

Blasenkarzinom (Urothelkarzinom)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	5
2.4 Risikofaktoren	6
4 Klinisches Bild	6
4.1 Symptome	6
5 Diagnose	6
5.2 Diagnostik	6
5.2.1 Erstdiagnose	6
5.3 Klassifikation	7
5.3.1 Histologie	7
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung	8
5.4 Prognostische Faktoren	9
5.5 Differenzialdiagnose	10
6 Therapie	10
6.1 Therapiestruktur	10
6.1.1 Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom	10
6.1.1.1 Transurethrale Blasenresektion (TURB)	10
6.1.1.2 Instillationstherapie	11
6.1.2 Muskelinvasives Harnblasenkarzinom	11
6.1.2.1 Lokalisiert	11
6.1.2.1.1 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie	11
6.1.2.1.1.1 Neoadjuvante Chemotherapie	11
6.1.2.1.1.2 Adjuvante Chemotherapie	12
6.1.2.1.2 Operation - Lokalisiert	12
6.1.2.1.2.1 Radikale Zystektomie	12
6.1.2.1.2.2 Partielle Zystektomie mit Blasenerhalt	12
6.1.2.1.3 Multimodale primär organerhaltende Therapie	12
6.1.2.1.4 Postoperative Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie	13
6.1.3 Metastasiertes muskelinvasives Harnblasenkarzinom (Stadium IV)	13
6.1.3.1 Medikamentöse Tumorthherapie	13
6.1.3.1.1 Erstlinie	14
6.1.3.1.2 Zweitlinie	15
6.1.3.1.2.1 Chemotherapie	15
6.1.3.1.2.2 Immuntherapie	15

6.1.3.2 Operation.....	16
6.1.3.2.1 Palliative Zystektomie.....	16
6.1.3.2.2 Metastasenresektion nach Chemotherapie.....	16
6.1.3.3 Bestrahlung	16
7 Rehabilitation.....	17
7.1 Harnableitung	17
7.2 Sexualfunktionsstörungen	17
7.3 Lymphödeme	17
7.4 Rehabilitation nach Chemotherapie.....	18
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	18
8.1 Verlaufskontrolle	18
8.2 Nachsorge.....	18
8.2.1 Nicht muskelinvasives Harnblasenkarzinom	18
8.2.2 Muskelinvasives Harnblasenkarzinom	18
8.2.2.1 Radikale Zystektomie und Harnableitung	19
8.2.2.2 Nachsorge nach multimodaler Therapie	20
9 Literatur	20
11 Therapieprotokolle	24
13 Zulassungsstatus	24
14 Links.....	24
15 Anschriften der Autoren.....	24
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	25

Blasenkarzinom (Urothelkarzinom)

ICD-10: C67.-

Stand: März 2019

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Maike de Wit, Thomas Bauernhofer, Carsten Bokemeyer, Marc-Oliver Grimm, Wilfried Hoffmann, Anja Lorch, Ron Pritzkeleit, Claus Rödel, Frank Stenner-Liewen, Bernhard Wörmann

1 Zusammenfassung

Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. Männer sind dreimal öfter als Frauen betroffen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Urothelkarzinome machen über 90% aller Blasenkarzinome aus. Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom. Risiken sind lokale Rezidive und die Entwicklung eines höheren Stadiums. Beim muskelinvasiven Blasenkarzinom ist die Behandlung multimodal mit optimaler, patienten-orientierter Zystektomie und der Option einer frühen Chemotherapie.

Bei metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Zum bisherigen Standard der zytostatischen Behandlung kommen aktuell die Optionen einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.

Nicht-urotheliale Blasenkarzinome sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

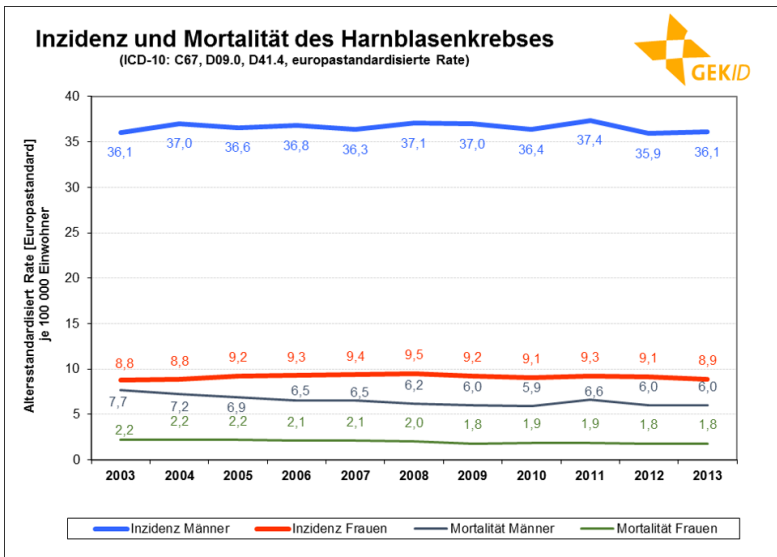
Das Karzinom der Harnblase ist ein häufiger Tumor des höheren Lebensalters. Histologisch dominiert das Urothelkarzinom. Plattenepithelkarzinome der Harnblase sind in Mitteleuropa untypisch. Sie treten häufiger in Regionen mit Bilharziose auf.

2.2 Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der viert häufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1]. Bei der Erfassung der Harnblasentumoren in den Krebsregistern wird, anders als bei anderen Lokalisationen, der erste auftretende Harnblasentumor, unabhängig von Verhaltensmuster (in situ, maligne) inzidenzrelevant gezählt. Spätere Änderungen im Verhalten wurden bisher nicht dokumentiert. Das wird sich mit der künftigen klinischen Krebsregistrierung ändern.

In Österreich lag die Zahl der Neuerkrankten im Jahr 2014 bei 1.427 [3], in der Schweiz zwischen 2009 und 2013 bei durchschnittlich 1.151/Jahr [3]. In Deutschland sind die altersstandardisierten Erkrankungsrate in den letzten zehn Jahren (2004-2013) nahezu konstant geblieben, siehe [Abbildung 1](#), in Österreich waren sie in den letzten Jahren deutlich rückläufig.

Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberaten (altersstandardisiert, Europastandard) des Harnblasenkrebses (inklusive in situ-Tumoren bei Inzidenz) in Deutschland im zeitlichen Verlauf



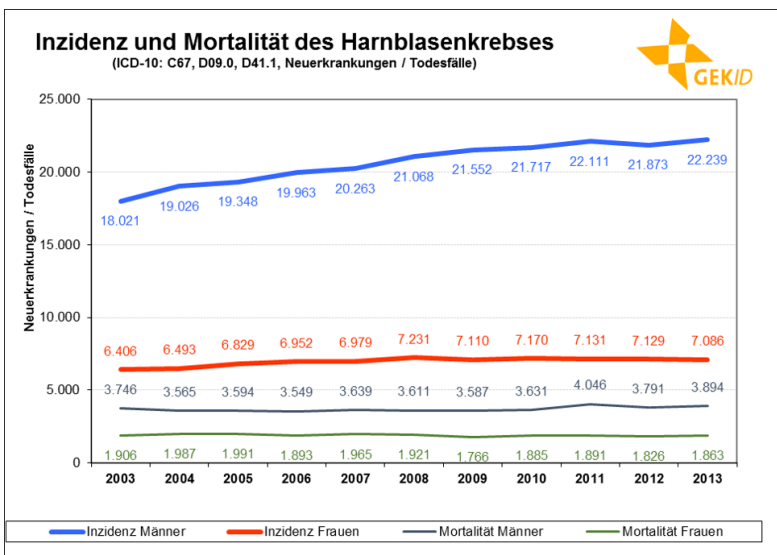
Legende:

Quelle Inzidenz: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID - Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

Quelle Mortalität: Todesursachenstatistik des Bundes. Datenbankabfrage über: <http://www.gbe-bund.de/>

Aufgrund der demografischen Veränderungen stieg die Zahl der Neuerkrankungen in diesem Zeitraum etwas an – bei Frauen durchschnittlich um 0,8% und bei Männern um 1,8% pro Jahr, siehe **Abbildung 2**. Es gibt Anzeichen dafür, dass der Anteil der in situ-Tumoren zunimmt. Zumindest scheinen die Erkrankungsraten der invasiven Tumoren bei Männern rückläufig zu sein.

Abbildung 2: Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Harnblasenkrebses (inklusive in situ-Tumoren bei Inzidenz) in Deutschland im zeitlichen Verlauf



Legende:

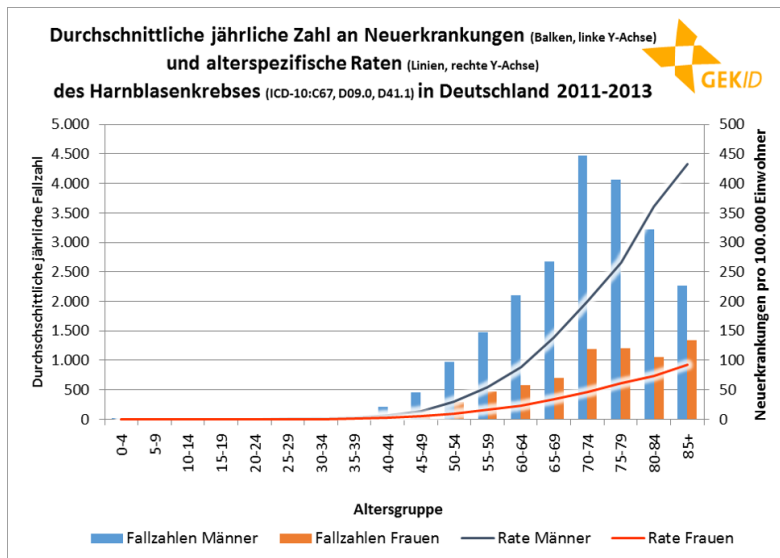
Quelle Inzidenz: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID - Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

Quelle Mortalität: Todesursachenstatistik des Bundes. Datenbankabfrage über: <http://www.gbe-bund.de/>

Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).

Die höhere Inzidenz bei Männern zeigt sich in allen Altersgruppen, wobei mit zunehmendem Alter die Divergenz zwischen den Geschlechtern erheblich größer wird, siehe [Abbildung 3](#). Die höchsten Fallzahlen findet man bei Männern in der Altersgruppe 70 bis 74 Jahre bei Frauen hingegen in der höchsten Altersgruppe 85 Jahre und älter. Obwohl die Fallzahlen bei Männern ab 75 Jahre von Altersgruppe zu Altersgruppe niedriger werden, steigt – aufgrund der geringeren Bevölkerungszahl – die Erkrankungsrate stetig an. Während sich die Erkrankungszahl zwischen der Altersgruppe 70-74 Jahre und 85 Jahre und älter etwa halbiert, verdoppelt sich im Gegenzug die Erkrankungsrate.

Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungszahlen (Balken, linke Y-Achse) und altersspezifische Erkrankungsraten (Linien, rechte Y-Achse) des Harnblasenkrebses in Deutschland



Legende:

Quelle: eigene Berechnungen nach Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID - Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

Die altersstandardisierten Mortalitätsraten sind in den letzten 10 Jahren (2004-2013), durchschnittlich und statistisch signifikant, um 1,7% (Männer) bzw. 2,5% (Frauen) pro Jahr zurückgegangen.

2.3 Pathogenese

Die Pathomechanismen des Urothelkarzinoms sind komplex. Einer der Entstehungswege ist mit genetischen Alterationen im *FGFR3*- und im *HRAS*-Gen assoziiert, wodurch der RAS/MEK/ERK-Signalweg aktiviert wird [4]. Die Tumoren wachsen in Richtung des Blasenlumens, nicht muskelinvasiv, werden histologisch oft als papillär klassifiziert, haben ein hohes Rezidivrisiko, aber eine gute Prognose bezüglich der Überlebenszeit.

Invasive Urothelkarzinome entstehen aus schweren Dysplasien oder aus einem Carcinoma *in situ*. Molekulargenetisch finden sich oft inaktivierende Mutationen in den Tumorsuppressorgen *TP53*, *RB1* oder *PTEN*. Das Metastasierungsrisiko bei diesen muskelinvasiven Karzinomen liegt bei etwa 30%. Weitere Mutationen in *PI3K*, *TSC1*, *PTCH*, *CDKN2A* und *DBC1* sind sowohl bei invasiven als auch bei nicht-invasiven Karzinomen nachweisbar. Anhand der Mutationssignaturen können mindestens 5 prognostisch relevante Subgruppen differenziert werden [5]. Darüber hinaus fanden sich bei 20% der Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom Mutationen in Genloci, die mit hereditären Tumorerkrankungen und DNS-Mismatch-Reparatur assoziiert sind.

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Urothelkarzinoms spielt das Immunsystem mit Pro- und Anti-Tumoreffekten [6].

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Blasenkarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- genetisch
 - Patienten mit HNPCC (nicht-polypöse kolorektale Karzinome) (Lynch-Syndrom), vor allem bei Vorliegen einer MSH2-Mutation, haben eine höhere Häufigkeit von Karzinomen des oberen Harntraktes [7] und der Harnblase [8].
- erworben
 - Rauchen [9]
 - Aromatische Amine sind als Berufskrankheiten anerkannt (deutsche Berufskrankheiten-Verordnung [10]). Eine genaue Berufsanamnese ist daher bei Patienten mit Urothelkarzinomen unter Berücksichtigung der langen Latenzzeit (Mittelwert über 30 Jahre) notwendig.
 - Cyclophosphamid, Chlornaphazin, Phenacetin und Aristolochiasäure [11]
 - Strahlentherapie [12]
 - Chronische Entzündung, z. B. bei Schistosomiasis oder bei Dauerkathetern.

Die Höhe der Trinkmenge wird als Risikofaktor diskutiert, aber die Daten sind hierzu nicht eindeutig. Möglicherweise ist die Trinkmenge bei Frauen protektiv, aber bei Männern eher nicht. Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen fettreicher und obstarmer Ernährung und der Entstehung von Urothelkarzinomen [13].

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Das wesentliche Symptom ist die Hämaturie als Mikro- oder schmerzlose Makrohämaturie. Hinweisend können jedoch auch unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie, Dysurie oder Harn-drangsymptome sein. Im metastasierten Stadium sind die typischen Symptome einer konsumierenden Erkrankung zu erwarten.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen, ggf. sonographischen Verdachtsdiagnose, siehe [Tabelle 1](#). Begonnen wird mit dem Urinsediment und mit dem Versuch der Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose mittels positiver Urinzytologie aus frischem Urin, wobei die Sensitivität untersucherabhängig ist [14]. Die Sensitivität der Zytologie korreliert mit dem Differenzierungsgrad der Tumoren; für hoch differenzierte Tumoren (G1) ist die Sensitivität gering, so dass sich die Zytologie keinesfalls zur Ausschlussdiagnostik eignet. Weitere Marker im Urin sind nicht validiert. Die Sonographie der ableitenden Harnwege und der Blase schließt einen Harnstau oder -steine als Ursache der Hämaturie aus. Gelegentlich kann ein exophytisch wachsender Blasentumor auch sonographisch bei voller Blase dargestellt werden. Die Untersuchung der Blase findet mittels Weißlicht- oder fluoreszenzassistierter Zystoskopie mit anschließender transurethraler Resektion zur Histologiegewinnung bzw. Therapie der nicht-muskelinvasiven

Tumoren statt. Eine fluoreszenzassistierte Diagnostik ist insbesondere bei multifokalen oder high-grade Tumoren in der Anamnese bzw. bei positiver Urinzytologie sinnvoll.

Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen [15]

Untersuchung	Anmerkung
Urinsediment und -zytologie	Abhängigkeit von Untersuchung und Tumorgading
Sonographie der Blase und ableitenden Harnwegen	Ausschluss Harnstau, Urolithiasis
Weißlicht- oder ggf. fluoreszenzbasierte Zystoskopie	flexibles oder starres Endoskop (flexibles=angenehmer)
Endoskopie mit TUR zur Histologiegewinnung	Bestimmung des Stadiums

Eine Abklärung des oberen Harntraktes erfolgt erst bei Hämaturie ohne Blasentumor oder ohne andere Ursache.

Routinelabor (BB, Gerinnung, TSH, Organfunktionen Leber und Niere) inklusive der Bestimmung der LDH im Serum sowie Durchführung einer Computertomographie des Thorax, Abdomen und Beckens im muskelinvasiven Stadium komplettieren die Diagnostik. Eine bildgebende Untersuchung des Kopfes wird ebenso wie die Skelettszintigraphie nur bei klinischen Symptomen empfohlen. Eine PET-CT Untersuchung im Rahmen der Primärdiagnostik hat keinen Stellenwert.

Tabelle 2: Ausbreitungsdiagnostik bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom, bei nicht-muskelinvasivem Stadium high grade, Rezidiv, multifokalem oder Trigonum-Befall

Untersuchung	Anmerkung
Labor (Serum)	Blutbild, Gerinnung, TSH, Organfunktionen Leber und Niere
CT ¹ -Urographie	
MRT ² des Abdomens und Beckens mit Kontrastmittel	Alternative zur CT-Urographie
Ausscheidungsurogramm	Alternative zur CT-Urographie (geringere Spezifität)
CT Thorax, Abdomen und Becken mit CT-Urographie	nur bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom
CCT ³ oder Skelettszintigraphie	nur bei Symptomatik
PET-CT ⁴	keine gesicherte Indikation

Legende:

¹ CT - Computertomographie; ² MRT - Magnetresonanztomographie; ³ CCT - Computertomographie des Schädels; ⁴ PET-CT - Positronenemissionstomographie mit Computertomographie;

5.3 Klassifikation

5.3.1 Histologie

Die histopathologische Einteilung der Blasentumore erfolgt anhand der WHO-Klassifikation für Blasentumoren von 2016. Für die nicht muskelinvasiven Stadien wird der EORTC-Risikokalkulator mit der Einteilung in niedriges, intermediäres und hohes Risiko verwendet, siehe [Tabelle 5](#) und [Tabelle 6](#). Bei invasiven Tumoren folgt das dreistufige Grading mit G1-G3 der WHO-Klassifikation von 1973.

Urothelkarzinome sind dadurch gekennzeichnet, dass sie häufig multifokal auftreten. Jeder Tumor sollte dabei einzeln befundet werden. Dabei sollte in Mischtumoren der Anteil der einzelnen Subtypen aufgeführt werden. Die einzelnen fokalen Tumoren können monoklonal sein oder verschiedenen Klonen entstammen [16].

Die Zahl der Lymphknoten, die Lokalisationen und die maximale Größe sollten ebenso wie kapselfüberschreitendes Wachstum in der Histopathologie beschreiben werden.

5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UICC-TNM Kriterien. Die aktuelle Klassifikation ist in [Tabelle 3](#), die Stadieneinteilung in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: UICC-TNM Klassifikation - Tumoren des Urothels von 2016 [17].

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „flache Neoplasie“
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2 • T2a • T2b	Tumor infiltriert Muskularis propria • Tumor infiltriert oberflächliche Muskularis propria (innere Hälfte) • Tumor infiltriert tiefe Muskularis propria (äußere Hälfte)
T3 • T3a • T3b	Tumor infiltriert perivesikales Gewebe: • mikroskopisch • makroskopisch (extravesikale Raumforderung)
T4 • T4a • T4b	Tumor infiltriert: Prostatastroma oder Samenbläschen, oder Uterus, oder Vagina oder Becken- oder Bauchwand • Tumor infiltriert Prostatastroma oder Samenbläschen oder Uterus oder Vagina • Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand
N NX	Regionale Lymphknoten Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder prä-sakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder prä-sakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die Stadien pTis, pTa und pT1 werden als nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome, alle Karzinome \geq pT2 als muskelinvasive Harnblasenkarzinome bezeichnet. Die nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinome werden nach der EORTC-Risikoklassifikation eingeteilt [<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/download.asp>].

Tabelle 4: Stadieneinteilung - Tumoren des Urothels von 2016 [17]

Stadium	Einteilung		
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
III	T3a-b	N0	M0
IV	T4a T4b alle T alle T	N0 N0 N1-3 alle N	M0 M0 M0 M1

5.4 Prognostische Faktoren

Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und eines Progresses der nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinome wird nach einem Punkte-Score der EORTC berechnet [<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/download.asp>], siehe [Tabelle 5](#) und [Tabelle 6](#).

Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit von Rezidiv und Progress des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms nach dem Punkte-Score der EORTC Risikoklassifikation [18]

Rezidiv-Score	Rezidivwahrscheinlichkeit (Punkte-Score)	Progress (Punkte-Score)
Anzahl der Tumoren 1 2-7 ≥ 8	0 3 6	0 3 3
Tumorgroße < 3 cm ≥ 3 cm	0 3	0 3
Vorheriger Befall Primärer Tumor ≤ 1 Rezidiv/Jahr < 1 Rezidiv/Jahr	0 2 4	0 2 2
T-Kategorie Ta T1 CIS Nein Ja	0 1 0 1	0 4 0 6
Grad G1 G2 G3	0 1 2	0 0 5
Gesamt	0-17	0-23

Tabelle 6: EORTC Risikoscoring für nicht muskelinvasive Harnblasenkarzinome [18]

Faktor	Risikogruppe
0	niedriges Risiko
1-4	intermediäres Risiko
5-9	intermediäres Risiko
10-17	hohes Risiko

5.5 Differenzialdiagnose

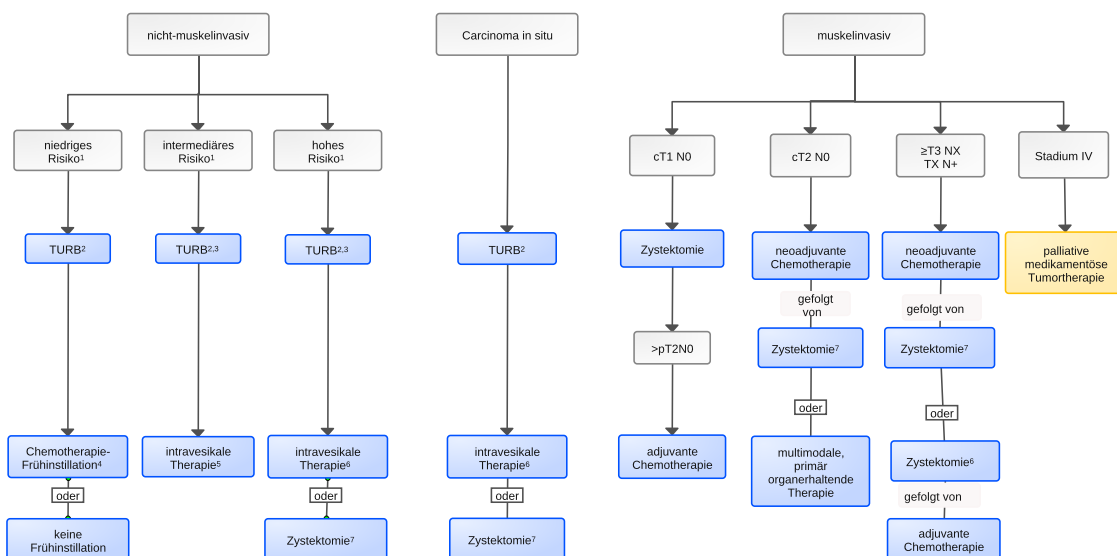
Mehr als 90% der Blasen Tumoren sind Urothelkarzinome. Bei den nicht-urothelialen Tumoren sind etwa 90% epithelialen Ursprungs, d. h. Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder kleinzellige Karzinome. Sehr selten sind Sarkome, Lymphome und Melanome.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Histologie, Stadium und weiteren Risikofaktoren, siehe [Abbildung 4](#).

Abbildung 4: Erstlinientherapie des Harnblasenkarzinoms



Legende:

■ kurative Intention; ■ palliative Intention;

¹ siehe [Tabelle 5](#) und [6](#);

² TURB - transurethrale Blasenresektion

³ Kontrolle mit transurethraler Nachresektion bei Tumoren mit hohem Risiko, ggf. auch bei intermediärem Risiko empfohlen

⁴ Chemotherapie-Frühinstillation - einmalig bei der TURB mit Mitomycin C, alternativ auch mit Doxorubicin

⁵ intravesikale Therapie mit Mitomycin C oder BCG über 1 - 3 Jahre;

⁶ intravesikale Therapie mit BCG über 1 - 3 Jahre;

⁷ plus bilaterale pelvine Lymphadenektomie mit Entnahme von 10-16 Lymphknoten

6.1.1 Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom

75% aller Harnblasenkarzinome sind als nicht-muskelinvasive Blasenkarzinome auf die Mukosa oder die Submukosa beschränkt. Die krankheitsspezifische Mortalität ist gering, aber sie können rezidivieren und benötigen daher regelmäßige Kontrollen [EAU].

6.1.1.1 Transurethrale Blasenresektion (TURB)

Das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom wird durch transurethrale Resektion möglichst in toto mittels einer Schlinge entfernt, ggf. erfolgt eine Nachresektion zur sicheren kompletten Entfernung. Diese ist indiziert bei

- inkompletter TUR

- fehlendem Nachweis von Muskelgewebe im histopathologischen Präparat (außer pTa, niedriges Risiko)
- pT1 Tumoren
- hohem Risiko, außer pTis (Carcinoma in situ).

6.1.1.2 Instillationstherapie

Die Instillation von Chemotherapie kann als Frühinstillation bei komplikationsloser TURB erfolgen. Alternativ ist anschließend nur bei intermediärem oder hohem Risiko eine intravesikale Therapie sinnvoll, die aus einer Chemotherapie-Instillation mit Mitomycin C oder einer BCG (Bacillus-Calmette-Guérin)-Instillation bestehen kann. Die Therapie besteht aus einer Induktion, bei BCG gefolgt von einer regelmäßigen Erhaltung über 1-3 Jahre, siehe [Blasenkarzinom Therapieprotokolle](#). Die Induktion wird anfänglich einmal wöchentlich über 6 Wochen, dann in größeren Intervallen bis zu einem 1 Jahr durchgeführt. Hochrisiko-Tumoren sollten mit BCG behandelt werden.

Bei einem nicht-muskelinvasivem Stadium mit hohem Risiko ist auch eine Zystektomie eine Option, die spätestens bei einem Rezidiv nach BCG-Instillation zum Einsatz kommt. Wenn dies nicht möglich ist oder abgelehnt wird, kann alternativ eine multimodale primär blasenerhaltende Therapie aus TURB und Radiotherapie angeboten werden [19].

6.1.2 Muskelinvasives Harnblasenkarzinom

6.1.2.1 Lokalisiert

Nach der Diagnose eines muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms soll das gesamte Behandlungskonzept interdisziplinär mit Urologie, internistischer Onkologie, Strahlentherapie und weiteren beteiligten Fachdisziplinen besprochen werden. Wenn der Patient nicht chemotherapiefähig aber operabel ist, ist eine Operation indiziert [20].

Eine weitere Therapieoption kann die multimodale, primär organerhaltende Therapie beginnend mit einer transurethralen Resektion sein, die von einer kombinierten Radiochemotherapie gefolgt wird.

6.1.2.1.1 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie

Beim lokalisierten muskelinvasiven Blasenkarzinom wird die Prognose durch die zusätzliche neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie verbessert, so dass diese Therapieoptionen mit jedem Patienten des Tumorstadiums \geq cT2 besprochen werden müssen. Ergebnisse direkter vergleichender Studien von prä- zu postoperativer Chemotherapie mit den Endpunkten krankheitsfreies Überleben oder Gesamtüberleben liegen nicht vor. Die bekannten Studien wurden mehrfach in Metaanalysen untersucht [21, 22]. Argumente für eine neoadjuvante Therapie sind die höhere Anzahl der in Studien untersuchten Patienten und der bessere Allgemeinzustand von Patienten vor einer Zystektomie. Argumente für eine adjuvante Chemotherapie sind das präzisere Staging durch die histopathologische Untersuchung des Zystektomie-Präparates.

Die perioperative Chemotherapie führt zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate um absolut 5-10% nach 10 Jahren [21].

6.1.2.1.1.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Eine neoadjuvante Chemotherapie besteht in der Regel aus 3-4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie. Am häufigsten untersucht wurde MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin). Wir empfehlen die Kombination Cisplatin/Gemcitabin bei gleicher Wirksamkeit in der metastasierten Situation und deutlich besserer Verträglichkeit. Sie wird in den deutschsprachigen Ländern am häufigsten verwendet [23].

Eine Kontrolle ist nach 2 Zyklen erforderlich, um einen Progress nicht zu übersehen. Bei individuellen Risikofaktoren kann diese Kontrolle früher erfolgen.

6.1.2.1.1.2 Adjuvante Chemotherapie

Wenn keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde, der Patient aber fähig für eine Chemotherapie mit Cisplatin ist, ist ab einem Stadium \geq pT3 und oder pN+ eine adjuvante Chemotherapie mit 3-4 Zyklen cisplatinbasierter Chemotherapie – in der Regel Cisplatin/Gemcitabin – sinnvoll [24].

6.1.2.1.2 Operation - Lokalisiert

6.1.2.1.2.1 Radikale Zystektomie

Die Zystektomie ist obligater Bestandteil eines kurativen Konzeptes beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Vor einer geplanten Zystektomie soll ein intensiver Austausch mit dem Patienten erfolgen mit Diskussion der verschiedenen Formen der Harnableitung. Möglich sind inkontinente Harnableitungen mit einer Harnleiterhautfistel, einem Ileum- oder Kolon-Conduit. Alternativ gibt es eine kontinente Harnableitung mittels eines katheterisierbaren Pouches, einer Neoblase (orthotoper Harnblasenersatz) oder einer transrektalen Harnableitung. Zur Aufklärung gehört auch die präoperative Absprache über die Stomaposition.

Nach radikaler Zystektomie mit einer üblicherweise dazu gehörenden bilateralen pelvinen Lymphadenektomie mit der Entnahme von 10-16 Lymphknoten sind die wichtigsten Prognoseparameter für das rezidivfreie und krankheitsspezifische Überleben das pT- und pN-Stadium sowie der Resektionsrand [25]. Es werden zusätzlich Nomogramme mit besserer Vorhersagegenauigkeit evaluiert, die aber nicht prädiktiv für weitere Therapiemaßnahmen sind [26]. Molekulare Marker spielen bisher keine Rolle.

6.1.2.1.2.2 Partielle Zystektomie mit Blasenerhalt

Die Gleichwertigkeit einer partiellen mit einer radikalen Zystektomie ist bisher nicht erwiesen [27]; dennoch kann in Einzelfällen eine partielle Zystektomie sinnvoll sein, wenn eine lebenslange Nachsorge mit Zystoskopie erfolgen kann.

6.1.2.1.3 Multimodale primär organerhaltende Therapie

Zur multimodalen Therapie, die mit einer TUR den Tumor möglichst komplett beseitigt und mit einer 2-4 Wochen später anschließenden simultanen Radiochemotherapie einen kurativen Ansatz verfolgt, liegen relativ wenig Daten vor. Eine randomisierte Studie musste nach 45 Patienten mangels Rekrutierung abgebrochen werden [28]. Es gibt aber mehrere monozentrische Beobachtungsstudien mit Langzeitergebnissen, die komplette Remissionsraten nach TURB und simultaner Radiochemotherapie von 60-90% mit einem Langzeitüberleben nach 5 Jahren zwischen 45 und 75% mit 80% Blasenerhalt beschreiben [29, 30]. Als Chemotherapie kommen bei der simultanen Radiochemotherapie eine Cisplatin-basierte Therapie oder 5-FU mit MitomycinC zum Einsatz, beides verbessert die Ergebnisse einer alleinigen Radiotherapie [31, 32].

Multimodale Konzepte sind besonders für Patienten geeignet, die an einem lokal begrenzten muskelinvasivem Blasenkarzinom leiden und für eine Zystektomie nicht geeignet sind, oder eine Zystektomie ablehnen. Entsprechend sind insbesondere cT2cN0 Tumoren hierfür geeignet. Ungünstige Prognosefaktoren sind multifokale Tumore, Hydronephrose und synchrones Carcinoma in situ.

6-12 Wochen nach Therapieende sollte eine Kontrolle des Therapieerfolges mittels Zystoskopie und Biopsien erfolgen, damit ggf. eine weitere Therapie mit TURB, intravesikaler Therapie oder Zystektomie folgen kann.

6.1.2.1.4 Postoperative Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie

Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie ist nach einer R0-Resektion nicht angezeigt, Es wurden aber in verschiedenen Fallserien immer wieder Hinweise für einen positiven Effekt bei z.B. R1-Resektion, schlechter Differenzierung, extravesikalem Wachstum oder pelvilen Lymphknoten berichtet [33]. Möglicherweise gilt dies auch für spezielle Histologien wie das Plattenepithel- oder das Adenokarzinom der Harnblase. Daten prospektiver Studien liegen hierzu nicht vor.

6.1.3 Metastasiertes muskelinvasives Harnblasenkarzinom (Stadium IV)

Die Kombinationschemotherapie des Blasenkarzinoms basiert auch im metastasierten Stadium auf Cisplatin, wobei ein relevanter Anteil der in der Regel älteren Patienten nicht Cisplatintherapie-fähig ist. Kontraindikationen gegen eine platinhaltige Therapie sind in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

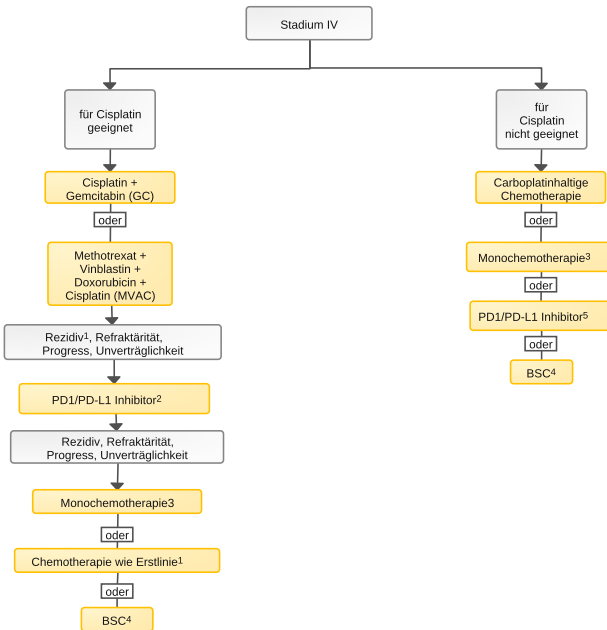
Tabelle 7: Patienten, die nicht für Cisplatin geeignet sind [34]

Parameter	Spezifizierung	Anmerkung
Allgemeinzustand	Karnofsky Performance Score \leq 60 und/oder ECOG Performance Status \geq 2	
Kreatinin-clearance	\leq 40 ml/min	Diese Empfehlung weicht von der Fachinformation ab, in der eine Kreatinin-clearance \leq 60 ml/min als Kontraindikation aufgeführt wird; bei einer Kreatinin-clearance von 40 - 60 ml/min ist eine Dosisanpassung bzw. eine Änderung des Applikationsschemas erforderlich.
Hörverlust	CTCAE Grad 2 oder höher	
Periphere Polyneuropathie	CTCAE Grad 2 oder höher	
Herzinsuffizienz	NYHA Klasse 3 oder 4	

6.1.3.1 Medikamentöse Tumorthherapie

Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel, siehe [Abbildung 5](#).

Abbildung 5: Medikamentöse Tumorthherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms



Legende:

■ kurative Intention; ■ palliative Intention;

¹ Bei einer Remissionsdauer >6 Monate ist auch eine Wiederholung der Erstlinientherapie möglich, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit

² PD1/PD-L1-Inhibitor: zugelassen sind Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab

³ Monochemotherapie: Vinflunin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel

⁴ BSC - Best Supportive Care

⁵ PD1/PD-L1-Inhibitor: wenn PD-L1 Expression positiv (combined positive score, CPS): zugelassen sind Pembrolizumab CPS ≥10%, Atezolizumab PD-L1 ≥5%.

6.1.3.1.1 Erstlinie

Neben einem schlechten Allgemeinzustand, gemessen als Karnofsky Performance Status <80, gelten viszerale Metastasen inklusive der Knochenmetastasen als prognostisch ungünstige Faktoren in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit [35].

Das mediane Überleben beträgt bei Abwesenheit beider Prognosefaktoren ca. 33 Monate bei Cisplatin-haltiger Chemotherapie [36] und 9-12 Monate bei den Patienten, die nicht fit für diese Therapie sind [37], während diese bei Anwesenheit der Risikofaktoren ca. 10 Monate, respektive 5,5 Monate beträgt. Da Patienten ohne eine Chemotherapie im Mittel 3-6 Monate überlebt haben [25], sollte diesen Patienten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie angeboten werden, wenn ihr Allgemeinzustand und die Begleiterkrankungen dies zulassen. MVAC als die ältere Therapie, HD-MVAC und Cisplatin/Gemcitabin sind ungefähr gleich wirksam. Weniger toxisch ist Cisplatin/Gemcitabin, gefolgt von MVAC. Eine höhere Dosisintensität von Cisplatin/Gemcitabin oder eine Dreierkombination z.B. mit Paclitaxel führt zu höheren Remissionsraten, höherer Toxizität, aber nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit [38].

Wenn eine Therapie mit Cisplatin nicht möglich ist, kann dieses durch Carboplatin ersetzt werden, was jedoch eine deutliche Effektivitätseinbuße bedeutet [37, 39, 40]. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einer Kreatininclearance zwischen 40 und 60 ml/min ist es durchaus möglich, Cisplatin in geteilter Dosis z.B. über 5 Tage oder wöchentlich zu geben.

Wenn aufgrund des Allgemeinzustandes (ECOG ≥2) oder der Komorbiditäten weder eine Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie noch eine Carboplatin-basierte Kombinationstherapie

möglich ist, kann eine Monochemotherapie z.B. mit Carboplatin oder Gemcitabin gegeben werden.

Eine erste Verlaufskontrolle ist nach 2-3 Zyklen erforderlich. Die Anzahl der Zyklen wird kontrovers zwischen 4 und 6 Zyklen diskutiert. Eine Indikation zur Erhaltungstherapie ist bisher nicht gegeben.

Eine neue Option ist die Immuntherapie mit dem PD1-Inhibitor Pembrolizumab oder mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab. Bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren, führte Pembrolizumab in einer nicht-randomisierten Phase-II-Studie bei 370 Patienten zu einer Remissionsrate von 29% [41], Atezolizumab in einer nicht-randomisierten Phase-II-Studie bei 123 Patienten zu einer Remissionsrate von 23%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 2,7 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 15,9 Monaten [42]. Vorläufige Daten aus klinischen Studien (KEYNOTE-361 und IMvigor130) zeigten ein verringertes Überleben unter einer Pembrolizumab Monotherapie im Vergleich zur Standard-Chemotherapie, wenn die Tumoren eine schwache Expression von PD-L1 $<10\%$ im „combined positive score (CPS) aufwiesen. Atezolizumab und Pembrolizumab sind bei den für Cisplatin ungeeigneten Patienten deswegen nur bei positiver PD-L1 Expression zugelassen (Pembrolizumab CPS $\geq 10\%$; Atezolizumab PD-L1 $\geq 5\%$) [43]. Allerdings sind prädiktive Biomarker für ein Therapieansprechen bisher nicht prospektiv validiert. Nebenwirkungen war in den beiden Studien niedrig.

6.1.3.1.2 Zweitlinie

6.1.3.1.2.1 Chemotherapie

Wenn der Progress nach mehr als einem halben Jahr Remission als Folge einer cisplatinhaltigen Chemotherapie auftritt, ist eine Wiederaufnahme der vorherigen Therapie sinnvoll.

In der zweiten Linie der Chemotherapie wurden in der Zulassungsstudie für Vinflunin neben dem Allgemeinzustand (ECOG Performance Score) Lebermetastasen, der Hämoglobinwert und die Zeit, die seit dem Ende der Erstlinientherapie bis zum Progress vergangen ist, als relevante Risikofaktoren identifiziert [44]. Vinflunin ist in Europa für die Zweitlinientherapie des Harnblasenkarzinoms nach einer vorherigen platinhaltigen Therapie zugelassen, da es einen Überlebensvorteil gegenüber supportiver Therapie aufwies (Hazard Ratio 0,78; Median 2,6 Monate). Ohne einen Risikofaktor betrug das mediane Gesamtüberleben 14,2 Monate vs. 1,7 Monaten mit mehr als 2 Risikofaktoren. In einem anderen Patientenkollektiv wurden Paclitaxel/Gemcitabin in Kombination eingesetzt, die Risikofaktoren bestätigt und ein Gesamtüberleben ohne Risikofaktor von 11,8 Monate vs. 3,2 Monate mit mehr als 2 Risikofaktoren erreicht [45].

Andere mögliche Kombination beinhalten z.B. Carboplatin und Paclitaxel.

Da bisher weder das vorherige Ansprechen auf eine Chemotherapie [46] noch die Zahl der vorangegangenen Therapien [47] in retrospektiven Analysen als prognostischer Faktor verifiziert werden konnte, kann dies nicht als Entscheidungskriterien genutzt werden.

6.1.3.1.2.2 Immuntherapie

Inzwischen wurden in mehreren Studien die Wirksamkeit einer Immuntherapie mit PD1- bzw. PD-L1-Inhibitoren gezeigt. Die aktuellen Daten können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Pembrolizumab führte in einer randomisierten Phase-III-Studie gegenüber einer Monochemotherapie (Taxan, Vinflunin) zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,73; Median 2,9 Monate), nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [48]

sowie in der Analyse der Lebensqualität zu einer signifikanten Verlängerung der „time to deterioration (TTD)“ (median, 3,5 Monate v 2,3 Monate; HR 0,72; p=0,004) [49].

- Atezolizumab führte in einer einarmigen Phase-II-Studie bei 315 Patienten zu einer Remissionsrate von 15% und einer mittleren Gesamtüberlebenszeit von 7,4 Monaten [50]. Erste Daten einer konfirmatorischen, randomisierten Phase-III-Studie zeigen keinen signifikanten Vorteil beim progressionsfreien und beim Gesamtüberleben gegenüber einer Monotherapie (Taxan, Vinflunin).
- Nivolumab führte in einer nicht-randomisierten Phase-II-Studie bei 270 Patienten zu einer Remissionsrate von 20% [51].
- Durvalumab führte in einer Phase I/II-Studie zu einer Rate objektiver Remissionen von 31% [52].
- Avelumab führte in einer Phase Ib-Studie zu einer Rate objektiver Remissionen von 16% [53].

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist niedrig, auch niedriger als unter Chemotherapie.

Diese 5 Checkpoint-Inhibitoren wurden von der FDA für die Therapie des metastasierten Blasenkarzinoms in der Zweitlinie zugelassen. Daten zum Zulassungsstatus in Deutschland, Österreich und der Schweiz sind in [Blasenkarzinom Zulassung](#) zusammengefasst.

6.1.3.2 Operation

6.1.3.2.1 Palliative Zystektomie

Eine Zystektomie in palliativer Intention ist nur selten erforderlich, aber sie kann zur Symptomkontrolle wie Blutungen, Fäkalurie, Harnstau, Schmerzen sinnvoll sein, wenn eine andere Möglichkeit nicht besteht.

6.1.3.2.2 Metastasenresektion nach Chemotherapie

Eine Metastasenresektion in kurativer Absicht kann bei Patienten mit primärem Urothelkarzinom der Harnblase in seltenen Fällen interdisziplinär entschieden werden.

Eine Metastasenresektion kann zusätzlich unter nicht-kurativer Absicht erfolgen, wenn die Metastase symptomatisch ist und diese Symptome durch die Metastasenresektion behoben werden können, wie z.B. bei einer frischen Querschnittssymptomatik einer Wirbelkörpermetastase.

6.1.3.3 Bestrahlung

Strahlentherapie ist eine effektive Option bei lokaler Symptomatik, z. B. bei medikamentös nicht beherrschbaren Schmerzen, oder nach Wirbelkörper-Operation bei symptomatischer Rückenmarkskompression [54].

7 Rehabilitation

Patienten mit Harnblasenkarzinomen benötigen nach der Zystektomie und einer Harnableitung eine Anschlussbehandlung, die auf die besonderen Bedürfnisse angepasst ist. Nach einer neoadjuvanten Therapie kann die Anschlussbehandlung möglichst rasch postoperativ beginnen. Bei adjuvanter Chemotherapie sollte sie erst nach deren Abschluss erfolgen. Bei Patienten in postoperativ stark reduziertem Allgemeinzustand kann eine somatische und psychische Konsolidierung zur Gewährleistung der Durchführbarkeit der geplanten adjuvanten Therapie erforderlich sein.

In der Rehabilitation werden mit dem dafür notwendigen therapeutischen Spektrum die postoperativen Funktionsstörungen interdisziplinär behandelt. Insbesondere die Harninkontinenz, Blasenentleerungsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen und ggf. Umgang mit einem Urostoma stehen im Mittelpunkt. Bei Multimorbidität der meist älteren Patienten erfolgt eine individuelle Anpassung der Behandlungsstrategien an die psychische und physische Leistungsfähigkeit. Bei berufstätigen Patienten stellt die Information zur Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben und die Vermittlung konkreter Hilfen zur Rückkehr in die Erwerbsfähigkeit eine zusätzliche Aufgabe dar.

7.1 Harnableitung

Patienten mit Neoblase nach Zystektomie benötigen zur Überwindung der postoperativen Harninkontinenz ein multimodales Konzept mit Physiotherapie, Edukation, medikamentöser Therapie, und ggf. ein Biofeedback-Sphinktertraining mit videoassistierter Zystoskopie [55]. Demgegenüber benötigen Patienten mit Anlage eines Urostomas eine Schulung zur selbstständigen Versorgung mit einer psychoonkologischen Begleitung zur Verbesserung der Akzeptanz des veränderten Körperbildes.

Die Patienten werden zudem darin geschult, auf eine mögliche Azidose, Mukusentwicklung in der Darmersatzblase, Harnwegsinfekte oder -obstruktionen sowie Verdauungsprobleme zu achten. Eine ausreichende Trinkmenge stellt immer wieder ein Problem dar [56].

7.2 Sexualfunktionsstörungen

Zu den Störungen der sexuellen Funktionen liegen bei der Frau wenige Daten vor, während bei Männern die erektile Dysfunktion mit erprobten Hilfsmitteln behandelt werden kann. Hierzu gehört die Medikation mit Phosphodiesterasehemmern nach nerverhaltenden Operationstechniken. Bei Unwirksamkeit ihrer alleinigen Verwendung stehen Vakuumerektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandinapplikationen zur Verfügung.

7.3 Lymphödeme

Lymphödeme der Beine sollten mit einer Kompression durch Strümpfe oder elastische Wicklung behandelt werden. Auch eine manuelle Lymphdrainage ist nach Thromboseausschluss und Ausschluss einer Lymphozele sinnvoll.

In Analogie zur Therapie von Ödemen z.B. am Arm nach Operation eines Mammakarzinoms ist möglicherweise auch eine Bewegungstherapie mit körperlichem Training zu empfehlen – Daten liegen hierzu jedoch nicht vor und die Expertenmeinungen divergieren von körperlicher Schonung bis zur aktiven Bewegungstherapie.

7.4 Rehabilitation nach Chemotherapie

Nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie im Rahmen der Primärtherapie des Harnblasenkarzinoms werden auch die typischen Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen wie die Cisplatin-induzierte Polyneuropathie oder Fatigue behandelt.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Wünschenswert ist die regelmäßige Erfassung der Lebensqualität, der Belastung (Distress) und der Symptomlast als „PROs“ (Patient-Reported Outcomes). Dies ist über das „Distress-Thermometer“ einfach in die regelmäßige Patientenbetreuung zu integrieren. Auch komplexere Scores wie die Lebensqualitätsfragebögen der EORTC oder Fatigue-Fragebögen sind möglich, jedoch deutlich aufwändiger.

8.2 Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge.

8.2.1 Nicht muskelinvasives Harnblasenkarzinom

Die nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinome werden nach der EORTC-Risikoklassifikation in Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko-Karzinome eingeteilt. Die Nachsorge entsprechend des Risikos erfolgt analog der NICE-Leitlinie [57], siehe [Tabelle 8](#).

Tabelle 8: Nachsorge bei nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom

Untersuchung	Zeit nach Primärtherapie in Monaten												
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	48	60	jährlich
niedriges Risiko													
Zystoskopie	X			X				X		X	X	X	
intermediäres Risiko													
Zystoskopie	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	
Urinzytologie	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	
Dünnschicht-CT-Urographie oder MRT				X				X		X	X	X	
hohes Risiko													
Zystoskopie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urinzytologie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dünnschicht-CT-Urographie oder MRT				X				X		X	X	X	

8.2.2 Muskelinvasives Harnblasenkarzinom

Die Nachsorge wird an die primär kurativ intendierte Therapie in unterschiedlicher Form angepasst. Die Empfehlungen folgen der Adaptation der NICE-Leitlinie durch die S3-Leitlinie der AWMF [15]. Unklar ist, ob die frühzeitige Diagnose einer Metastasierung mit entsprechend frü-

herem Beginn einer Chemotherapie zu einer Überlebenszeitverlängerung führt oder ob dabei lediglich der „Lead-time-Bias-Effekt“ zum Tragen kommt.

8.2.2.1 Radikale Zystektomie und Harnableitung

Lokal begrenzte Harnblasentumore $\leq pT2pN0$ werden das erste Mal nach 3-6 Monaten mittels CT Thorax und Abdomen, Urethroskopie, Spülzytologie und Urinzytologie für den oberen Harntrakt kontrolliert, dann 2 Jahre in 6 Monatsintervallen, im 3.-5. Nachsorgejahre alle 12 Monate und ab dem 6. Jahr erfolgt eine Bildgebung nur bei positiver Urinzytologie oder neuer Hydronephrose.

Bei lokal fortgeschrittenen Blasenkarzinomen ($\geq pT3$ und/oder $pN1$) beginnt die bildgebende Nachsorge nach 3-6 Monaten bis zum 3. Jahr, in den folgenden 3 Jahren ist sie alle 12 Monate und ab dem 6. Jahr nur bei neuer Hydronephrose oder positiver Urinzytologie indiziert.

Wegen eines möglichen Vitamin B12-Mangels wird ab dem 3. Jahr jährlich der Vitamin B12 Spiegel kontrolliert. Auf funktionelle Störungen der Harnableitung sollte in den gleichen Abständen geprüft werden, eine langjährige Fortführung in jährlichem Abstand ist auch ab dem 6. Jahr empfehlenswert.

Tabelle 9: Nachsorge nach Zystektomie bei $\leq pT2pN0$

Diagnostik	Zeit nach Zystektomie in Monaten											
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	jährlich
Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
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
Spülzytologie (defunktionalisierte 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	bei V.a. Rezidiv
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
Psychoonkologischer Sozialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabelle 10: Nachsorge nach Zystektomie bei \geq pT3 und/oder pN+, oder nach multimodaler Therapie

Diagnostik	Zeit nach Zystektomie in Monaten											
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	jährlich
Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
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
Spülzytologie (defunktionalisierte Urethra)		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. Urographie	(X)	X	X	X	X		X		X		X	bei V.a. Rezidiv
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
Psychoonkologischer Sozialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

8.2.2.2 Nachsorge nach multimodaler Therapie

Bei Patienten, die sich in kompletter Remission befinden, ist eine lebenslange regelmäßige Kontrolle durch Zystoskopien und Urinzytologie erforderlich, die in den ersten 3 Jahren in 3-Monatsintervallen, im 4. und 5. Jahr alle 6 Monate und ab dem 5. Jahr jährlich stattfinden sollten. Bei suspekten Befunden sind Biopsien und ggf. eine frühere Kontrolle notwendig. Die übrige Bildgebung entspricht der Nachsorge nach Zystektomie.

9 Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/harnblase/index.html
3. <http://www.nicer.org/de/statistiken-atlas/krebsinzidenz/>
4. Bakkar AA, Wallerand RH, Radvanyi F et al.: *FGFR3* and *TP53* Gene Mutations Define Two Distinct Pathways in Urothelial Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancer Res* 63:8108-8112, 2003. PMID:14678961
5. Lerner SP, Robertson G, Kim J et al.: Comprehensive molecular characterization and analysis of muscle-invasive urothelial carcinomas. ASCO Annual Meeting 2017, Abstract 4500. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4500
6. Thompson DB, Siref LE, Feloney MP et al.: Immunological basis in the pathogenesis and treatment of bladder cancer. *Expert Rev Clin Immunol* 11:265-279, 2015. DOI:10.1586/1744666X.2015.983082
7. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M 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* 63:379-385, 2013. DOI:10.1016/j.eururo.2012.07.047
8. Barrow P, Khan M, Laloo et al.: 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* 100:1719-1731, 2013. DOI:10.1002/bjs.9316

9. Humans, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t. Personal habits and indoor combustions. 2012; Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/index.php>.
10. <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BJNR262300997.html>
11. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe 2013 [cited 2013 14.11.2013];
12. Chaturvedi, A.K., et al., Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 99:1634-1643, 2007. DOI:10.1093/jnci/djm201
13. Brinkman M, Zeegers MP: Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008, Sep (218):25-36, 2008. DOI:10.1080/03008880802285073
14. Raisi O, Magnani C, Bigiani N et al.: The diagnostic reliability of urinary cytology: a retrospective study. *Diagn Cytopathol* 40:608-614, 2012. DOI:10.1002/dc.21716
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>
16. Catto JW, Hartmann A, Stoehr R et al.: Multifocal urothelial cancers with the mutator phenotype are of monoclonal origin and require panurothelial treatment for tumor clearance. *J Urol* 175:2323-2330, 2006. DOI:10.1016/S0022-5347(06)00256-4
17. Moch HH, Ulbright TM, Reuter VE: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, in WHO OMS. 2016, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
18. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W 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* 49: 466-475, 2006. DOI:10.1016/j.eururo.2005.12.031
19. Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LM et al.: Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy; a single institution experience. *Eur Urol* 48:239-245, 2005. DOI:10.1016/j.eururo.2005.03.022
20. Lee CT, Madii R, Daignault S et al.: Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol* 175:1262-1267, 2006. DOI:10.1016/S0022-5347(05)00644-0
21. Advanced Bladder Cancer Metaanalysis Collaboration: 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 Urology* 48:202-205, 2005. DOI:10.1016/j.eururo.2005.04.006
22. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T 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* 25:1192-1198, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdu126
23. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23:4602-4608, 2005. DOI:10.1200/JCO.2005.07.757
24. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM 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* 16:76-86, 2015. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71160-X

25. 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* 61:1039-1047, 2012. DOI:10.1016/j.eururo.2012.02.028
26. Bochner BH, Kattan MW, Vora KC: Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol* 24:3967-3972, 2006. DOI:10.1200/JCO.2005.05.3884
27. Knodler JJ, Boorjian SA, Kim SP et al.: Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J Urol* 188:1115-1119, 2012. DOI:10.1016/j.juro.2012.06.029
28. Huddart RA, Hall E, Lewis R, Birtle A, SPARE Trial Management Group: Life and death of spare (selective bladder preservation against radical excision): reflections on why the spare trial closed. *BJU Int* 106:753-755, 2010. DOI:10.1111/j.1464-410X.2010.09537.x
29. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU et al.: Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 61:705-711, 2012. DOI:10.1016/j.eururo.2011.11.010
30. Mak RH, Hunt D, Shipley WU 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* 32:3801-3809, 2014. DOI:10.1200/JCO.2014.57.5548
31. Krause FS, Walter B, Ott OJ et al: 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 31:985-990, 2011. PMID:21498726
32. James ND, Hussain SA, Hall E et al.: Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 366:1477-1488, 2012. DOI:10.1056/NEJ-Moa1106106
33. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R et al.: Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 20:3061-3071, 2002. DOI:10.1200/JCO.2002.11.027
34. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J et al.: Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 29:2432-2438, 2011. DOI:10.1200/JCO.2011.34.8433
35. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M et al.: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 17: 3173-3181, 1999. DOI:10.1200/JCO.1999.17.10.3173
36. Bellmunt 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* 95:751-757, 2002. DOI:10.1002/cncr.10762
37. De Santis M 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* 30:191-199, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.37.3571
38. Bellmunt J, von der Maase H, Mead H 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* 30:1107-1113, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.6979
39. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ et al.: Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl 3:iii40-48, 2014. DOI:10.1093/annonc/ mdu223

40. Witjes AJ, Lebret T, Comperat EM et al.: Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Euro Urol* 71:462-475, 2017. DOI:[10.1016/j.eururo.2016.06.020](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.020)
41. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, 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 Nov;18(11):1483-1492. DOI:[10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)
42. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE 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* 389:67-76, 2017. DOI:[10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2)
43. Bellmunt J 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* 27:4454-4461, 2009. DOI:[10.1200/JCO.2008.20.5534](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534)
44. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer_en
45. Niegisch G, Fimmers R, Siener R et al.: Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Euro Urol* 60:1087-1096, 2011. DOI:[10.1016/j.eururo.2011.07.063](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.063)
46. Pond GR, Bellmunt J, Fougeray R 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* 11: 495-500, 2013. DOI:[10.1016/j.clgc.2013.04.025](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.04.025)
47. Pond GR, Bellmunt J, Rosenberg JE 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* 13:71-79, 2015. DOI:[10.1016/j.clgc.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.06.004)
48. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 376:1015-1026, 2017. DOI:[10.1056/NEJMoa1613683](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683)
49. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T 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* 387:1909-1920, 2016. DOI:[10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)
50. Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, et al.: Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(16):1579-1587. DOI:[10.1200/JCO.2017.76.9562](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9562)
51. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18:312-322, 2017. DOI:[10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7)
52. Powles T, O'Donnell PH, Massard C 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* 3:e172411, 2017. DOI:[10.1001/jamaoncol.2017.2411](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2411)
53. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A et al.: Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a

- multicenter, phase Ib study. J Clin Oncol 35:2117-2124, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.71.6795
54. Hoskin P, Misra V, Hopkins K et al.: SCORAD III: Randomized noninferiority phase III trial of single-dose radiotherapy (RT) compared to multifraction RT in patients (pts) with metastatic spinal canal compression (SCC).vASCO Annual Meeting, Abstract 10004, 2017. http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_186591.html
55. Hoffmann WL, Otto, U: Das videoendoskopische Biofeedback-Sphinktertraining zur Therapie der postoperativen Harninkontinenz nach radikalchirurgischen Operationen, Extracta Urol 2002;32-22, 2002.
56. Müller GB, Otto U, Vahlensieck W, Zermann DH: Wie effektiv ist die fachspezifische stationäre Anschlussheilbehandlung (AHB) nach Zystektomie mit Anlage einer Ileum Neoblase? Urologe. 2014.
57. NICE. Bladder cancer: diagnosis and management. 2015; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2>

11 Therapieprotokolle

- [Blasenkarzinom, muskelinvasiv - medikamentöse Tumorthherapie](#)

13 Zulassungsstatus

- [Blasenkarzinom - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

14 Links

Berufliche Exposition <http://www.thieme-connect.de/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243897>

15 Anschriften der Autoren

Prof. Dr. Maïke de Wit

Vivantes Klinikum Neukölln
Klinik für Innere Medizin
Hämatologie und Onkologie
Rudower Str. 48
12351 Berlin
maïke.dewit@vivantes.de

Univ. Prof. Dr. med. Thomas Bauernhofer

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Onkologie
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
thomas.bauernhofer@medunigraz.at

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
c.bokemeyer@uke.de

Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm

Klinik und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena
nora.hesse@med.uni-jena.de

Dr. med. Wilfried Hoffmann

Onkologische Fachklinik Park-Therme
Hamm Kliniken GmbH
Ernst-Eisenlohr-Str. 6
79410 Badenweiler
wilfried.hoffmann@hamm-kliniken.de

Prof. Dr. med. Anja Lorch

Universitätsspital Zürich
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie
Rämistr. 100
8091 Zürich
anja.lorch@usz.ch

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebs Epidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

Prof. Dr. med. Claus Rödel

Johann-Wolfgang-Goethe Universität
Universitätsklinikum Frankfurt a. M.
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a. M.
Clausmichael.Roedel@kgu.de

Prof. Dr. med. Frank Stenner-Liewen

Universitätsspital Basel
Klinik für Onkologie
Petersgraben 4
4031 Basel
frank.stenner@usb.ch

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).