D, Aravantinos G, Kalofonos H, Kiamouris C, Bafaloukos D, Xiros N, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and ifosfamide as second-line treatment in metastatic urothelial cancer A phase II trial conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol. 2001;12:1417-22

1166. Lin CC, Hsu CH, Huang CY, Keng HY, Tsai YC, Huang KH, et al. Gemcitabine and ifosfamide as a second-line treatment for cisplatin-refractory metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. Anticancer Drugs. 2007;18:487-91

1167. Bellmunt J, Cos J, Cleries R, Perez M, Ribas A, Eres N, et al. Feasibility trial of methotrexate-paclitaxel as a second line therapy in advanced urothelial cancer. Cancer Invest. 2002;20:673-85

1168. Halim A, Abotouk N. Methotrexate-paclitaxel-epirubicin-carboplatin as second-line chemotherapy in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the bladder pretreated with cisplatin-gemcitabine: a phase II study. Asia Pac J Clin Oncol. 2013;9:60-5. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897883

1169. Rozzi A, Salerno M, Bordin F, De Marco F, Di Nicola S, Lanzetta G. Weekly regimen of epirubicin and paclitaxel as second-line chemotherapy in patients with metastatic transitional cell carcinoma of urothelial tract: results of a phase II study. Med Oncol. 2011;28 Suppl 1:S426-32

1170. Sweeney CJ, Williams SD, Finch DE, Bihrle R, Foster RS, Collins M, et al. A Phase II study of paclitaxel and ifosfamide for patients with advanced refractory carcinoma of the urothelium. Cancer. 1999;86:514-8

1171. Kitamura H, Taguchi K, Kunishima Y, Yanase M, Takahashi A, Shigyo M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin as second-line treatment for patients with metastatic urothelial carcinoma: a phase II study of the SUOC group. Cancer Sci. 2011;102:1171-5

1172. Di Lorenzo G, Montesarchio V, Autorino R, Bellelli T, Longo N, Imbimbo C, et al. Phase 1/2 study of intravenous paclitaxel and oral cyclophosphamide in pretreated metastatic urothelial bladder cancer patients. Cancer. 2009;115:517-23

1173. Park JH, Lee JL. Intravenous 3-weekly paclitaxel and metronomic oral cyclophosphamide in patients with advanced urothelial cancer previously treated with gemcitabine and platinum. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;75:247-54

1174. Kaya AO, Coskun U, Ozkan M, Sevinc A, Yilmaz AU, Gumus M, et al. Paclitaxel plus doxorubicin chemotherapy as second-line therapy in patients with advanced urothelial carcinoma pretreated with platinum plus gemcitabine chemotherapy. Onkologie. 2012;35:576-80

1175. Otto T, Bex A, Krege S, Walz PH, Rubben H. Paclitaxel-based second-line therapy for patients with advanced chemotherapy-resistant bladder carcinoma (M1): a clinical Phase II study. Cancer. 1997;80:465-70

1176. Vaishampayan UN, Faulkner JR, Small EJ, Redman BG, Keiser WL, Petrylak DP, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in cisplatin-pretreated advanced transitional cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. Cancer. 2005;104:1627-32

1177. Soga N, Onishi T, Arima K, Sugimura Y. Paclitaxel Carboplatin chemotherapy as a second-line chemotherapy for advanced platinum resistant urothelial cancer in Japanese cases. Int J Urol. 2007;14:828-32

1178. Kouno T, Ando M, Yonemori K, Matsumoto K, Shimizu C, Katsumata N, et al. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. Eur Urol. 2007;52:1115-22

1179. Terakawa T, Miyake H, Yokoyama N, Miyazaki A, Tanaka H, Inoue T, et al. Clinical outcome of paclitaxel and carboplatin as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma resistant to first-line therapy with gemcitabine and cisplatin. Urol Int. 2014;92:180-5

1180. Ito H, Aoki Y, Oyama N, Miwa Y, Akino H, Yokoyama O. [Combination chemotherapy of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy]. Gan To Kagaku Ryoho. 2011;38:481-4

1181. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, O'Rourke T, Ortega G, Steis RG, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. J Clin Oncol. 2001;19:3018-24

1182. Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, Marini L, Schnetzer S, Sella A. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. Cancer. 2001;92:2993-8

1183. Fechner G, Siener R, Reimann M, Kobalz L, Albers P, German Association Of Urologic Oncology Bladder Cancer Study G. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). Int J Clin Pract. 2006;60:27-31

1184. Takahashi T, Higashi S, Nishiyama H, Segawa T, Nakamura E, Kinoshita H, et al. Biweekly paclitaxel and gemcitabine for patients with advanced urothelial cancer ineligible for cisplatin-based regimen. Jpn J Clin Oncol. 2006;36:104-8

1185. Matsumoto K, Irie A, Satoh T, Okazaki M, Iwamura M, Baba S. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy as a second-line treatment for advanced or metastatic urothelial carcinoma. Int J Urol. 2007;14:1000-4; discussion 1004

1186. Kanai K, Kikuchi E, Ohigashi T, Miyajima A, Nakagawa K, Nakashima J, et al. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy. Int J Clin Oncol. 2008;13:510-4

1187. Suyama T, Ueda T, Fukasawa S, Imamura Y, Nakamura K, Miyasaka K, et al. Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2009;39:244-50

1188. Ikeda M, Matsumoto K, Tabata K, Minamida S, Fujita T, Satoh T, et al. Combination of gemcitabine and paclitaxel is a favorable option for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. Jpn J Clin Oncol. 2011;41:1214-20

1189. Di Lorenzo G, Autorino R, Giordano A, Giuliano M, D'Armiento M, Bianco AR, et al. FOLFOX-4 in pre-treated patients with advanced transitional cell carcinoma of the bladder. Jpn J Clin Oncol. 2004;34:747-50

1190. Srinivas S, Harshman LC. A phase II study of docetaxel and oxaliplatin for second-line treatment of urothelial carcinoma. Chemotherapy. 2009;55:321-6

1191. Krege S, Rembrink V, Borgermann C, Otto T, Rubben H. Docetaxel and ifosfamide as second line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase 2 study. J Urol. 2001;165:67-71

1192. Twardowski P, Stadler WM, Frankel P, Lara PN, Ruel C, Chatta G, et al. Phase II study of Aflibercept (VEGF-Trap) in patients with recurrent or metastatic urothelial cancer, a California Cancer Consortium Trial. Urology. 2010;76:923-6

1193. Jones R, Vuky J, Elliott T, Mead G, Arranz JA, Chester J, et al. Phase II study to assess the efficacy, safety and tolerability of the mitotic spindle kinesin inhibitor AZD4877 in patients with recurrent advanced urothelial cancer. Invest New Drugs. 2013;31:1001-7

1194. Sridhar SS SW. Phase II study of bortezomib in advanced or metastatic urothelial cancer A trial of the Princess Margaret Hospital [PMH] Phase II Consortium. J Clin Oncol. 2005;25:suppl; abstr 4677

1195. Gomez-Abuin G, Winquist E, Stadler WM, Pond G, Degendorfer P, Wright J, et al. A phase II study of PS-341 (Bortezomib) in advanced or metastatic urothelial cancer A trial of the Princess Margaret Hospital and University of Chicago phase II consortia. Invest New Drugs. 2007;25:181-5

1196. Rosenberg JE, Halabi S, Sanford BL, Himelstein AL, Atkins JN, Hohl RJ, et al. Phase II study of bortezomib in patients with previously treated advanced urothelial tract transitional cell carcinoma: CALGB 90207. Ann Oncol. 2008;19:946-50

1197. Apolo A PH. A phase II study of cabozantinib in patients (pts) with relapsed or refractory metastatic urothelial carcinoma (mUC). 2014;2014

1198. Milowsky MI DC. Final results of a multicenter, open-label phase II trial of dovitinib (TKI258) in patients with advanced urothelial carcinoma with either mutated or nonmutated FGFR3. 2013;31:suppl 6; abstr 255

1199. Petrylak DP, Tangen CM, Van Veldhuizen PJ, Goodwin JW, Twardowski PW, Atkins JN, et al. Results of the Southwest Oncology Group phase II evaluation (study S0031) of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. BJU Int. 2010;105:317-21

1200. Wulfing C, Machiels JP, Richel DJ, Grimm MO, Treiber U, De Groot MR, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. Cancer. 2009;115:2881-90

1201. Necchi A, Mariani L, Zaffaroni N, Schwartz LH, Giannatempo P, Crippa F, et al. Pazopanib in advanced and platinum-resistant urothelial cancer: an open-label, single group, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13:810-6

1202. Pili R, Qin R, Flynn PJ, Picus J, Millward M, Ho WM, et al. A phase II safety and efficacy study of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor pazopanib in patients with metastatic urothelial cancer. Clin Genitourin Cancer. 2013;11:477-83

1203. Necchi A, Giannatempo P, Mariani L, Fare E, Raggi D, Pennati M, et al. PF-03446962, a fully-human monoclonal antibody against transforming growth-factor beta (TGFbeta) receptor ALK1, in pre-treated patients with urothelial cancer: an open label, single-group, phase 2 trial. Invest New Drugs. 2014;32:555-60

1204. Dumez H, Gallardo E, Culine S, Galceran JC, Schoffski P, Droz JP, et al. Phase II study of biweekly plitidepsin as second-line therapy for advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. Mar Drugs. 2009;7:451-63

1205. Dreicer R, Li H, Stein M, DiPaola R, Eleff M, Roth BJ, et al. Phase 2 trial of sorafenib in patients with advanced urothelial cancer: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer. 2009;115:4090-5

1206. Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, Ishill N, Riches J, Regazzi A, et al. Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol. 2010;28:1373-9

1207. Lerner SP SC. Phase II trial of tamoxifen for progressive advanced urothelial carcinoma following prior chemotherapy. 2012;30:suppl; abstr e15003

1208. Gerullis H, Eimer C, Ecke TH, Georgas E, Freitas C, Kastenholz S, et al. A phase II trial of temsirolimus in second-line metastatic urothelial cancer. Med Oncol. 2012;29:2870-6

1209. Stadler WM, Vaughn DJ, Sonpavde G, Vogelzang NJ, Tagawa ST, Petrylak DP, et al. An open-label, single-arm, phase 2 trial of the Polo-like kinase inhibitor volasertib (BI 6727) in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. Cancer. 2014;120:976-82

1210. Cheung EM QD. Phase II study of vorinostat (Suberoylanilide Hydroxamic Acid, SAHA) in patients with advanced transitional cell urothelial cancer (TCC) after platinum-based therapy -- California Cancer Consortium/University of Pittsburgh NCI/CTEP-sponsored trial. J Clin Oncol. 2008;suppl; abstr 16058

1211. Niegisch G RM. Second-line treatment of advanced urothelial cancer with paclitaxel and RAD001 (everolimus) in a German phase II trial (AUO trial AB 35/09) J Clin Oncol 2012. 2012;2015

1212. Wong YN, Litwin S, Vaughn D, Cohen S, Plimack ER, Lee J, et al. Phase II trial of cetuximab with or without paclitaxel in patients with advanced urothelial tract carcinoma. J Clin Oncol. 2012;30:3545-51

1213. Culine S, Sellam Z, Bouaita L, Assaf E, Delbaldo C, Verlinde-Carvalho M, et al. Combining paclitaxel and lapatinib as second-line treatment for patients with metastatic transitional cell carcinoma: a case series. Anticancer Res. 2012;32:3949-52

1214. Srinivas S NS. Phase II trial of pazopanib and weekly paclitaxel in metastatic urothelial cancer (UC). J Clin Oncol. 2014;32:abstr 299

1215. Theodore C, Geoffrois L, Vermorken JB, Caponigro F, Fiedler W, Chollet P, et al. Multicentre EORTC study 16997: feasibility and phase II trial of farnesyl transferase inhibitor & gemcitabine combination in salvage treatment of advanced urothelial tract cancers. Eur J Cancer. 2005;41:1150-7

1216. Choueiri TK, Ross RW, Jacobus S, Vaishampayan U, Yu EY, Quinn DI, et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol. 2012;30:507-12

1217. Szabados B, van Dijk N, Tang YZ, van der Heijden MS, Wimalasingham A, Gomez de Liano A, et al. Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. Eur Urol. 2018;73:149-152. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28917596

1218. Abe T, Kitamura H, Obara W, Matsumura N, Tsukamoto T, Fujioka T, et al. Outcome of metastasectomy for urothelial carcinoma: a multi-institutional retrospective study in Japan. J Urol. 2014;191:932-6

1219. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Maruyama S, Suzuki S, et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. Eur Urol. 2007;52:1106-13

1220. Lehmann J, Suttmann H, Albers P, Volkmer B, Gschwend JE, Fechner G, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). Eur Urol. 2009;55:1293-9

1221. Otto T, Krege S, Suhr J, Rubben H. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. Urology. 2001;57:55-9

1222. Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, Shen Y, Swanson DA, Logothetis CJ, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M D Anderson experience. J Urol. 2004;171:145-8

1223. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. J Urol. 2001;165:811-4. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475

1224. Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder?. J Urol. 2003;169:2113-7

1225. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367:1187-97

1226. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011;377:813-22

1227. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2014

1228. AWMF. Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen. 2012

1229. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79:965-76

1230. Zaghloul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. Int J Clin Oncol. 2010;15:382-9

1231. Hirsh V, Tchekmedyian N, Rosen L, Zheng M, Hei Y. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. Clin Lung Cancer. 2004;6(3):170-4. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15555218/

1232. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev. 2001;27:165-76

1233. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Leitlinie Supportive Therapie. 2013

1234. Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, Soliman O, el Attar I. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;23:511-7

1235. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:3150-7

1236. Cassinello Espinosa J, Gonzalez Del Alba Baamonde A, Rivera Herrero F, Holgado Martin E, Seom. SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours. Clin Transl Oncol. 2012;14:505-11

1237. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376:1147-54

1238. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008;CD006716

1239. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer. 2000;88:2989-94

1240. Saad F, Chen YM, Gleason DM, Chin J. Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. Clin Genitourin Cancer. 2007;5:390-6

1241. Henry D, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients

with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011;29(9):1125-32. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343556/

1242. Eaton CL, Coleman RE. Pathophysiology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in treatment. Cancer Treat Rev. 2003;29:189-98

1243. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). J Natl Cancer Inst. 2003;95:1300-11

1244. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. Ann N Y Acad Sci. 2011;1218:38-46

1245. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25:1423-36

1246. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. Acta Oncol. 2003;42:620-33

1247. Dennis K, Makhani L, Zeng L, Lam H, Chow E. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials. Radiother Oncol. 2013;106:5-14

1248. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012;24:112-24

1249. Howell D, James J, Hartsell W, Suntharalingam M, Machtay M, Suh J, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. Cancer. 2013;119(4):888-96. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23165743/

1250. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366:643-8

1251. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, Bajrovic A, Karstens JH, Rudat V, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. J Clin Oncol. 2010;28:3597-604

1252. Huisman M, van den Bosch M, Wijlemans J, van Vulpen M, van der Linden Y, Verkooijen H. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(1):8-14. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300568/

1253. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014;15:164-71

1254. D'Angelo G, Sciuto R, Salvatori M, Sperduti I, Mantini G, Maini CL, et al. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2012;56:538-43

1255. Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. Cancer J. 2013;19:71-8

1256. Zertifizierung, Qualitätsmanagement, Checklisten, Formulare, FAQs zur Rehabilitation. 2023; URL: www.bar-frankfurt.de

1257. Müller GB. Rehabilitation Allgemeine Grundlagen. Uroonkologie. 2014;6. Auflage:64-83

1258. Sökeland JR. Harnableitung. Deutsches Ärzteblatt. 1996;93

1259. Urologie DGf. Leitlinie zur Nachsorge von Patienten mit Harnableitung unter Verwendung von Darmsegmenten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie. 2000

1260. Nach:. S3-Leitlinie: Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. 2015;82-85

1261. Dombo OO. Stress-Inkontinenz beim Mann: Anamtomische und funktionelle Besonderheiten. J. Urol Gynaecol. 2004;1:7-12

1262. Dorschner W, Stolzenburg JU, Neuhaus J. [Anatomic principles of urinary incontinence]. Urologe A. 2001;40:223-33

1263. Müller G. Wie effektiv ist die fachspezifische stationäre Anschlussheilbehandlung (AHB) nach Zystektomie mit Anlage einer Ileum Neoblase?. Urologe. 2014;53(Suppl.)

1264. AWMF. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. 2013;2014

1265. Sailer M. Patientenedukation. Pflege von Menschen mit chronischen Wunden - Lehrbuch für Pflegende und Wundexperten. 2010

1266. EAUN. Kontinente Harnableitungen. 2010

1267. Fukushima T, Tsuji T, Sano Y, Miyata C, Kamisako M, Hohri H, et al. Immediate effects of active exercise with compression therapy on lower-limb lymphedema. Support Care Cancer. 2017;25(8):2603-2610. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386788/

1268. Robert Koch Institut uGdeKiDeV. Krebs in Deutschland. 2013;9

1269. ESMO. Rehabilitation Issus during cancer treatment and follow up. 2014;2015

1270. Rehabilitation Bf. Arbeitshilfe für die Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Krebserkrankung. 2013

1271. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 22015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:1012-39

1272. Weis J. Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2011;11:441-6

1273. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. Oncology (Williston Park). 1998;12:369-77

1274. Fischer IK. Psychodiagnostik und neuropsychologische Diagnostik. Fatigue bei Krebserkrankungen. 2015;110-119

1275. Heim MWJ. Somatische und psychosoziale Einflussfaktoren: experimentelle, präklinische u klinische Forschungsdaten. Fatigue bei Krebserkrankungen. 2015;51-68

1276. NCCN. Cancer-Related Fatigue. NCCN guidelines for supportive care. 2013;3.2013

1277. S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen. 2021; URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin

1278. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. 2020

1279. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn D, Lee J, Fong L, Vogelzang N, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol. 2019;30(6):970-976. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050707/

1280. Laukhtina E, Mori K, Mostafaei H, Merseburger A, Nyirady P, Moschini M, et al. Adverse events of the second-line treatment for patients with locally advanced or metastatic urothelial

carcinoma of the bladder: network meta-analysis. Immunotherapy. 2021;13(11):917-929. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34078134/

1281. Rammant E, Decaestecker K, Bultijnck R, Sundahl N, Ost P, Pauwels N, et al. A systematic review of exercise and psychosocial rehabilitation interventions to improve health-related outcomes in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. Clin Rehabil. 2018;32(5):594-606. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231044/

1282. Arnaud-Coffin P, Maillet D, Gan H, Stelmes J, You B, Dalle S, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. Int J Cancer. 2019;145(3):639-648. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653255/

1283. Benner C, Greenberg M, Shepard N, Meng MV, Rabow MW. The natural history of symptoms and distress in patients and families following cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer. J Urol. 2014;191:937-42

1284. Chasen M, Bhargava R, Dalzell C, Pereira JL. Attitudes of oncologists towards palliative care and the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) at an Ontario cancer center in Canada. Support Care Cancer. 2015;23:769-78

1285. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. Psychol Bull. 2008;134:700-41

1286. Dudgeon D, King S, Howell D, Green E, Gilbert J, Hughes E, et al. Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening. Psychooncology. 2012;21:357-64

1287. Velikova G, Keding A, Harley C, Cocks K, Booth L, Smith AB, et al. Patients report improvements in continuity of care when quality of life assessments are used routinely in oncology practice: secondary outcomes of a randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2010;46:2381-8

1288. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2004;22:714-24

1289. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. BMC Health Serv Res. 2013;13:211

1290. Mehnert Aea. Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers ZPPP 54. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie. 2006

1291. Stiel S, Matthes ME, Bertram L, Ostgathe C, Elsner F, Radbruch L. [Validation of the new version of the minimal documentation system (MIDOS) for patients in palliative care : the German version of the edmonton symptom assessment scale (ESAS)]. Schmerz. 2010;24:596-604

1292. Bausewein C, Fegg M, Radbruch L, Nauck F, von Mackensen S, Borasio GD, et al. Validation and clinical application of the german version of the palliative care outcome scale. J Pain Symptom Manage. 2005;30:51-62

1293. Bausewein C, Le Grice C, Simon S, Higginson I, Prisma. The use of two common palliative outcome measures in clinical care and research: a systematic review of POS and STAS. Palliat Med. 2011;25:304-13

1294. Murtagh F, Ramsenthaler C, Firth A, Groeneveld E, Lovell N, Simon S, et al. A brief, patient- and proxy-reported outcome measure in advanced illness: Validity, reliability and responsiveness of the Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS). Palliat Med. 2019;33(8):1045-1057. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31185804/

1295. Singer S, Ziegler C, Schwalenberg T, Hinz A, Gotze H, Schulte T. Quality of life in patients with muscle invasive and non-muscle invasive bladder cancer. Support Care Cancer. 2013;21:1383-93

1296. Botteman MF, Pashos CL, Hauser RS, Laskin BL, Redaelli A. Quality of life aspects of bladder cancer: a review of the literature. Qual Life Res. 2003;12:675-88

1297. Johannsen C. Psychosocial Factors. Pscho-Oncology. 2010;57-71

1298. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. Psychooncology. 2003;12:612-9

1299. Koch U, Weis J. Psychoonkologie Eine Disziplin in Entwicklung. Jahrbuch der Medizinischen Psychologie. 2009

1300. Roth AG. Genitourinary Malignancies. Psycho-Oncology. 2010;2:160-165

1301. Roth A, Carter J, CJ N. Sexuality after Cancer. Pscho-Oncology. 2010;245-250

1302. Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;77:109-30

1303. Sanson-Fisher R, Girgis A, Boyes A, Bonevski B, Burton L, Cook P. The unmet supportive care needs of patients with cancer Supportive Care Review Group. Cancer. 2000;88:226-37

1304. Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. Lancet. 2004;363:312-9

1305. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. 2000

1306. de Haes H, Teunissen S. Communication in palliative care: a review of recent literature. Curr Opin Oncol. 2005;17:345-50

1307. Fukui S, Ogawa K, Ohtsuka M, Fukui N. A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer. Cancer. 2008;113:1462-70

1308. Baile WF, Aaron J. Patient-physician communication in oncology: past, present, and future. Curr Opin Oncol. 2005;17:331-5

1309. Von Ah D, Carpenter JS, Saykin A, Monahan P, Wu J, Yu M, et al. Advanced cognitive training for breast cancer survivors: a randomized controlled trial. Breast Cancer Res Treat. 2012;135:799-809

1310. EAUN. Kontinente Harnableitung. 2010

1311. Hayder-Beichel D. Sexualität und Patnerschaft – Ein tabuisiertes Beratungsfeld der professionellen Pflege. Interdisziplinäre Kontinenzberatung. 2013

1312. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei Onkologischen Patienten Version 13. 2020; URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/

1313. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes H, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(10):1306-1319. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739407/

1314. Beijers A, Bonhof C, Mols F, Ophorst J, de Vos-Geelen J, Jacobs E, et al. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Ann Oncol. 2020;31(1):131-136. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912787/

1315. Tsuyuki S, Senda N, Kanng Y, Yamaguchi A, Yoshibayashi H, Kikawa Y, et al. Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata Breast Cancer Study Group. Breast Cancer Res Treat. 2016;160(1):61-67. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27620884/

1316. Kanbayashi Y, Sakaguchi K, Ishikawa T, Ouchi Y, Nakatsukasa K, Tabuchi Y, et al. Comparison of the efficacy of cryotherapy and compression therapy for preventing nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A prospective self-controlled trial. Breast. 2020;49:219-224. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901783/

1317. Kruck P. Das Kurzdarmsyndrom - wenn Dünndarm fehlt. ILCO-Praxis. 2015;1-15:38-50

1318. Radbruch L, SA P. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: Part 1. 2010/01/01;17:22

1319. Cosentino M, Palou J, Gaya J, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. World J Urol. 2013;31(1):141-5. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552732/

1320. Tanaka T, Shindo T, Hashimoto K, Kobayashi K, Masumori N. Management of hydronephrosis after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: A single tertiary center experience. Int J Urol. 2022;29(9):1046-1053. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35772732/

1321. Maisch P, Lunger L, Düwel C, Schmid S, Horn T, Gschwend J, et al. Outcomes of palliative cystectomy in patients with locally advanced pT4 bladder cancer. Urol Oncol. 2021;39(6):368.e11-368.e17. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431328/

1322. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol. 2013;63:234-41

1323. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Duran V, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23:1529-38

1324. NICE. Bladder cancer: diagnosis and management. 2015

1325. Altieri VM, Castellucci R, Palumbo P, Verratti V, Sut M, Olivieri R, et al. Recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer using EORTC risk tables. Urol Int. 2012;89:61-6

1326. van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, Radvanyi F, van Leenders GJ, Ooms BC, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2010;58:433-41

1327. Xu T, Zhu Z, Zhang X, Wang X, Zhong S, Zhang M, et al. Predicting recurrence and progression in Chinese patients with nonmuscle-invasive bladder cancer using EORTC and CUETO scoring models. Urology. 2013;82:387-93

1328. Hernandez V, De La Pena E, Martin MD, Blazquez C, Diaz FJ, Llorente C. External validation and applicability of the EORTC risk tables for non-muscle-invasive bladder cancer. World J Urol. 2011;29:409-14. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190023

1329. Seo KW, Kim BH, Park CH, Kim CI, Chang HS. The efficacy of the EORTC scoring system and risk tables for the prediction of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer after intravesical bacillus calmette-guerin instillation. Korean J Urol. 2010;51:165-70

1330. Lammers RJ, Palou J, Witjes WP, Janzing-Pastors MH, Caris CT, Witjes JA. Comparison of expected treatment outcomes, obtained using risk models and international guidelines, with observed treatment outcomes in a Dutch cohort of patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with intravesical chemotherapy. BJU Int. 2014;114:193-201

1331. Bolenz C, Auer M, Strobel P, Heinzelbecker J, Schubert C, Trojan L. The lymphatic system in clinically localized urothelial carcinoma of the bladder: morphologic characteristics and predictive value. Urol Oncol. 2013;31:1606-14

1332. Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, Tanguay S, Aprikian A, Mansure JJ, et al. Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. Hum Pathol. 2013;44:95-102

1333. Scosyrev E, Yao J, Messing E. Urothelial carcinoma versus squamous cell carcinoma of bladder: is survival different with stage adjustment?. Urology. 2009;73:822-7

1334. Alkibay T, Sozen S, Gurocak S, Isik Gonul I, Poyraz A, Ure I. Micropapillary pattern in urothelial carcinoma: a clinicopathological analysis. Urol Int. 2009;83:300-5

1335. Kaimakliotis HZ, Monn MF, Cary KC, Pedrosa JA, Rice K, Masterson TA, et al. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm?. Urol Oncol. 2014;32:833-8

1336. Pasquier D, Barney B, Sundar S, Poortmans P, Villa S, Nasrallah H, et al. Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: A Retrospective, Multicenter Rare Cancer Network Study of 107 Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92:904-10

1337. Olsen LH, Genster HG. Prolonging follow-up intervals for non-invasive bladder tumors: a randomized controlled trial. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1995;172:33-6

1338. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. J Urol. 2005;173:1108-11

1339. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term follow-up of noninvasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. BJU Int. 2000;85:824-8

1340. Leblanc B, Duclos AJ, Benard F, Cote J, Valiquette L, Paquin JM, et al. Long-term followup of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 1999;162:1946-50

1341. Thompson RA, Campbell EW, Kramer HC, Jacobs SC, Naslund MJ. Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. J Urol. 1993;149:1010-1

1342. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. J Urol. 2003;170:438-41

1343. Messing EM, Teot L, Korman H, Underhill E, Barker E, Stork B, et al. Performance of urine test in patients monitored for recurrence of bladder cancer: a multicenter study in the United States. J Urol. 2005;174:1238-41

1344. Comploj E, Mian C, Ambrosini-Spaltro A, Dechet C, Palermo S, Trenti E, et al. uCyt+/ImmunoCyt and cytology in the detection of urothelial carcinoma: an update on 7422 analyses. Cancer Cytopathol. 2013;121:392-7

1345. Zellweger T, Benz G, Cathomas G, Mihatsch MJ, Sulser T, Gasser TC, et al. Multi-target fluorescence in situ hybridization in bladder washings for prediction of recurrent bladder cancer. Int J Cancer. 2006;119:1660-5

1346. Savic S, Zlobec I, Thalmann GN, Engeler D, Schmauss M, Lehmann K, et al. The prognostic value of cytology and fluorescence in situ hybridization in the follow-up of nonmuscle-invasive bladder cancer after intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. Int J Cancer. 2009;124:2899-904

1347. Bubendorf L, Grilli B, Sauter G, Mihatsch MJ, Gasser TC, Dalquen P. Multiprobe FISH for enhanced detection of bladder cancer in voided urine specimens and bladder washings. Am J Clin Pathol. 2001;116:79-86

1348. Maffezzini M, Campodonico F, Capponi G, Canepa G, Casazza S, Bandelloni R, et al. Prognostic significance of fluorescent in situ hybridisation in the follow-up of non-muscle-invasive bladder cancer. Anticancer Res. 2010;30:4761-5

1349. Skacel M, Fahmy M, Brainard JA, Pettay JD, Biscotti CV, Liou LS, et al. Multitarget fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. J Urol. 2003;169:2101-5

1350. Gofrit ON, Zorn KC, Silvestre J, Shalhav AL, Zagaja GP, Msezane LP, et al. The predictive value of multi-targeted fluorescent in-situ hybridization in patients with history of bladder cancer. Urol Oncol. 2008;26:246-9

1351. Aharony S, Baniel J, Yossepowitch O. Clinically unconfirmed positive urinary cytology: diagnostic implications and oncological outcomes. BJU Int. 2011;108:E179-83

1352. Kamat AM, Karam JA, Grossman HB, Kader AK, Munsell M, Dinney CP. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. BJU Int. 2011;108:1119-23

1353. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder?. 1999

1354. Miyake M, Hirao S, Mibu H, Tanaka M, Takashima K, Shimada K, et al. Clinical significance of subepithelial growth patterns in non-muscle invasive bladder cancer. BMC Urol. 2011;11:17

1355. Canales BK, Anderson JK, Premoli J, Slaton JW. Risk factors for upper tract recurrence in patients undergoing long-term surveillance for stage ta bladder cancer. J Urol. 2006;175:74-7

1356. Moses KA, Zhang J, Hricak H, Bochner BH. Bladder cancer imaging: an update. Curr Opin Urol. 2011;21:393-7

1357. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. BJU Int. 2004;94:1258-62

1358. Donat SM. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective?. World J Urol. 2006;24:557-64

1359. Huguet J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. Actas Urol Esp. 2013;37:376-82. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611464

1360. Tongaonkar HB, Dalal AV, Kulkarni JN, Kamat MR. Urethral recurrences following radical cystectomy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol. 1993;72:910-4

1361. Nieder AM, Sved PD, Gomez P, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Urethral recurrence after cystoprostatectomy: implications for urinary diversion and monitoring. Urology. 2004;64:950-4

1362. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2012;62:290-302

1363. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Ratti D, Macchi A, Casellato S, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. J Urol. 2012;188:2046-54

1364. Bochner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. Urol Clin North Am. 2003;30:777-89

1365. Mathers MJ, Zumbe J, Wyler S, Roth S, Gerken M, Hofstadter F, et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. World J Urol. 2008;26:251-6

1366. Cagiannos I, Morash C. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J. 2009;3:S237-42

1367. Boorjian SA, Tollefson MK, Cheville JC, Costello BA, Thapa P, Frank I. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. J Urol. 2011;186:1796-802

1368. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, van Tinteren H, Bex A, Van der Poel HG, Meinhardt W, et al. Follow-up after cystectomy: regularly scheduled, risk adjusted, or symptom guided? Patterns of recurrence, relapse presentation, and survival after cystectomy. Eur J Surg Oncol. 2014;40:1677-85

1369. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC, Gust K, Hautmann RE. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit?. J Urol. 2009;181:1587-93; discussion 1593

1370. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, Dinney CP. A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 1999;162:710-4

1371. Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, Nguyen DP, Meissner C, Studer UE. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution?. Eur Urol. 2010;58:486-94

1372. Meissner C, Giannarini G, Schumacher MC, Thoeny H, Studer UE, Burkhard FC. The efficiency of excretory urography to detect upper urinary tract tumors after cystectomy for urothelial cancer. J Urol. 2007;178:2287-90

1373. Battal B, Kocaoglu M, Akgun V, Aydur E, Dayanc M, Ilica T. Feasibility of MR urography in patients with urinary diversion. J Med Imaging Radiat Oncol. 2011;55:542-50

1374. Kawamoto S, Fishman EK. Role of CT in postoperative evaluation of patients undergoing urinary diversion. AJR Am J Roentgenol. 2010;194:690-6

1375. Thomsen HS, European Society of Urogenital R. European Society of Urogenital Radiology guidelines on contrast media application. Curr Opin Urol. 2007;17:70-6

1376. Fernandez MI, Parikh S, Grossman HB, Katz R, Matin SF, Dinney CP, et al. The role of FISH and cytology in upper urinary tract surveillance after radical cystectomy for bladder cancer. Urol Oncol. 2012;30:821-4

1377. Kalble T, Hofmann I, Riedmiller H, Vergho D. Tumor growth in urinary diversion: a multicenter analysis. Eur Urol. 2011;60:1081-6

1378. Vergho D, Kocot A, Bauer C, Riedmiller H. [Insufficiency of the efferent segment in continent cutaneous diversion]. Urologe A. 2012;51:485-93

1379. Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. J Urol. 1999;161:1057-66

1380. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. Nutrition. 2006;22:1210-3

1381. Pattni S, Walters JR. Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption. Br Med Bull. 2009;92:79-93

1382. Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P, Ponvert D, Debre B, Zerbib M. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: report of a single institution. Urology. 2004;63:73-7

1383. Weiss C, Engehausen DG, Krause FS, Papadopoulos T, Dunst J, Sauer R, et al. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68:1072-80

1384. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. J Urol. 2003;170:1772-6

1385. Mohammed A, Hameed A, Shergill I, Barua J. The practice of the first check cystoscopy following radiotherapy for the treatment of muscle-invasive (T3N0M0) bladder cancer: a UK national survey. Int Urol Nephrol. 2011;43:377-81

1386. Hautmann R, de Petriconi R, Volkmer B. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. J Urol. 2011;185(6):2207-12. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497841/

1387. Masson-Lecomte A, Rava M, Real FX, Hartmann A, Allory Y, Malats N. Inflammatory biomarkers and bladder cancer prognosis: a systematic review. Eur Urol. 2014;66:1078-91

1388. Miremami J, Kyprianou N. The promise of novel molecular markers in bladder cancer. Int J Mol Sci. 2014;15:23897-908

1389. Talukdar S, Emdad L, Das SK, Sarkar D, Fisher PB. Noninvasive approaches for detecting and monitoring bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2015;15:283-94

1390. Herr H, Donat S, Bajorin D. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. J Urol. 2001;165(3):811-4. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176475/

1391. (ÄZQ) ÄZfQidM. Manual Qualitätsindikatoren Manual für Autoren. 2009;äzq Schriftenreihe: 36

1392. Laukhtina, E, Shim, SR, Mori, K, D'Andrea, D, Soria, F, Rajwa, P, et.al. *Diagnostic Accuracy of Novel Urinary Biomarker Tests in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis.*. Eur Urol Oncol, 2021. **4 (6)**(6): p. 927-942., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34753702/

Versionsnummer: **3.0**

Erstveröffentlichung: **11/1999**

Überarbeitung von: **03/2025**

Nächste Überprüfung geplant: **03/2030**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online