

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

Kurzversion 1.1 - November 2016

AWMF-Registernummer: 032/038OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	7
1.1.	Herausgeber.....	7
1.2.	Federführende Fachgesellschaft(en).....	7
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	7
1.4.	Kontakt.....	7
1.5.	Zitierweise.....	7
1.6.	Besonderer Hinweis.....	7
1.7.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	8
1.8.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	9
1.8.1.	Koordination und Redaktion.....	9
1.8.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und deren Mandatsträger.....	9
1.9.	Verwendete Abkürzungen.....	10
2.	Einführung.....	12
2.1.	Adressaten und Geltungsbereich.....	12
2.1.1.	Patientenzielgruppe	12
2.1.2.	Anwenderzielgruppe und Versorgungsbereich.....	12
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	12
2.2.	Grundlagen der Methodik	13
2.2.1.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	13
3.	Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	14
3.1.	Epidemiologie.....	14
3.1.1.	Häufigkeit des Harnblasenkarzinoms in Deutschland	14
3.2.	Risikofaktoren	14
3.2.1.	Anerkennung von Risikofaktoren durch die Unfallversicherungsträger.....	15
3.3.	Prävention.....	17
3.3.1.	Validierte Maßnahmen zur Primärprävention und Tertiärprävention des Harnblasenkarzinoms	17
3.3.2.	Früherkennung und Screening des Harnblasenkarzinoms anhand diagnostischer Marker.....	17

4.	Tumorklassifikation.....	18
4.1.	Molekulare und immunhistochemische Prognoseparameter bei der Diagnostik des nicht-muskelinvasiven und invasiven Urothelkarzinoms der Harnblase	20
4.2.	Aufarbeitung des Zystektomiepräparat und des Lymphadenektomiepräparats nach histomorphologischen Kriterien	21
4.3.	Histopathologische Minimalanforderungen für das Biobanking	22
4.4.	Vergleich von Paraffinhistologie des Zystektomie-präparates zur Schnellschnittdiagnostik der Absetzungsränder von Urethra und Ureter in Bezug auf die Diagnosesicherheit	22
5.	Diagnostik und Stadieneinteilung	23
5.1.	Einführung	23
5.2.	Urinzytologie und diagnostische Marker	23
5.3.	Primärdiagnostik des Harnblasenkarzinoms	23
5.4.	Tumor-Staging	24
5.5.	Bildgebende Diagnostik beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom	25
5.6.	Bildgebende Diagnostik beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom	25
5.7.	Bildgebende Diagnostik beim metastasierten Harnblasenkarzinom	26
5.8.	Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	26
5.9.	Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms.....	26
5.10.	Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des metastasierten Harnblasenkarzinoms	26
6.	Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms.....	27
6.1.	Technik der transurethralen Blasentumorresektion	27
6.2.	Neue Detektionstechniken des Blasenkarzinoms.....	28
6.3.	Die TUR-Nachresektion beim nicht-muskelinvasiven Blasentumor	28
6.4.	Postoperative Chemotherapie-Frühinstitution nach TUR-Blasenresektion.....	29
6.5.	Einsatz der adjuvanten intravesikalen Instillationsbehandlung	30
6.6.	Einfluss der verschiedenen adjuvanten BCG-Instillations-Schemata auf die Rezidiv- und Progressionsrate	31

6.7.	Maßnahmen zur Reduktion der Nebenwirkungen und Steigerung des Therapieeffekts einer BCG-Instillationstherapie.....	31
6.8.	Diagnostik und Therapie beim isolierten Carcinoma in situ der Harnblase	32
6.9.	Gemcitabin als adjuvante intravesikale Instillationsmaßnahme sowie alternative Verfahren... 32	
6.10.	Alternativtherapien bei Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom.....	33
7.	herapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms	34
7.1.	Prognosefaktoren des muskelinvasiven Blasenkarzinoms	34
7.2.	Radikale Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten	35
7.3.	Partielle Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten.....	36
7.4.	Perioperatives Management im Sinne der Fast-track Chirurgie bei Zystektomiepatienten.....	36
7.5.	Einfluss der Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.....	37
7.6.	Indikation zur Urethrektomie	38
7.6.1.	Urethrektomie bei Frauen	38
7.6.2.	Urethrektomie bei Männern	39
7.6.3.	Urethrales Rezidiv	39
7.7.	Einfluss einer Verzögerung der radikalen Zystektomie nach Erstdiagnose auf die Prognose von Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom	40
7.8.	Transurethrale Resektion gefolgt von Radiochemotherapie als Alternative zur radikalen Zystektomie bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase.....	40
7.9.	Durchführung der TUR-B vor geplanter Radiotherapie/Radiochemotherapie	41
7.10.	Etablierte Bestrahlungskonzepte und simultane Chemotherapeutika für die Radiotherapie/Radiochemotherapie beim muskelinvasiven Urothelkarzinom	41
7.11.	Durchführung des Re-Stagings nach Radiotherapie/Radiochemotherapie.....	42
7.12.	Indikation zur Salvage-Zystektomie beim high-risk T1 Urothelkarzinom oder muskelinvasivem Urothelkarzinom nach erfolgter Radiotherapie/Radiochemotherapie	42
7.13.	Palliative Zystektomie.....	42
8.	Harnableitung	43
8.1.	Verschiedene Formen der Harnableitung unter Berücksichtigung von Morbidität, Mortalität und Lebensqualität	43

8.2.	Intrakorporale Harnableitung nach radikaler roboterassistierter Zystektomie.....	45
9.	Neoadjuvante/adjuvante Therapie und palliative Chemotherapie	46
9.1.	Neoadjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom	46
9.2.	Adjuvante Chemotherapie.....	47
9.3.	Prädiktive Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit von neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie	48
9.4.	Postoperative Radiotherapie/ Radiochemotherapie nach radikaler Zystektomie.....	48
9.5.	Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom.....	48
9.5.1.	Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Erstlinientherapie.....	48
9.5.2.	Nutzen der Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom.....	49
9.6.	Nicht-cisplatinbasierte Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Urothelkarzinom.....	50
9.6.1.	Patientengruppe.....	50
9.6.2.	Substanzen, Substanzkombinationen und Anzahl der Therapiezyklen.....	51
9.7.	Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom.....	52
9.7.1.	Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Zweitlinientherapie.....	52
9.7.2.	Monosubstanzen, Substanzkombinationen und Anzahl der Therapiezyklen.....	52
9.8.	Indikation zur Metastasenresektion nach Chemotherapie	53
9.9.	Therapie von Knochenmetastasen	53
10.	Rehabilitation, Lebensqualität, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin	55
10.1.	Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung.....	55
10.2.	Rehabilitationsmaßnahmen für Blasenkarzinompatienten nach systemischer Chemotherapie	57
10.3.	Erfassung der Lebensqualität bei Blasenkarzinompatienten.....	57
10.4.	Psychosoziale Aspekte: Beratung, Begleitung und Behandlung.....	58
10.5.	Nebenwirkungen der Chemotherapie	58
11.	Nachsorge des Harnblasenkarzinoms.....	59
11.1.	Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms.....	59
11.1.1.	Risikoklassifikation.....	59
11.1.2.	Risikoadaptierte Nachsorge des NMIBC	63

11.2.	Nachsorge des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms	66
11.2.1.	Einleitung	66
11.2.2.	Nachsorge von Blasenkarzinom-Patienten nach kurativ intendierter Zystektomie	66
11.2.3.	Nachsorge bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase nach erfolgreicher Radiotherapie/Radiochemotherapie-basierter multimodaler Therapie	70
11.3.	Nachsorge des metastasierten Harnblasenkarzinoms	70
11.3.1.	Nachsorge im metastasierten Stadium	70
11.3.2.	Bildgebende Diagnostik beim metastasierten Harnblasenkarzinom	71
12.	Qualitätsindikatoren.....	72
14.	Anlagen.....	77
14.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN.....	77
14.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung.....	77
14.2.1.	Statements	78
14.2.2.	Expertenkonsens (EK)	78
14.3.	Klassifikation der aromatischen Amine	79
15.	Tabellenverzeichnis.....	82
16.	Literaturverzeichnis.....	83

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 Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)



Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom der DKG e.V. (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): Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Kurzversion 1.1, 2016, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>, (Stand: TT.MM.JJJJ)

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1

November 2016 Version 1.1: Korrektur der Tabelle zur WHO-Klassifikation.

1.7. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit 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.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenzbericht: Subgruppeneffekte der Wirksamkeit und Sicherheit von organerhaltenden, adjuvanten und neoadjuvanten Therapien des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase - Systematische Übersichtsarbeit und Subgruppenanalyse; Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Donauuniversität Krems, Österreich
- Dokument mit Evidenztabelle

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>)
- AWMF (www.awmf.org/leitlinien/)

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. Margitta Retz, Klinikum rechts der Isar München

Prof. Dr. Jürgen Gschwend, Klinikum rechts der Isar München

Dr. Philipp Maisch, Klinikum rechts der Isar München

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und deren Mandatsträger

- **Federführend:** Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU), Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Prof. Dr. Herbert Rübber, Prof. Dr. Arnulf Stenzl, Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Prof. Dr. Markus Kuczyk, Prof. Dr. Michael Stöckle, Prof. Dr. Jürgen Gschwend
- Arbeitsgemeinschaft erbliche Tumorerkrankungen der DKG e. V. (AET), PD Dr. Reiner Caspari
- Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie der DKG e.V. (AIO), Prof. Dr. Jörg Beyer (bis Ende 2013), Prof. Dr. Viktor Grünwald (seit Januar 2014)
- Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie der DKG e.V. (AOP), Prof. Dr. Amdt Hartmann
- Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der DKG e.V. (APM), Prof. Dr. Björn Volkmer (bis Ende 2013)
- Arbeitskreis onkologische Rehabilitation der DGHO e.V. (AKOR), Prof. Dr. Oliver Rick
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie der DKG e.V. (PRiO), Prof. Dr. Franz-Josef Prott
- Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der DKG e.V. (PSO), Dr. Anne Rose
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG e.V. (ARO), Prof. Dr. Claus Rödel
- Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen der DGU e.V. (AKR), Prof. Dr. Ulrich Otto
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in d. Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der DKG e.V. (ASORS), Prof. Dr. Maike de Wit
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG e.V. (AUO), PD Dr. Carsten-Henning Ohlmann
- Berufsverband der deutschen Pathologen e. V. (BDP), Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke
- Berufsverband der deutschen Urologen e. V. (BDU), Dr. Bernt Göckel-Beining
- Berufsverband der der Niedergelassenen Hämatologen u. Onkologen e. V. (BNHO), Dr. Sven Detken
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (BDP), Dipl. Soz. Martin Beyer (seit Februar 2015)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), Prof. Dr. Bernd Krause
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN), Prof. Dr. Carsten Bokemeyer
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGPalli), PD Dr. Jan Gärtner
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO), PD Dr. Christian Weiss
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW), Dr. Holger Hass (seit Februar 2014)
- Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG), PD Dr. Dirk Beyersdorff
- Deutscher Forschungsverbund Blasenkarzinom e. V. (DFBK), PD Dr. Roman Nawroth

- Deutscher Verband der Ergotherapeuten e. V. (DVE), Margot Grewohl
- Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. (ZVK), Ulla Henscher
- Deutscher Verband Technischer Assistentinnen/Assistenten in der Medizin e. V. (DVAT), Marco Kachler (bis Sommer 2014)
- Fachgesellschaft Stoma, Kontinenz und Wunde e.V. (FgSKW, vormals DVET), Karin Simons, Gabriele Gruber
- Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom der DKG e.V. (IABC), Prof. Dr. Peter Albers, Prof. Dr. Maria de Santis, Prof. Dr. Margitta Retz
- Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege der DKG e.V. (KOK), Tobias Klein (seit Februar 2015)
- Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e.V. (ShB), Dr. Manfred Petrik, Joachim Weier

1.10. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
BK	Berufskrankheit
CI	Konfidenzintervall
CIS	Carcinoma in situ
CK 5/6	Cytokeratin 5 und 6
CK7	Cytokeratin 7
CK20	Cytokeratin 20
CT	Computertomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
EAU	European Association of Urology, Europäische Urologenvereinigung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung,
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Europäische Organisation zur Erforschung und Behandlung von Krebs
FISH	Floureszenz-in-situ Hybridisierung
GATA	GATA binding protein
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group
HD-MVAC	High-Dose- MVAC, Hochdosis-MVAC

Abkürzung	Erläuterung
IABC	Inderdisziplinäre Arbeitsgruppe Blasenkarzinom e. V.
LA	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence
MCAVI	Methotrexat, Carboplatin, Vinblastin, GC = Gemcitabin, Cisplatin
MMC	Mitomycin-C
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Methotrexat, Vinblastin
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
N	N-Status, Lymphknotenstatus
NBI	Narrow-Band Imaging
NMIBC	Non-muscleinvasive bladder cancer, nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom
NMP22	Nukleäres Matrix Protein 22
NYHA	von der New York Heart Association veröffentlichtes Schema zur Einteilung von Herzkrankheiten
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
P63	Transformation-related protein 63
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PS	Performance Status
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RCT	Randomized Clinical Trial, Randomisierte klinische Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ST	Statement
T	T-Stadium, Tumorstadium
TNM-Klassifikation	Klassifikation nach T=Tumor, N=Nodes, Lymphknoten und M=Metastasen (Tumor-Nodes-Metastases)
TUR-BT	Transurethrale Resektion eines Blasen Tumors
UICC	Union internationale contre le cancer, internationale Union gegen den Krebs
WHO	World Health Organization, Welt-Gesundheitsorganisation

1. Einführung

1.1. Adressaten und Geltungsbereich

1.1.1. Patientenzielgruppe

Patienten, mit dem Verdacht einer Erkrankung wie auch Patienten, die an einem Harnblasenkarzinom erkrankt sind sowie jeweils deren Angehörige sollen mit Hilfe dieser Leitlinie im Verlauf der Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge Unterstützung finden.

1.1.2. Anwenderzielgruppe und Versorgungsbereich

Die Empfehlungen der interdisziplinären Leitlinie richten sich an Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen, Pflegekräfte sowie Berufsgruppen, die mit der ambulanten und/oder stationären Versorgung, Behandlung und Rehabilitation von Patienten und deren Angehörigen betraut sind.

Ferner richtet sich die Leitlinie an medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften, Interessensvertretungen von Patienten, Kostenträger, gesundheitspolitische Entscheidungsträger und Einrichtungen, Qualitätssicherungseinrichtungen (z.B. Tumorregister) sowie die an die interessierte Öffentlichkeit zur Information über die Versorgung und Behandlung von Patienten mit einem Harnblasenkarzinom.

Insbesondere wendet sich die Leitlinie an folgende Personengruppen:

- Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung
- Niedergelassene und klinisch tätige Urologen, Onkologen, Strahlentherapeuten, Pathologen, Palliativmediziner
- 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
- Selbsthilfegruppen

1.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Diese S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung, jedoch spätestens bis März 2021 gültig. Es erfolgt eine kontinuierliche Überprüfung der Aktualität. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen. Bei dringendem Änderungsbedarf, z.B. durch Ergebnisse relevanter Studien oder Warnhinweise, können kurzfristige und nur Teilbereiche betreffende Aktualisierungen in Form von Amendments durchgeführt werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Heidrun Rexer; MeckEvidence; Seestraße 11; 17252 Schwarz
Tel: 039827/79 677
Fax 039827/79 678
heidrun.rexer@meckevideance.de

1.2. 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 (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom.92.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sind in den Anlagen 14.1 und 14.2 erläutert.

1.2.1. 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). Weitere Mittel zur Unterstützung des Leitlinienprojekts wurden durch die Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Urologie (für eine wissenschaftliche Mitarbeiterstelle) und die Deutsche Gesellschaft für Urologie (für Reisekosten und Konferenzen) zur Verfügung gestellt.

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 (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Blasenkarzinom.92.0.html>) aufgeführt.

Auf der 1. Konsensuskonferenz wurden die Relevanz der offengelegten Sachverhalte durch die Leitliniengruppe bewertet und verschiedene Optionen des Umgangs mit Interessenkonflikten in der Leitliniengruppe diskutiert. Hierbei wird deutlich, dass ein Ausschluss von Abstimmungen aufgrund jeglicher Tätigkeit für Firmen die Anzahl der Stimmberechtigten extrem minimieren würde und somit die Repräsentativität gefährdet wäre. Die Leitliniengruppe beschloss, dass sich Mandatsträger nur bei der Konsentierung entsprechender Empfehlungen/Statements enthalten, bei denen ein Interessenkonflikt vorliegt. Als Interessenkonflikt definierte die Leitliniengruppe ausschließlich den Besitz von Geschäftsanteilen bzw. eine Geschäftsbeteiligung.

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.

2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

2.1. Epidemiologie

2.1.1. Häufigkeit des Harnblasenkarzinoms in Deutschland

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
3.1.	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.		EK	

2.2. Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
3.1.	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.		EK	
3.2.	Zur genetischen Prädisposition für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms lässt die Datenlage außerhalb spezieller genetischer Syndrome (z. B. Lynch-Syndrom) keine generelle Aussage zu.		EK	
3.3.	Es soll kein Screening auf das Vorliegen spezieller genetischer Syndrome erfolgen.		EK	
3.4.	Bestimmte aromatische Amine können Harnblasenkarzinome auslösen.		EK	
3.5.	Cyclophosphamid, Chlornaphazin, Phenazetin und Aristolochiasäure erhöhen das Risiko für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms.		EK	
3.6.	Das Rauchen von Zigaretten ist ein Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
3.7.	Chronische Entzündungen der Harnblase können die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms begünstigen.		EK	
3.8.	Eine Strahlentherapie im kleinen Becken kann mit einer Latenzzeit von mehreren Jahren zur Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms führen.		EK	

Die aktuelle Einstufung der aromatischen Amine hinsichtlich ihrer krebsauslösenden Wirkung durch die DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) in die von ihr definierten Kategorien ist in Anlage 14.3 dargestellt

2.2.1. Anerkennung von Risikofaktoren durch die Unfallversicherungsträger

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
3.1.	Es gibt beruflich bedingte Expositionen, für die ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko gesichert ist.		EK	
3.2.	Bei Patienten mit Harnblasenkarzinom soll eine Berufsanamnese erhoben werden.		EK	

Tabelle 1: 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, Elektrotechnik, 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 [1]

Quelle: DGUV 2012 [1]

2.3. Prävention

2.3.1. Validierte Maßnahmen zur Primärprävention und Tertiärprävention des Harnblasenkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
3.1.	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.		EK	

2.3.2. Früherkennung und Screening des Harnblasenkarzinoms anhand diagnostischer Marker

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
3.1.	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.		EK	
3.2.	Bei Hochrisikokollektiven (Raucher, berufsbedingte Risikogruppen) kann durch Urinuntersuchungen auf Mikrohämaturie ein Harnblasenkarzinom früher erkannt werden, als bei bereits symptomatischen Patienten.		EK	
3.3.	Die Anwendung kommerziell verfügbarer Blut- und Urintests zur Früherkennung und zum Screening für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms außerhalb von Studien soll nicht erfolgen.		EK	
3.4.	Eine wiederholt gesicherte asymptomatische Mikrohämaturie sollte eine urologische Evaluation nach sich ziehen.		EK	

3. Tumorklassifikation

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 [2].

Tabelle 2: 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 Urotheliale Dysplasie	8121/0

Tabelle 3: 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	Regionale Lymphknoten		
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden		
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)		
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler 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		
	Stadien-Einteilung		
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a-b	N0	M0
Stage III	T3a-b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IV	T4b	N0	M0
	Any T	N1-3	M0
	Any T	Any N	M1

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.1.	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.		EK	
4.2.	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		EK	
4.3.	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.		EK	
4.4.	Für den Nachweis invasiver Einzelzellen soll in Zweifelsfällen (kleine Biopsie, Artefakte) eine Immunhistochemie mit einem Panzytokeratin-Antikörper durchgeführt werden.		EK	
4.5.	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.		EK	
4.6.	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.	0	3	[3-5]
4.7.	Molekulare Tests sollen für die Therapieplanung des Urothelkarzinoms ausserhalb von Studien nicht erfolgen.		EK	
4.8.	Nur in Zweifelsfällen kann beim nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom zur Unterscheidung von low- und high-Grade eine Immunhistochemie mit CK 20, Ki67 und p53 erfolgen.		EK	

3.2. Aufarbeitung des Zystektomiepräparat und des Lymphadenektomiepräparats nach histomorphologischen Kriterien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.9.	Schnellschnittdiagnosen des Ureter-/Urethraschnitttrandes sollen nur bei hoher Schnittqualität und in Kenntnis der Vorbefunde / Vortherapie formuliert werden.		EK	
4.10.	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.		EK	
4.11.	Multiple Tumoren des Zystektomiepräparates sollen getrennt befundet werden.		EK	
4.12.	In Mischtumoren sollte der Prozentsatz der jeweiligen histologischen Subtypen genannt werden.		EK	
4.13.	Bei invasiven Tumoren soll zusätzlich das dreistufige Gradingssystem (G1-3 entsprechend der WHO-Klassifikation von 1973) angegeben werden.		EK	
4.14.	Der Wachstumstyp des invasiven Karzinoms (plump oder netzig infiltrativ) sollte ergänzt werden.		EK	
4.15.	Alle Lymphknoten, die makroskopisch identifiziert werden können, sollen für die Histologie mindestens halbiert in einer Kapsel vorliegen, wenn es die Größe des Lymphknotens erlaubt.		EK	
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 Kapsel-überschreitendes Wachstum genannt werden.		EK	

3.3. Histopathologische Minimalanforderungen für das Biobanking

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.17.	Wenn Anschluss an eine Biobank als wesentliches Element moderner Forschung besteht, sollen unter Berücksichtigung lokaler ethischer/medizinrechtlicher Auflagen Gewebeproben gesammelt werden.		EK	

3.4. 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 (für Details siehe Langversion).

Zusammenfassend kann der positive urethrale und ureterale Schnitttrand 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.

4. Diagnostik und Stadieneinteilung

4.1. Einführung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
5.1.	<p>Zu den klinischen Zeichen und Befunden, die den Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinom begründen, gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mikrohämaturie, • schmerzlose Makrohämaturie, • positive Urinzytologie, • unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie, Drangsymptomatik oder Dysurie. 		EK	

4.2. Urinzytologie und diagnostische Marker

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
5.2.	Urinzytologie soll aus frischem Urin oder Morgenurin angefertigt werden.		EK	
5.3.	Bei der Abklärung einer Mikrohämaturie sollte die Mikroskopie des Urinsediments zur Beurteilung der Erythrozytenmorphologie durchgeführt werden.		EK	
5.4.	Eine negative Urinzytologie schließt ein high grade Urothelkarzinom/CIS mit hoher Sicherheit aus.		EK	
5.5.	Urinmarker sollen zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms nicht angewendet werden.		EK	

4.3. Primärdiagnostik des Harnblasenkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
5.6.	Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom sollte zum Ausschluss eines Harnstaus primär eine Sonographie erfolgen.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
5.7.	Bei Patienten mit Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom soll als Standard in der Primärdiagnostik eine Weißlicht-Zystoskopie durchgeführt werden.		EK	
5.8.	Die Weißlicht-Zystoskopie in der Primärdiagnostik kann sowohl mit einem flexiblen als auch mit einem rigiden Zystoskop durchgeführt werden.		EK	
5.9.	Die flexible Zystoskopie führt gegenüber der rigiden Zystoskopie bei gleicher Effektivität zu einer Reduktion der Morbidität und zur Verbesserung des Patientenkomforts.		EK	
5.10.	Eine Fluoreszenz-basierte Zystoskopie kann in der Primärdiagnostik des Harnblasenkarzinoms eingesetzt werden.		EK	
5.11.	Bei zystoskopischem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom soll eine histologische Sicherung erfolgen (siehe Kapitel 6).		EK	
5.12.	Nach Ausschluss eines Harnblasentumors durch eine Zystoskopie als Ursache für eine Mikro- bzw. Makrohämaturie oder eine positive Zytologie soll eine Abklärung des oberen Hamtraktes erfolgen.		EK	

4.4. Tumor-Staging

Hintergrund

Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden [6].

Das Harnblasenkarzinom wird darüber hinaus anhand des T-Stadiums in folgende klinische Stadien eingeteilt, die für die weitere Diagnostik und Therapie entscheidend sind [7]:

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

4.5. Bildgebende Diagnostik beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
5.1.	Beim Erstbefund eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms sollte routinemäßig außer Sonographie keine bildgebende Abklärung des oberen Hamtrakts erfolgen.		EK	
5.2.	Bei Erstdiagnose eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms sollte bei einer Tumorklassifikation im Bereich des Trigonums und/oder bei multiplen Tumoren und/oder bei high grade Tumoren eine Bildgebung des oberen Hamtrakts erfolgen.		EK	
5.3.	Wenn eine bildgebende Abklärung des oberen Hamtraktes bei Vorliegen eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (Primärbefund oder Rezidiv) indiziert ist, dann sollte eine CT-Urographie durchgeführt werden.		EK	
5.4.	Alternativ zur CT-Urographie können ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation oder ein Ausscheidungsurogramm (AUG) durchgeführt werden.		EK	
5.5.	Für die Detektion von Zweittumoren des oberen Hamtrakts bei Erstdiagnose eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms soll keine nuklearmedizinische Diagnostik (PET oder PET/CT) durchgeführt werden		EK	

4.6. 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 Zweittumore 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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
5.1.	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.		EK	
5.2.	Ein kraniales CT oder eine Knochenszintigraphie sollen nur bei klinischer Symptomatik und/oder auffälligen diagnostischen Befunden erfolgen.		EK	

4.7. Bildgebende Diagnostik beim metastasierten Harnblasenkarzinom

Siehe Kapitel 9 (Empfehlung und Hintergrund 9.15 in der Langversion).

4.8. Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Siehe Kapitel 11.1 (Empfehlungen und Hintergrund 11.14, 11.15 und Tabelle 39 in der Langversion).

4.9. Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Siehe Kapitel 11.2 (Empfehlung und Hintergrund 11.19 und Tabellen 40 und 41 in der Langversion).

4.10. Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge des metastasierten Harnblasenkarzinoms

Siehe Kapitel 11.3.2

5. Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms

5.1. Technik der transurethralen Blasentumorresektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.1.	Wenn technisch möglich, sollte eine Resektion kleiner Blasentumoren in toto durchgeführt werden.	B	2+	[8-10]
6.2.	Wenn eine fraktionierte Resektion von Blasentumoren durchgeführt wird, sollte diese Detrusormuskulatur einschließen.	B	2+	[8-10]
6.3.	Im Rahmen einer TUR kann eine separate Asservierung von Resektionsrand und Resektionsgrund (Detrusor) erfolgen.	0	2+	[8-10]
6.4.	Die transurethrale Blasentumorresektion kann mit einer monopolaren oder bipolaren Schlinge durchgeführt werden.	0	2-	[11, 12]
6.5.	Im Rahmen einer transurethralen Blasenresektion sollen folgende Befunde dokumentiert werden: geschätzte Größe des Tumors (in cm), Lokalisation und Anzahl der Tumoren.		EK	
6.6.	Den Pathologen soll das Erscheinungsbild des Tumors sowie das Vorhandensein weiterer Schleimhautauffälligkeiten und Informationen zu vorangegangenen Therapien mitgeteilt werden.		EK	
6.7.	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.	B	2+	[13]

5.2. Neue Detektionstechniken des Blasenkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.8.	Die fluoreszenzassistierte TUR-B mit Hexylaminolaevulinat hat eine um ca. 20% höhere Tumor-Detektionsrate im Vergleich zur konventionellen Weißlicht-TUR-B.	ST	2++	[14-17]
6.9.	Die fluoreszenzassistierte TUR-B mit Hexylaminolaevulinat detektiert ca. 40% mehr Carcinomata in situ als die Weißlicht-TUR-B.	ST	1-	[18-20]
6.10.	Die Daten zum Einfluss der fluoreszenzassistierten TURB in Bezug auf die Verminderung der Rezidivrate und des rezidivfreien Überlebens sind nicht einheitlich.	ST	1++	[16, 21-23]
6.11.	Ein Einfluss der fluoreszenz-assistierten TURB in Bezug auf die Progressionsrate, das progressionsfreie Überleben, das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben konnte nicht gezeigt werden.	ST	1++	[20, 24, 25]
6.12.	Die fluoreszenzassistierte TUR-B mit Hexylaminolaevulinat sollte bei Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • multifokalen Tumoren • und/oder high-grade Tumoren in der Vorgeschichte • und/oder Verdacht auf Carcinoma in situ (z. B. positive Urinzytologie) ergänzend durchgeführt werden.		EK	

5.3. Die TUR-Nachresektion beim nicht-muskelinvasiven Blasentumor

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.13.	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.	ST	1-	[26-28]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.14.	Bei Patienten mit einer niedrigen Risikokonstellation ist nicht erwiesen, dass die Nachresektion die diagnostische Genauigkeit verbessert.	ST	1-	[29-31]
6.15.	Ist keine Zystektomie geplant, soll eine Nachresektion bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase mit folgender Konstellation durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • 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) 	A	1-	[27, 31]
6.16.	Eine Nachresektion sollte innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Resektion durchgeführt werden.		EK	
6.17.	Die Nachresektion soll das Areal der ersten Resektion sowie alle makroskopisch suspekten Areale umfassen.		EK	

5.4. Postoperative Chemotherapie-Frühinstillation nach TUR-Blasenresektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.18.	Die Chemotherapie-Frühinstillation kann bei Patienten mit klinisch nicht-muskelinvasivem Blasen-tumor durchgeführt werden, sofern weder eine ausgeprägte Blutung noch eine Blasenperforation vorliegt.	0	1++	[32-39]
6.19.	Patienten mit einem primären, unifokalen bzw. low risk Urothelkarzinom der Harnblase profitieren am meisten von einer Frühinstillation.	ST	1-	[40, 41]

5.5. Einsatz der adjuvanten intravesikalen Instillationsbehandlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.20.	Bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im low-risk Stadium soll nach TUR und Frühinstillation keine weitere adjuvante Chemotherapie-Instillation vorgenommen werden.	A	1++	[42-46]
6.21.	Bei Patienten mit einem erstdiagnostizierten Urothelkarzinom 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.	B	1++	[45, 47-50]
6.22.	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).	B	1++	[45, 47-50]
6.23.	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.	ST	2+	[51]
6.24.	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.	A	1++	[42, 43, 49, 50, 52-55]
6.25.	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.		EK	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.26.	<p>Eine BCG-Therapie sollte nach folgendem Schema verabreicht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	B	1+	[55, 56] [44, 57]
6.27.	<p>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.</p>	ST	1+	[44, 45, 58, 59]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.28.	<p>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.</p>	ST	1-	[56, 60, 61] [62-64]
6.29.	<p>Eine BCG-Therapie soll in voller Dosis und ohne begleitende prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen.</p>	A	1-	[56, 60-64]
6.30.	<p>Ein Unterschied zwischen den verfügbaren BCG-Stämmen in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate ist derzeit nicht belegt.</p>		EK	

5.8. Diagnostik und Therapie beim isolierten Carcinoma in situ der Harnblase

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.31.	Bei positiver Hamzytologie ohne Nachweis eines Carcinoma in situ der Harnblase sollte eine Abklärung des oberen Harntrakts erfolgen.		EK	
6.32.	Bei positiver Hamzytologie ohne Nachweis eines Carcinoma in situ der Harnblase kann zusätzlich zu der Weißlicht-Diagnostik eine photodynamische Diagnostik in TUR-Bereitschaft durchgeführt werden.		EK	
6.33.	Bei alleinigem Carcinoma in situ soll eine BCG-Therapie nach dem Induktions- und Erhaltungsschema erfolgen.	A	3	[65-67]
6.34.	Alternativ zur BCG-Therapie kann beim alleinigen Carcinoma in situ nach umfassender Aufklärung über die Vor- und Nachteile eine radikale Zystektomie durchgeführt werden.	0	3	[66]

5.9. Gemcitabin als adjuvante intravesikale Instillationsmaßnahme sowie alternative Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.35.	Gemcitabin soll nicht bei Patienten mit erstdiagnostizierten high-risk nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom als primäre adjuvante intravesikale Instillationsmaßnahme eingesetzt werden.	A	1+	[68]
6.36.	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.	0	2-	[69, 70]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.37.	Die adjuvante intravesikale Mitomycin-C-Behandlung unter mikrowelleninduzierten Hyperthermie Bedingungen ist ein experimentelles Verfahren und soll nur im Rahmen von prospektiven Studien angewendet werden.	A	1-	[71-74]
6.38.	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.	0	1+	[75]
6.39.	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.	A	1+	[75]

5.10. Alternativtherapien bei Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.40.	Bei einem Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom sollen die Patienten ausgiebig über die verschiedenen Therapieoptionen und mögliche Konsequenzen informiert werden.	A	2+	[76-79]
6.41.	Bei einem Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom ist die Zystektomie eine Therapieoption.	ST	2+	[76-79]
6.42.	Bei einem Frührezidiv oder einer Tumorpersistenz mit Hochrisikokonstellation eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms nach Bacillus Calmette-Guerin Induktionstherapie soll eine Zystektomie durchgeführt werden.	A	2-	[80]

6. Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

6.1. Prognosefaktoren des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.1.	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.	ST	2+	[81 - 85]
7.2.	Perioperative Komplikationen der radikalen Zystektomie mit Harnableitung sollten standardisiert klassifiziert werden. Für die postoperativen Komplikationen eignet sich die Clavien-Klassifikation.	B	2+	[81, 86-90]
7.3.	Die Anzahl jährlich durchgeführter radikaler Zystektomien in einer Klinik sowie die Erfahrung des multiprofessionellen Teams korreliert mit einer geringeren Morbidität und Mortalität.	ST	3	[82, 89, 91-94]
7.4.	Für die Einschätzung der Prognose nach radikaler Zystektomie soll die TNM-Klassifikation in der jeweils aktuellen Fassung verwendet werden.	A	3	[85, 95-112]
7.5.	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.	ST	3	[85, 89, 93, 95, 107, 109, 113-116]

Tabelle 4: Clavien-Klassifikation postoperativer Komplikationen

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	Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen
IIIa	ohne Vollnarkose
IIIb	mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation; intensivmedizinische Therapie notwendig
IVa	Versagen eines Organs
IVb	Versagen mehrerer Organe
Grad V	Komplikation, die zum Tode führt.

Adaptiert nach Dindo et al. [117]

6.2. Radikale Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.6.	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.		EK	
7.7.	Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq pT2$) soll eine radikale Zystektomie angeboten werden. Zu der Form der Harnableitung siehe Kapitel 8.		EK	
7.8.	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.		EK	
7.9.	Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq pT2$) kann eine laparoskopische (konventionell oder roboterassistiert) radikale Zystektomie angeboten werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.10.	Die Schonung autonomer sympathischer und parasympathischer Nervenfasern kann zum Erhalt der Sexualität und der Sphinkterfunktion beitragen.		EK	

6.3. Partielle Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.11.	Eine partielle Zystektomie soll aufgrund nicht nachgewiesener Gleichwertigkeit nicht als Standardtherapie empfohlen werden.	A	2+	[118, 119]
7.12.	Nach partieller Zystektomie soll eine lebenslange Tumorkontrolle der Harnblase erfolgen.	A	2-	[120-122]
7.13.	Das lokal begrenzte Urachuskarzinom der Harnblase sollte mittels partieller Zystektomie unter en bloc Resektion des Ligamentum umbilicale medianum und pelviner Lymphadenektomie behandelt werden.		EK	

6.4. Perioperatives Management im Sinne der Fast-track Chirurgie bei Zystektomiepatienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.14.	Auf die präoperative orthograde Darmreinigung kann ohne Kompromittierung der perioperativen Morbidität verzichtet werden, sofern Dünndarm für die Hamableitung Verwendung finden soll.	0	1+	[123-125]
7.15.	Magensonden sollten frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden) entfernt werden.	B	1-	[126-128]
7.16.	Patienten sollen frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden postoperativ) mobilisiert und zu Alltagsaktivitäten motiviert werden.		EK	
7.17.	Auf die routinemäßige postoperative parenterale Ernährung soll verzichtet werden.	A	1+	[129, 130]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.18.	Kaugummi kauen verkürzt die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Darmtätigkeit.	ST	2+	[131, 132]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.19.	Eine pelvine Lymphadenektomie im Rahmen einer radikalen Zystektomie kann das progressionsfreie, das tumorspezifische und das Gesamtüberleben verbessern.	ST	2-	[133-140]
7.20.	Durch eine extendierte pelvine Lymphadenektomie werden - verglichen mit einer limitierten pelvinen Lymphadenektomie - signifikant mehr Lymphknoten entfernt sowie eine signifikant höhere Zahl an Lymphknotenmetastasen gefunden.	ST	2-	[141-145]
7.21.	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.	ST	2-	[134, 136, 141, 145-150]
7.22.	Bei einem invasiven Harnblasenkarzinom soll im Rahmen der radikalen Zystektomie zeitgleich eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie erfolgen.	A	2-	[133, 134, 136-139, 141, 151-153]
7.23.	Eine suffiziente beidseitige pelvine Lymphadenektomie umfasst die Entnahme und Beurteilung von mind. 10-16 Lymphknoten.	ST	3	[134, 136, 141, 146, 147, 154-156]

6.6. Indikation zur Urethrektomie

6.6.1. Urethrektomie bei Frauen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.24.	Tumorbefall des Blasenhalses ist ein unabhängiger Risikofaktor für das gleichzeitige Vorliegen eines Tumorbefalls der Urethra.	ST	3	[157-160]
7.25.	Tumorbefall der Vaginalvorderwand ist ein unabhängiger Risikofaktor für das gleichzeitige Vorliegen eines Tumorbefalls der Urethra.	ST	3	[157, 160, 161]
7.26.	Bei der Frau kann bei fehlender Infiltration der Vaginalvorderwand und des Blasenhalses ein orthotoper Blasenersatz angeboten werden.	0	3	[157, 160, 161]
7.27.	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.	ST	3	[157, 162-165]
7.28.	Ist bei der Frau ein orthotoper Blasenersatz geplant, so soll intraoperativ ein Schnellschnitt des Urethraabsetzungsrandes durchgeführt werden.	A	3	[157, 162-165]
7.29.	Bei Tumornachweis im urethralen Absetzungsrand im Rahmen der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik soll eine Urethrektomie erfolgen.	A	3	[157, 164]
7.30.	Bei entsprechender Selektion der Frauen zur Anlage eines orthotopen Blasenersatzes ist das isolierte Harnröhren-Rezidiv mit <2% selten.	ST	3	[164-166]
7.31.	Der orthotope Blasenersatz bei der Frau hat keinen negativen Einfluß auf das onkologische Ergebnis.	ST	3	[164-166]

6.6.2. Urethrektomie bei Männern

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.32.	Multifokalität des Tumors, Art der Hamableitung und Beteiligung der prostatishen Hamröhre sind Risikofaktoren für ein Hamröhrenrezidiv, wobei die Stromainvasion der Prostata den größten Risikofaktor darstellt.	ST	3	[167-172]
7.33.	Das Risiko eines Hamröhrenrezidivs ist in der defunktionalisierten Hamröhre bei kutaner Harnableitung höher als bei orthotopem Blasenersatz.	ST	3	[169, 172-175]
7.34.	Carcinoma in situ in der Hamblase ist keine Indikation zur Urethrektomie.	ST	2b	[170, 171, 176-178]
7.35.	Im Rahmen der radikalen Zystektomie des Mannes soll ein Schnellschnitt des urethralen Absetzungsrandes durchgeführt werden.		EK	
7.36.	Auf eine Urethrektomie im Rahmen der Zystektomie kann verzichtet werden, wenn die Urethra im Absetzungsbereich nicht direkt vom Tumor befallen ist.		EK	

6.6.3. Urethrales Rezidiv

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.37.	Beim Karzinomrezidiv in der Urethra soll in kurativer Intention eine sekundäre Urethrektomie erfolgen.		EK	
7.38.	Bei Nachweis von Carcinoma in situ in der Hamröhre sollte eine Urethrektomie durchgeführt werden. Alternativ kann ein Therapieversuch mit BCG erwogen werden.		EK	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
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.	A	2-	[179]

6.8. Transurethrale Resektion gefolgt von Radiochemotherapie als Alternative zur radikalen Zystektomie bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.40.	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.		EK	
7.41.	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.		EK	

6.9. Durchführung der TUR-B vor geplanter Radiotherapie/Radiochemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.42.	Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, die ein organerhaltendes Vorgehen wünschen, soll eine komplette transurethrale Tumorsektion angestrebt werden. Eine Perforation der Blasenwand soll aber vermieden werden.	A	3	[180-185]
7.43.	Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, die ein organerhaltendes Vorgehen wünschen, sollte eine separate Probenentnahme vom Resektionsgrund erfolgen.	B	3	[186, 187]
7.44.	Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, bei denen ein organerhaltendes Vorgehen angestrebt wird, sollte ein Carcinoma in situ und/oder Multifokalität abgeklärt werden.		EK	

6.10. Etablierte Bestrahlungskonzepte und simultane Chemotherapeutika für die Radiotherapie/Radiochemotherapie beim muskelinvasiven Urothelkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.45.	Im Rahmen eines blasenerhaltenden Vorgehens in kurativer Intention soll eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden.		EK	
7.46.	Die Radiosensibilisierung im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie sollte mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie oder mit einer Kombination von 5-Fluorouracil und Mitomycin C erfolgen.		EK	

6.11. Durchführung des Re-Stagings nach Radiotherapie/Radiochemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.47.	Die Beurteilung des Ansprechens sollte frühestens 6 und spätestens 12 Wochen nach Beendigung der RCT stattfinden.		EK	
7.48.	Im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens soll eine erneute Zystoskopie mit Probenentnahme aus dem ehemaligen Resektionsgrund erfolgen.		EK	
7.49.	Eine Urinzytologie kann zusätzlich im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens durchgeführt werden.		EK	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.50.	Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, die histologisch keine komplette Remission des invasiven Karzinoms nach RCT aufweisen, soll eine Salvage-Zystektomie empfohlen werden.		EK	

6.13. Palliative Zystektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.51.	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.		EK	

7. Harnableitung

7.1. Verschiedene Formen der Harnableitung unter Berücksichtigung von Morbidität, Mortalität und Lebensqualität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
8.1.	Es liegen keine zuverlässigen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich der unterschiedlichen Techniken zur Anlage der Harnableitung nach radikaler Zystektomie vor.		EK	
8.2.	Nach radikaler Zystektomie kommen <ul style="list-style-type: none"> • Inkontinente Harnableitungen <ul style="list-style-type: none"> - Formen der Harnleiterhautfistel - Ileum- oder Kolon-Conduit • Kontinente Harnableitungen <ul style="list-style-type: none"> - Katheterisierbare Pouchformen - Orthotoper Hamblasenersatz (Neoblase) - Transrektale Harnableitung (Formen der Ureterosigmoideostomie) zum Einsatz.		EK	
8.3.	Betroffene sollen über alle Formen der Harnableitungen sowie deren Vor- und Nachteile ausführlich aufgeklärt werden.		EK	
8.4.	Eine mögliche Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden. Die Urostomie sollte prominent angelegt werden, wenn dies technisch möglich ist.		EK	

Tabelle 5: Vor- und Nachteile der verschiedenen Formen der Harnableitung

	Uretero- kutaneo- stomie	Conduit	Ureterosig- moidesostomie	Neoblase	Pouch
Vorteile	Operativ einfachste Form der Harnableitung	Sichere Form der Harn- ableitung	Kontinente Harnableitung	Kontinente Harnableitung Gute Lebensqualität	Kontinente Harnableitung Gute Lebensqualität
Nachteile	Inkontinente Harnableitung Notwendigkeit der Schienung Aszendieren- de Harnwegs- infekte	Inkontinente Harnableitung Stomakompli- kationen Funktionelle Verände- rungen des oberen Hamtraktes Notwendig- keit der Schienung	Möglichkeit der Inkontinenz- störung (Kloake) Infektionen des oberen Hamtraktes Adenokarzinome an der Implan- tationsstelle Erhöhte Stuhlfrequenz	Möglichkeit der Inkontinenz- störung Metabolische Veränderungen	Funktionsstörung der Pouch- Kontinenz Reflux/ Obstruktion des oberen Hamtraktes Hohe Rate an Revisions- operationen

Tabelle 6: 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 [188].	Bauchdeckenverhältnisse können besser eingeschätzt werden, Beruf, kulturelle Bedürfnisse usw. sind berücksichtigt.
Die Harnableitung sollte, wenn möglich, durch den M. rectus abdominis ausgeleitet werden.	Dies soll der Entstehung einer parastomalen Hernie vorbeugen [189].
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).

Durchführung	Ergebnis
<p>Bauchfalten werden beachtet, oder zur Orientierung bei OP eingezeichnet.</p> <p>Das Stoma ist fern von Bauchfalten, knöchernen Vorsprüngen (Darmbeinschaufeln, Rippenbögen), Nabel, Leiste und Genitalien und alten Narben oder Drainagestellen zu halten.</p> <p>Es sollten keine Hautveränderungen wie Warzen oder Muttermale im zukünftigen Versorgungsbereich sein.</p> <p>Nicht im Bestrahlungsgebiet!</p>	<p>Prophylaxe von Stomafehllagen und Versorgungsproblemen, z.B. durch Unterwanderung der Stomaversorgung mit Urin.</p>
<p>Es wird idealerweise eine glatte Fläche von 10 x 10 cm (mind. 5 x 5 cm) im parastomalen falten- und narbenfreien Bereich eingehalten.</p>	<p>Möglichkeit der sicheren Anbringung der Stomaversorgung nach Operation und in der Selbstversorgung.</p>
<p>Der Patient wird einbezogen und ihm wird Zeit für seine Fragen gegeben.</p> <p>Kleidungsgewohnheiten werden beachtet (Rock- und Hosenbund beachten, damit dieser nicht über dem späteren Stoma liegt).</p>	<p>Es wird Sicherheit vermittelt/erreicht und das Vertrauen für die weitere Zusammenarbeit gelegt.</p> <p>Möglichkeit der sicheren Anbringung der Stomaversorgung.</p>

7.2. 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.

8. Neoadjuvante/adjuvante Therapie und palliative Chemotherapie

Einleitung

Beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom verbessert die Einbeziehung der Chemotherapie 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 indirekten 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 studiene geeigneten 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.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.1.	Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) sollen über die Möglichkeiten einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation aufgeklärt werden.		EK	

8.1. Neoadjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE/ GRADE	Lit.
9.2.	Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) soll das Therapiekonzept multidisziplinär vor Therapiebeginn festgelegt werden.		EK	
9.3.	Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte 3-4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.	B	1++/ moderat	[190]
9.4.	Bei der neoadjuvanten Chemotherapie soll alle 2 Zyklen ein bildgebendes Restaging erfolgen, um eine Progression auszuschließen.		EK	

Zusammenfassung

Insgesamt führt eine neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie vor Zystektomie zu einer relativen Reduktion der Gesamtmortalität von 14% (95% CI 2-25%) während einer medianen Nachsorgezeit von 6,4 Jahren, d. h. von 1000 behandelten PatientInnen würden während dieser Zeit 54 (95% CI 7-103) PatientInnen weniger versterben. Somit profitiert jeder 13. Patient (number needed to treat (NNT) = 13) von der Behandlung in Bezug auf das Gesamtüberleben. Die Qualität der Evidenz nach GRADE (d. h. Vertrauen in die Studienergebnisse) wird mit „moderat“ bewertet. Es gibt keine bevorzugte Kombination von Chemotherapeutika und es sollten 3-4 Zyklen gegeben werden. Nur für Kombinationstherapien mit Cisplatin gibt es belastbare Daten, also nur für Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1.73 qmKO) und mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1).

8.2. Adjuvante Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE/ GRADE	Lit.
9.5.	Bei Patienten mit organüberschreitendem, muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (\geq pT3) und/oder pN+ soll eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen.		EK	
9.6.	Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3-4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein.	A	1++/ moderat	[190]

Zusammenfassung

Insgesamt führt 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, d. h. von 1000 PatientInnen 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, so dass für eine adjuvante Chemotherapie nur Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1.73 qmKO) und mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) in Frage kommen.

8.3. Prädiktive Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit von neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.7.	Eine Bestimmung prädiktiver Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie sollte in der klinischen Routine nicht durchgeführt werden.	B	3	[191-196]

8.4. Postoperative Radiotherapie/ Radiochemotherapie nach radikaler Zystektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.8.	Es besteht keine Indikation zur adjuvanten Radiotherapie/Radiochemotherapie nach radikaler Zystektomie mit R0-Resektion.	ST	1-	[197, 198]

8.5. Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom

8.5.1. Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.9.	Performance Status und viszerale Metastasen (Lunge, Leber, Knochen) sind unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben nach einer Erstlinienchemotherapie.	ST	1+	[199-201]
9.10.	Aktuell existiert für den klinischen Alltag kein verlässlicher prädiktiver Biomarker für den Therapieerfolg einer Chemotherapie beim metastasierten Urothelkarzinom.	ST	2-	[202]

8.5.2. Nutzen der Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.11.	Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase soll eine cisplatinhaltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.	A	1-	[203, 204]
9.12.	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.	ST	1+	[201, 205, 206]
9.13.	Eine Dosisintensivierung und Intervallverkürzung von Gemcitabin/Cisplatin bringt keinen Zugewinn an Effektivität.	ST	1-	[207]
9.14.	Die Erweiterung des Gemcitabin/Cisplatin-Schemas um Paclitaxel bringt keinen eindeutigen Vorteil bei gering erhöhter Toxizität.	ST	1+	[199]
9.15.	Bei der Erstlinienchemotherapie soll ein Restaging alle 2-3 Zyklen (Zyklen à 3-4 Wochen) erfolgen.		EK	
9.16.	Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, stellt Carboplatin keinen adäquaten Ersatz dar.		EK	

8.6. Nicht-cisplatinbasierte Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Urothelkarzinom

8.6.1. Patientengruppe

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.17.	<p>Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter sollten nicht mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS $\leq 60-70\%$ • Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 40 ml/min <p>(Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden, siehe Empfehlung 9.18)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	B	3	[208]
9.18.	<p>Ausgewählte Patienten mit gutem EGOC-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten können mit Cisplatin in aufgeteilten Dosen behandelt werden.</p>	0	3	[209-212]

8.6.2. Substanzen, Substanzkombinationen und Anzahl der Therapiezyklen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.19.	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten EGO-C-Performance Status (0-1) haben, sollten mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.	B	1+	[213-215]
9.20.	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen EGO-C-Performance Status ≥ 2 haben, können mit einer Monochemotherapie behandelt werden.	0	1+	[214, 215]
9.21.	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.	ST	1+	[213, 214, 216-236]
9.22.	Zur Verwendung von Monotherapien bei Patienten, die nicht geeignet für cisplatinhaltige Kombinationschemotherapien sind, lässt sich aufgrund der mangelnden Evidenz durch randomisierte Vergleichsstudien keine Empfehlung für oder gegen eine einzelne Substanz ableiten.	ST	1+	[213, 237]

In einem internationalen Konsensus von Experten wurden die in Tabelle 7 aufgeführten Kriterien beschrieben, die Patienten mit UC als "nicht fit" für cisplatinhaltige Chemotherapie definieren [208, 238].

Tabelle 7: Konsensusdefinition: Kriterien für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die "nicht fit" für cisplatinbasierte Chemotherapie sind [932]

Vorliegen von zumindest einem Kriterium

- WHO oder ECOG Performance Status (PS) von 2, oder Karnofsky PS 60-70%
- 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

8.7. Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom

8.7.1. Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Zweitlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.23.	ECOG Performance Status, Lebermetastasen, Hämoglobinwert und die Zeit bis zum Tumorprogress nach Erstlinienchemotherapie sind vor Durchführung einer Zweitlinienchemotherapie unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben.		EK	
9.24.	Aktuell existiert für den klinischen Alltag kein verlässlicher prädiktiver Biomarker für den Therapieerfolg beim metastasierten Urothelkarzinom.		EK	

8.7.2. Monosubstanzen, Substanzkombinationen und Anzahl der Therapiezyklen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.25.	Bei Progress nach primärer Chemotherapie oder perioperativer Chemotherapie eines metastasierten Urothelzellkarzinoms kann eine Zweitlinienchemotherapie angeboten werden.		EK	
9.26.	In der Zweitlinientherapie mit Gemcitabin/Paclitaxel sollen Patienten keine Erhaltungstherapie bis zum weiteren Tumorprogress erhalten.	A	2+	[239]
9.27.	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, sollten als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erhalten.	B	1-	[240, 241]
9.28.	Eine Wiederaufnahme einer platinhaltigen Primärtherapie nach einem therapiefreien Intervall (mindestens > 6 Monate) und guter Verträglichkeit kann durchgeführt werden.		EK	
9.29.	Nach platinhaltiger Primärtherapie können Gemcitabin und/oder Paclitaxel ggf. auch in Kombinationen eingesetzt werden, insbesondere wenn diese nicht in der Primärtherapie enthalten waren.	0	1-	[239, 242, 243]

8.8. Indikation zur Metastasenresektion nach Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.30.	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.	0	3	[244-249]
9.31.	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.	ST	3	[250]

8.9. Therapie von Knochenmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.1.	<p>Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen oder drohender Instabilität soll eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikamentöse Schmerztherapie • Strahlentherapie • Operative Intervention (i. d. R. in Kombination mit Bestrahlung) • Bisphosphonat oder Denosumab (s. Empfehlung 9.33) 		EK	
9.2.	<p>Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie • eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu besonders sorgfältiger Mundhygiene stattfinden. 	A	3+	[251-254]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.3.	<p>Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • persistierende lokalisierte Knochenschmerzen • drohende spinale Kompression (ggf. auch nach operativer Intervention) • nach operativer Stabilisierung • erhöhtes Frakturrisiko 	A	1++	[252, 253, 255-257]

9. Rehabilitation, Lebensqualität, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin

9.1. Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.1.	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.		EK	
10.2.	Die Zielsetzung der Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung besteht <ul style="list-style-type: none"> • 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 		EK	
10.3.	Es soll ein breites Spektrum an therapeutischen Maßnahmen und psychosozial wirksamen Faktoren bereitgestellt werden (psychoonkologische Betreuung, Physiotherapie, Entspannungsverfahren, Vorträge, Sozialberatung).		EK	
10.4.	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: <ul style="list-style-type: none"> • Blut- und Urin-Untersuchung • Blutgas-Analyse • Sonographie • Evaluation von Verdauungsstörungen • Mucusbildung • psychische Belastung sowie • bei orthotoper Harnableitung Uroflowmetrie mit Restham-Sonographie, Miktionsprotokoll, 24-Stunden-Vorlagen-Test. 		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.5.	Patienten mit ausgeprägter Haminkontinenz, erheblicher Leistungsminderung und/oder starker psychischer Belastung soll eine verlängerte Rehabilitationsdauer angeboten werden.		EK	
10.6.	Nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Neoblase soll die postoperative Haminkontinenz mit Hilfe eines multimodalen Therapiekonzepts (Physiotherapie und edukative Maßnahmen, bei entsprechender Indikation zusätzlich medikamentöse Therapie, elektrotherapeutische Behandlung und bei Persistenz der Haminkontinenz videoassistierte Zystoskopie mit Biofeedback-Sphinkter-Training) behandelt werden.		EK	
10.7.	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.		EK	
10.8.	Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können Phosphodiesterasehemmer, Vakuumerektionshilfesysteme, 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)		EK	
10.9.	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.		EK	

9.2. Rehabilitationsmaßnahmen für Blasenkarzinompatienten nach systemischer Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.10.	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 multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.		EK	
10.11.	Die Fatigue soll diagnostiziert, der Patient über den Verlauf beraten und therapiert werden.		EK	

9.3. Erfassung der Lebensqualität bei Blasenkarzinompatienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.12.	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.		EK	
10.13.	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 [258, 259]) in die Behandlung integriert werden.		EK	

9.4. Psychosoziale Aspekte: Beratung, Begleitung und Behandlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.14.	Patienten und ihre Angehörigen sollen im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf bedarfsorientiert Zugang zu Informationen und aufklärenden Gesprächen haben, um informierte Entscheidungen treffen zu können.		EK	
10.15.	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.		EK	

9.5. Nebenwirkungen der Chemotherapie

Einleitung

Bei der Chemotherapie von Urothelkarzinomen sind die üblichen Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen zu berücksichtigen. Zusätzliche Komplikationen können sich aus Tumorlokalisierung und Vorbehandlung ergeben. So kann eine Zystektomie mit Blasenersatz mit einer zusätzlichen Störung des Hamflusses bzw. einer verringerten Kreatininclearance einhergehen. Eine postoperativ eingeschränkte Nierenfunktion kann aber auch schon allein Folge einer (neo-) adjuvanten Therapie sein.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.1.	Bei Patienten mit Urothelkarzinomen, die eine medikamentöse Tumorthherapie erhalten, sollen supportive Therapien für eine bessere Verträglichkeit prophylaktisch genutzt werden.		EK	

10. Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

10.1. Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

10.1.1. Risikoklassifikation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.2.	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.		EK	

Tabelle 8: Berechnung des Rezidiv- und Progressions-Scores nach Sylvester et al., 2006 [260]

Aspekt	Rezidiv-Score	Progressions-Score
Anzahl der Tumore		
1	0	0
2-7	3	3
>7	3	6
Tumordurchmesser		
≤ 3cm	0	0
≥ 3cm	3	3
Vorhergehende Rezidivfrequenz		
Primärer Tumor	0	0
≤ 1 Rezidiv/Jahr	2	2
> 1 Rezidiv/Jahr	4	2
pT-Stadium		
Ta	0	0
T1	1	4
Begleitendes pTis		
Nein	0	0
Ja	1	6

Aspekt	Rezidiv-Score	Progressions-Score
Grading (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Gesamt-Score	0 - 17	0 - 23

Tabelle 9: Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms entsprechend dem Rezidiv-Score (nach Sylvester, 2006 [260]) und Zuordnung der Risikogruppen

Rezidiv-Score	Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr		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

Tabelle 10: Wahrscheinlichkeit der Progression des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms entsprechend dem Progressions-Score (nach Sylvester, 2006 [260]) und Zuordnung der Risikogruppen

Progressions-Score	Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr		Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren		Risikogruppe für eine Progression 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

Die EORTC-Risikotabellen

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 [261, 262]. 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 [263-268].

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 11: Übersicht konsensbasierte Definition der Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Risikogruppe	Tumorstadien
Low-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> - Solitär pTa G1 <3cm - Solitär pTa G2 (low grade) <3cm - PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
Intermediate-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> - Solitär pTaG1 \geq3cm - Multifokal pTaG1 - Solitär pTaG2 (low grade) \geq3cm - Multifokal pTaG2 (low grade) - pTa G2 (high grade) - Jeder pTaG2 (wenn keine genaueres Grading bekannt ist) - Jedes Karzinom aus der Low-risk-Gruppe, das innerhalb von 12 Monaten rezidiert
High-risk NMIBC	<p>Alle Karzinome mit folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle T1 Tumore - Alle G3 (high grade) Tumore - Jedes Cis - Multiple rezidivierende und grosse Tumore (> 3 cm) Ta G1/G2 (wenn die genannten Voraussetzungen gleichzeitig vorliegen) - Aggressive histologische Varianten des Urothelkarzinoms mit lymphoepithelialer, plasmazytoider, plattenepithelialer, mikropapillärer und / oder kleinzelliger Komponente sowie „nested“ Variante

10.1.2. Risikoadaptierte Nachsorge des NMIBC

Die Nachsorge des NMIBC erfolgt stratifiziert nach der Risikogruppen-Einteilung in low-, intermediate- und high-risk NMIBC.

10.1.2.1. Nachsorge des Low-risk NMIBC

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Lit.
11.3.	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.	B	moderat	[269]
11.4.	Für die Nachsorge von Patienten nach nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom können Urinzytologie und Immunzytologie zusätzlich zur Zystoskopie eingesetzt werden.		EK	
11.5.	Bei Patienten mit einem low-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom kann die Zystoskopie teilweise durch validierte zellbasierte Urindiagnostik ersetzt werden.		EK	
11.6.	Beim Erstbefund eines low-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms sollte keine routinemäßige bildgebende Verlaufskontrolle des oberen Harntrakts in der Nachsorge erfolgen.		EK	

10.1.2.2. Nachsorge des Intermediate-risk NMIBC

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Lit.
11.7.	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.	A	moderat	[269]
11.8.	Bei Patienten mit einem intermediate-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom sollte die Urinzytologie ergänzend zur Zystoskopie in der Nachsorge eingesetzt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Lit.
11.9.	Wenn eine bildgebende Abklärung des oberen Hamtraktes in der Verlaufskontrolle bei nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom indiziert ist, dann sollte bevorzugt eine Dünnschicht-CT-Urographie durchgeführt werden.		EK	
11.10.	Alternativ zur CT-Urographie kann ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation oder ein Urogramm durchgeführt werden.		EK	

10.1.2.3. Nachsorge des High-risk NMIBC

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	GRADE	Lit.
11.11.	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.	A	moderat	[269]
11.12.	Bei Patienten mit einem high-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom soll die Zystoskopie in der Nachsorge nicht durch Urinmarker ersetzt werden.		EK	
11.13.	Die Urinzytologie ist eine hochspezifische urinbasierte Diagnosemethode für high-grade nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom in der Nachsorge von Urothelkarzinomen.		EK	
11.14.	Bei Patienten mit einem high-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom sollte die Urinzytologie ergänzend zur Zystoskopie in der Nachsorge eingesetzt werden.		EK	
11.15.	Wenn eine bildgebende Abklärung des oberen Hamtraktes in der Verlaufskontrolle bei nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom indiziert ist, dann sollte bevorzugt eine Dünnschicht-CT-Urographie durchgeführt werden.		EK	
11.16.	Alternativ zur CT-Urographie kann ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation oder ein Urogramm durchgeführt werden.		EK	

Die Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms soll sich an der Tabelle 12 orientieren.

Tabelle 12: Überblick der Untersuchungen in der Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Risikogruppe/ Untersuchung	Zeitpunkt nach TURB/Erstdiagnose								
	3 Monate	6 Monate	9 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	> 5 Jahre Folgejahre
Low risk									
Zystoskopie	x	-	-	x	x	x	x	x	-
Urinzytologie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bildgebung	Bei mul- tifokalen oder das Trigo- num be- fallen- den Tumoren	-	-	-	-	-	-	-	-
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									
Zystoskopie	x	x	x	x	4x	2x	2x	1x	1x
Urinzytologie	x	x	x	x	4x	2x	2x	1x	1x
Bildgebung	x	-	-	-	x	x	x	x	x

10.2. Nachsorge des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

10.2.1. 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 Hamableitung 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, Urethrezidive nach Zystektomie, Rezidive des oberen Harntraktes und Fernmetastasen
- Metabolische Veränderungen
- Funktionelle Störungen
- Psychoonkologisch-sozialer Status

10.2.2. Nachsorge von Blasenkarzinom-Patienten nach kurativ intendierter Zystektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.17.	Bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Hamableitung soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen, um sowohl Tumorrezidive, wenn behandlungsrelevant, als auch funktionelle Störungen erfassen zu können.		EK	
11.18.	Die Nachsorge-Intervalle zur Detektion von Tumorrezidiven mittels Bildgebung sollten bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Hamableitung in Abhängigkeit vom Tumorstadium erfolgen. Lokal begrenzte Blasen Tumore (< pT2pN0cM0): <ul style="list-style-type: none"> • 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 Blasen Tumore (≥ pT3 und/oder pN1): <ul style="list-style-type: none"> • 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 		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.19.	<p>Die Nachsorge-Intervalle zur Detektion von funktionellen Störungen sollten bei Blasentumor-Patienten nach radikaler Zystektomie und Hamableitung langjährig erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Nachsorgejahr: 3-Monatsintervalle • 2. bis 5. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle • Ab 6. Nachsorgejahr: 12-Monatsintervalle 		EK	
11.20.	<p>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.</p>		EK	
11.21.	<p>In der Nachsorge von Blasentumor-Patienten nach radikaler Zystektomie soll zur Detektion von Tumorrezidiven im oberen Hamtrakt eine zellbasierte Urinuntersuchung (Urinzytologie, FISH) durchgeführt werden.</p>		EK	
11.22.	<p>In der Nachsorge des Hamröhrenstumpfes nach radikaler Zystektomie sollen eine Urethroskopie und eine Urin-Spülzytologie durchgeführt werden.</p>		EK	
11.23.	<p>Die Nachsorge sollte gemäss den Tabellen 13 und 14 erfolgen.</p>		EK	

Tabelle 13: Tumorstadium \leq 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 ^a			X		X		X		X		X	
Vitamin B12 ^c							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 ^b
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
Anamnese Psychoonkologischer Sozialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Legende: CT = Computertomographie; a = defunktionalisierte Urethra; b = bei Rezidivverdacht (Schmerzen, Hydronephrose und positiver Zytologie), c = nur bei kontinenter Ableitung

Tabelle 14: Tumorstadium \geq pT3 und / oder pN+

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 ^a		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vitamin B12 ^c							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	X ^b
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
Anamnese Psychoonkologischer Sozialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Legende: CT = Computertomographie; a = defunktionalisierte Urethra und Tumorerfiltration Blasenhal/Prostata; b = bei Rezidivverdacht (Schmerzen, Hydronephrose und positiver Zytologie); c = nur bei kontinenter Ableitung

10.2.3. Nachsorge bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase nach erfolgreicher Radiotherapie/Radiochemotherapie-basierter multimodaler Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.24.	Bei Blasentumor-Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie mit einer bestätigten Komplettremission sollten lebenslange Kontrollzystoskopien durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • 1. bis 3. Nachsorgejahr: 3-Monatsintervalle • 4. bis 5. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle • Ab 6. Nachsorgejahr: 12-Monatsintervalle 		EK	
11.25.	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.		EK	
11.26.	In der Nachsorge von Blasentumor-Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie sollte eine Urinzytologie durchgeführt werden.		EK	

10.3. Nachsorge des metastasierten Harnblasenkarzinoms

10.3.1. Nachsorge im metastasierten Stadium

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.27.	Zurzeit gibt es keinen etablierten Tumor- bzw. Biomarker im Rahmen der Nachsorge oder zum Monitoring der palliativen Therapie des metastasierten Blasenkarzinoms.		EK	

Die Verlaufsbeurteilung und Überwachung von Patienten mit metastasiertem Blasenkarzinom sollte daher individuell erfolgen und kann aufgrund vielfältiger potentieller Komplikationen unterschiedliche diagnostische Methoden benötigen. Daher ist ein allgemein standardisiertes Vorgehen (in Bezug auf Zeit und eingesetzte Diagnostik) nicht empfehlenswert. Allerdings erscheint das folgende Vorgehen praktikabel und sinnvoll:

Bei jeder Nachsorge, deren zeitliches Intervall individuell, oder bei klinischen Beschwerden, symptomorientiert geplant wird, sollte eine allgemeine Anamnese inkl. Fragen zur Lebensqualität und Sexual- bzw. Kontinenzfunktion erfolgen. Des Weiteren

ist eine Labordiagnostik und Sonographie insbesondere der ableitenden Harnwege sinnvoll, um Tumorprogress oder Hamabfluss-Störungen rechtzeitig zu entdecken. Bei Primärdiagnose eines metastasierten Tumorstadiums sollte zur Therapieplanung eine CT-Diagnostik durchgeführt werden (s.u.). Wegen des häufigen Vorkommens von Knochenmetastasen sollten klinische Symptome, die das Skelettsystem betreffen (Knochenschmerzen), besonders beachtet und erfragt werden, ebenso Beschwerden, die auf Komplikationen der operativen Harnableitung hindeuten.

10.3.2. Bildgebende Diagnostik beim metastasierten Harnblasenkarzinom

Hintergrund

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 Hamtrakt auftreten. Deshalb ist die Abklärung des gesamten Hamtraktes nötig. In einer Nachsorgestudie von Meissner et al. wurden bei 4,7% (15 von 322) Patienten mit Z.n. Zystektomie Urothelkarzinome im verbliebenen oberen Hamtrakt gefunden [270]. Zur Beurteilung der ableitenden Harnwege nach Zystektomie ist eine Information über die OP-Technik und ggf. eine Anpassung der CT-Urographie nötig [271, 272]. 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 [273]. Dabei bestehen die meisten Erfahrungen für das Staging mit der Computertomographie mit Kontrastmittel. Alternativ kann ein MRT mit Kontrastmittel durchgeführt werden. 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. Bei bekannter Metastasierung sollten alle Lokalisationen im Verlauf kontrolliert werden. Deshalb sind ggf. zusätzliche Untersuchungen, wie z.B. ein CCT oder eine Szintigraphie nötig.

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 [274].

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.

11. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [275][275]. 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 [276]. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienen 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 15: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Inhalt Befundbericht

<p>Z: Pat. mit Befundbericht mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lokalisation - Zahl der nachgewiesenen/befallenen Lk - Kapselüberschreitendes Wachstum (j/n) - max. Metastasengröße (mm, eindimensional) <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose Blasenkarzinom pN+</p>	<p>4.16</p> <p>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.</p>	<p>EK, A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Befundbericht mit vollständiger Angabe der Parameter: Lokalisation, Zahl nachgewiesene/befallene Lk, Kapselüberschreitendes u. max. Metastasengröße</p>
--	---	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 2: Aussage zu Detrusor-Muskulatur in Befundbericht

<p>Z: Pat. mit Befundbericht der Pathologie mit der Aussage, ob Detrusor-Muskulatur enthalten ist</p> <p>N: Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom und TUR-B</p>	<p>6.15</p> <p>Ist keine Zystektomie geplant, soll eine Nachresektion bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase mit folgender Konstellation durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Tumoren, bei denen die primäre TUR inkomplett war • wenn in der initialen TUR kein Muskel im pathohistologischen Präparat nachweisbar war, außer pTa Low Grade • bei T1-Tumoren • bei allen high-grade Tumoren, mit Ausnahme der Patienten mit primärem Carcinoma in situ 	<p>EG A, LoE 1-</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Aussage im Befundbericht, ob Detrusor-Muskulatur enthalten ist</p>
--	--	---

QI 3: Beidseitige pelvine Lymphadenektomie bei radikaler Zystektomie

<p>Z: Pat. mit beidseitiger pelviner Lymphadenektomie</p> <p>N: Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom und radikaler Zystektomie</p>	<p>7.22</p> <p>Bei einem invasiven Harnblasenkarzinom soll im Rahmen der radikalen Zystektomie zeitgleich eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie erfolgen</p>	<p>EG A, LoE 2-</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig beidseitige pelvine Lymphadenektomie bei radikaler Zystektomie</p>
--	---	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 4: Radikale Zystektomie innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung

<p>Z: Pat. mit radikaler Zystektomie innerhalb von 3Mo nach Diagnosestellung</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Blasenkarzinoms \geq pT2 und radikaler Zystektomie ohne neoadjuvante Chemotherapie</p>	<p>7.39</p> <p>Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, die keine neoadjuvante Therapie erhalten, soll eine radikale Zystektomie möglichst innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung erfolgen.</p>	<p>EG A, LoE 2-</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig radikale Zystektomie innerhalb von 3Mo nach Diagnosestellung ohne neoadjuvante Chemotherapie</p>
---	--	--

QI 5: Simultane RCT

<p>Z: Pat. mit simultaner RCT</p> <p>N: Alle Pat. mit Blasenkarzinom \geqcT2 und kurativ intendierter Radiotherapie</p>	<p>7.45</p> <p>Im Rahmen eines blasenerhaltenden Vorgehens in kurativer Intention soll eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig simultane RCT bei kurativ intendierter Radiotherapie</p>
--	--	--

QI 6: Resektionsbiopsie aus der Harnblase nach RT/RCT

<p>Z: Pat. mit Resektionsbiopsie aus der Harnblase nach RT/RCT</p> <p>N: Alle Pat. mit Blasenkarzinom und abgeschlossener RT/RCT</p>	<p>7.48</p> <p>Im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens soll eine erneute Zystoskopie mit Probenentnahme aus dem ehemaligen Resektionsgrund erfolgen</p>	<p>EK, A</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Resektionsbiopsie aus der Harnblase nach RT/RCT</p>
--	--	--

QI 7: Präoperative Anzeichnung Stomaposition

<p>Z: Pat. mit präoperativer Anzeichnung Stomaposition</p> <p>N: Alle Pat. mit Blasenkarzinom, bei denen eine OP mit Stomaanlage durchgeführt wurde.</p>	<p>8.4</p> <p>Eine mögliche Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden. Die Urostomie sollte prominent angelegt werden, wenn dies technisch möglich ist.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig präoperative Anzeichnung der Stomaposition</p>
--	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 8: Prätherapeutische multidisziplinäre Vorstellung

Z: Pat. mit prätherapeutischer multidisziplinärer Vorstellung N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Harnblasen-Ca \geq cT2	9.2 Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (\geq T2) soll das Therapiekonzept multidisziplinär vor Therapiebeginn festgelegt werden.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig prätherapeutische multidisziplinäre Vorstellung
---	---	--

Beteiligte Fachdisziplinen: Urologe, internist. Onkologe, Strahlentherapeut

QI 9: Postoperative multidisziplinäre Vorstellung

Z: Pat. mit Vorstellung mit postoperativen multidisziplinärer Vorstellung N: Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom \geq pT3 u/o pN+	9.5 Bei Patienten mit organüberschreitendem, muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (\geq pT3) und/oder pN+ soll eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig postoperative multidisziplinäre Vorstellung
---	--	--

Beteiligte Fachdisziplinen: Urologe, internist. Onkologe, Strahlentherapeut

QI 10: Beratung durch Sozialdienst

Z: Pat. mit Beratung durch Sozialdienst N: Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom und Zystektomie	10.1 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.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig Beratung durch den Sozialdienst nach Zystektomie
--	--	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 11: Beratung durch Stomatherapeut/in o. PflegeexpertIn Stoma, Kontinenz und Wunde bei Urostoma

<p>Z: Pat. mit Beratung durch Stomatherapeut/in o. PflegeexpertIn Stoma, Kontinenz und Wunde</p> <p>N: Alle Pat. mit Harnblasen-Ca und Urostoma</p>	<p>10.7</p> <p>Nach Anlage eines Urostomas soll eine Schulung zur selbständigen Versorgung des Stomas erfolgen.</p> <p>Auch nach Anlage anderer Harnableitungen ist das Ziel die selbständige Versorgung durch den Patienten. Dazu sollen Schulungen durchgeführt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Beratung durch Stomatherapeut/in o. PflegeexpertIn Stoma, Kontinenz und Wunde bei Urostoma</p>
---	--	---

QI 12: Risikoklassifikation nach EORTC-Kriterien

<p>Z: Pat. mit Angabe Risikoklassifikation nach EORTC-Kriterien</p> <p>N: Alle Pat. mit NMIBC und TUR</p>	<p>11.1</p> <p>Nach Diagnose eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms soll eine Risikoklassifikation des Tumors (low, intermediate, high- risk) entsprechend dem Rezidiv- und Progressions-Risikos nach den EORTC-Kriterien durchgeführt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Angabe der Risikoklassifikation nach EORTC-Kriterien</p>
---	--	---

13. Anlagen

13.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 16 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Tabelle 16: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	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

13.2. 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 [277]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Leitlinienreport) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind in der Langversion den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe Kapitel 14.1) 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 Tabelle 17), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 17: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

13.2.1. 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.

13.2.2. 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 Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 17.

13.3. Klassifikation der aromatischen Amine

Kategorie	Beschreibung	Verbindungen
1	<p>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.</p>	<p>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]</p>
2	<p>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.</p>	<p>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]</p>

Kategorie	Beschreibung	Verbindungen
		Michlers Keton [90-94-8] 4,4'-Oxydianilin [101-80-4] 4,4'-Thiodianilin [139-65-1] 2,4-Toluylendiamin [95-80-7] 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 genotoxischen 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	Anilin [62-53-3]

Kategorie	Beschreibung	Verbindungen
	<p>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 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.</p>	
5	<p>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-Wert werden gestützt durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten.</p>	Keine aromatischen Aminen 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.

14. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wirtschaftszweige der durch die gewerblichen Berufsgenossenschaften im Zeitraum 1978-2010 anerkannten Fälle einer Berufskrankheit BK 1301	16
Tabelle 2: WHO-Klassifikation – Tumoren des Urothels.....	18
Tabelle 3: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase	19
Tabelle 4: Clavien-Klassifikation postoperativer Komplikationen.....	35
Tabelle 5: Vor- und Nachteile der verschiedenen Formen der Harnableitung	44
Tabelle 6: Präoperative Vorbereitung der Stomaanlage.....	44
Tabelle 7: Konsensusdefinition: Kriterien für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die "nicht fit" für cisplatinbasierte Chemotherapie sind [932]	51
Tabelle 8: Berechnung des Rezidiv- und Progressions-Scores nach Sylvester et al., 2006 [2]	59
Tabelle 9: Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms entsprechend dem Rezidiv-Score (nach Sylvester, 2006 [2]) und Zuordnung der Risikogruppen	60
Tabelle 10: Wahrscheinlichkeit der Progression des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms entsprechend dem Progressions-Score (nach Sylvester, 2006 [2]) und Zuordnung der Risikogruppen	60
Tabelle 11: Übersicht konsensbasierte Definition der Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms.....	62
Tabelle 12: Überblick der Untersuchungen in der Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms	65
Tabelle 13: Tumorstadium < pT2 pN0 cM0.....	68
Tabelle 14: Tumorstadium > pT3 und / oder pN+.....	69
Tabelle 15: Qualitätsindikatoren.....	72
Tabelle 16: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN.....	77
Tabelle 17: Schema der Empfehlungsgraduierung	78

15. Literaturverzeichnis

1. Butz, M., *Beruflich verursachte Krebserkrankungen*, in DGUV. 2012: Meckenheim.
2. Moch, H.H., PA; 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 (IARC): Lyon.
3. Paner, G.P., 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**(1): p. 91-8.
4. Miyamoto, H., et al., *Pitfalls in the use of smoothelin to identify muscularis propria invasion by urothelial carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(3): p. 418-22.
5. Amin, M.B., et al., *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**(8): p. e20-34.
6. Sobin LH, G.M., Wittekind C, *TNM Classification of Malignant Tumours*. Vol. 7. 2009, Hoboken: Wiley-Blackwell.
7. Lee, R. and M.J. Droller, *The natural history of bladder cancer. Implications for therapy*. Urol Clin North Am, 2000. **27**(1): p. 1-13, vii.
8. Richterstetter, M., et al., *The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer*. BJU Int, 2012. **110**(2 Pt 2): p. E76-9.
9. Langbein S, B.K., Haecker A, Weiss C, Hatzinger M, Alken P, Siegsmond M, *Persistence, recurrence, and progression rates of superficial bladder tumours after resection using the differentiated technique*. Med Princ Pract, 2006. **15**: p. 215-8.
10. Mariappan P, F.S., Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, Mishriki SF, N'Dow J, Grigor KM; Edinburgh Urological Cancer Group, *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**(11): p. 1666-73.
11. Del Rosso A, P.G., Masciovecchio S, Saldutto P, Galatioto GP, Vicentini C, *Plasmakinetic bipolar versus monopolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer: A single center randomized controlled trial*. Int J Urol, 2013. **20**: p. 399-403.
12. Gupta NP, S.A., Dogra PN, Seth A, Kumar R, *Bipolar energy for transurethral resection of bladder tumours at low-power settings: initial experience*. BJU Int 2011. **108**(4): p. 553-6.
13. Matsushima M, K.E., Hasegawa M, Matsumoto K, Miyajima A, Oya M, *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**(12): p. doi: 10.1186/1471-2490-10-12.
14. Kausch, I., et al., *Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies*. Eur Urol, 2010. **57**(4): p. 595-606.
15. Mowatt, G., 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**(1): p. 3-10.
16. Hermann, G.G., et al., *Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in T a/T1 patients: a randomized two-centre study*. BJU international, 2011. **108**(8b): p. E297-E303.
17. Stenzl, A., 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**(5): p. 938-47.
18. O'Brien, T., et al., *Prospective randomized trial of hexylaminolevulinic acid 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**(8): p. 1096-104.
19. Geavlete, B., et al., *Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinic acid (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)?* BJU Int, 2012. **109**(4): p. 549-56.
20. Yang, L.P., *Hexaminolevulinic Acid Blue Light Cystoscopy: A Review of Its Use in the Diagnosis of Bladder Cancer*. Molecular diagnosis & therapy, 2014. **18**(1): p. 105-116.
21. Stenzl, A., et al., *Hexaminolevulinic acid guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer*. J Urol, 2010. **184**(5): p. 1907-13.
22. Geavlete, B., et al., *HAL blue-light cystoscopy in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer--re-TURBT recurrence rates in a prospective, randomized study*. Urology, 2010. **76**(3): p. 664-9.

23. Karaolides, T., et al., *Hexaminolevulinate-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: does it reduce recurrences?* Urology, 2012. **80**(2): p. 354-9.
24. Yuan, H., 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**(9): p. e74142.
25. Rink, M., 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**(4): p. 624-38.
26. Schips, L., et al., *Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer?* Urology, 2002. **59**(2): p. 220-3.
27. Sivalingam, S., J.L. Probert, and H. Schwaibold, *The role of repeat transurethral resection in the management of high-risk superficial transitional cell bladder cancer.* BJU Int, 2005. **96**(6): p. 759-62.
28. Vogeli, T.A., et al., *[Prospective study of effectiveness. Reoperation (re-TUR) in superficial bladder carcinoma].* Urologe A, 2002. **41**(5): p. 470-4.
29. Ali, M.H., et al., *Evaluation of second-look transurethral resection in restaging of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer.* J Endourol, 2010. **24**(12): p. 2047-50.
30. Zurkirchen, M., et al., *Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists.* Urologia internationalis, 2003. **72**(2): p. 99-102.
31. Vianello, A., et al., *Repeated white light transurethral resection of the bladder in nonmuscle-invasive urothelial bladder cancers: systematic review and meta-analysis.* J Endourol, 2011. **25**(11): p. 1703-12.
32. Krege, S., et al., *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**(3): p. 962-6.
33. Solsona, E., et al., *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**(4): p. 1120-3.
34. Okamura, K., et al., *Randomized study of single early instillation of (2"R)-4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma.* Cancer, 2002. **94**(9): p. 2363-8.
35. De Nunzio, C., 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**(4): p. 517-21.
36. Gudjonsson, S., 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**(4): p. 773-80.
37. Saika, T., 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**(4): p. 413-8.
38. Sylvester, R.J., W. Oosterlinck, and A.P. van der Meijden, *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**(6 Pt 1): p. 2186-90, quiz 2435.
39. Abern, M.R., et al., *Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis.* J Natl Compr Canc Netw, 2013. **11**(4): p. 477-84.
40. Serretta, V., 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**(2): p. 212-7.
41. Sylvester, R.J., W. Oosterlinck, and J.A. Witjes, *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**(4): p. 709-19.
42. Bohle, A. and P.R. Bock, *Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression.* Urology, 2004. **63**(4): p. 682-6; discussion 686-7.
43. Sylvester, R.J., M.A. van der, and D.L. Lamm, *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**(5): p. 1964-70.

44. Sylvester, R.J., 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**(5): p. 766-73.
45. Malmstrom, P.U., 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**(2): p. 247-56.
46. Shang, P.F., et al., *Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(5): p. Cd006885.
47. Fernandez-Gomez, J., 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**(3): p. 423-30.
48. Han, R.F. and J.G. Pan, *Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials.* Urology, 2006. **67**(6): p. 1216-23.
49. Shelley, M.D., 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**(3): p. 209-16.
50. Shelley, M.D., et al., *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**(4): p. 485-90.
51. Zhu, S., et al., *Optimal schedule of bacillus calmette-guerin for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis of comparative studies.* BMC Cancer, 2013. **13**: p. 332.
52. Gardmark, T., et al., *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**(4): p. 817-20.
53. Bohle, A., D. Jocham, and P.R. Bock, *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**(1): p. 90-5.
54. Friedrich, M.G., et al., *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**(4): p. 1123-29.
55. Lamm, D.L., 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**(4): p. 1124-9.
56. Oddens, J., 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**(3): p. 462-72.
57. Martinez-Pineiro, L., 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**(2): p. 256-62.
58. Gontero, P., et al., *The role of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer.* Eur Urol, 2010. **57**(3): p. 410-29.
59. Hall, M.C., et al., *Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update.* J Urol, 2007. **178**(6): p. 2314-30.
60. Ojea, A., 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 (13.5 mg) versus mitomycin C.* Eur Urol, 2007. **52**(5): p. 1398-406.
61. Colombel, M., et al., *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**(3): p. 935-9.
62. Martinez-Pineiro, J.A., 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**(4 Pt 1): p. 1242-7.
63. Brausi, M., 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**(1): p. 69-76.

64. van der Meijden, A.P., et al., *Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk T_a, 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**(2): p. 476-81.
65. Huang, G.J., et al., *Outcomes of patients with clinical CIS-only disease treated with radical cystectomy.* World J Urol, 2009. **27**(1): p. 21-5.
66. Tilki, D., 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**(5): p. 1757-63.
67. Takenaka, A., et al., *Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder.* Int J Urol, 2008. **15**(4): p. 309-13.
68. Porena M, D.Z.M., Lazzeri M, Mearini L, Giannantoni A, Bini V, Costantini E, *Bacillus Calmette-Guérin versus gemcitabine for intravesical therapy in high-risk superficial bladder cancer: a randomised prospective study.* Urol Int, 2010. **84**(1): p. 23-7.
69. Addeo R, C.M., Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, Miragliuolo A, Guarrasi R, Lanna M, Cennamo G, Faiola V, Del Prete S., *Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance.* J Clin Oncol, 2010 **28**(4): p. 543-8.
70. Di Lorenzo G, P.S., Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, Ascierio P, Simeone E, De Sio M, Autorino R., *Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial.* Cancer, 2010 **116**(8): p. 1893-900.
71. Lammers RJ, W.J., Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, Colombo R, *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**(1): p. 81-93.
72. Colombo R, D.P.L., Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, Caldarela E, Pavone-Macaluso M, *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**(23): p. 4270-6.
73. Colombo R, B.M., Da Pozzo L, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P, *Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. a pilot study on marker lesion.* Eur Urol, 2001 **39**(1): p. 95-100.
74. Colombo R, D.P.L., Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P, *Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer.* J Urol, 1996 **155**(4): p. 1227-32.
75. Di Stasi SM, G.A., Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, Attisani F, De Carolis A, Capelli G, Vespasiani G, Stephen RL., *Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial.* Lancet Oncol. , 2006 **7**(1): p. 43-51.
76. Denzinger, S., et al., *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**(1): p. 146-52.
77. Fritsche, H.M., 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**(2): p. 300-9.
78. Palou, J., 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**(1): p. 118-25.
79. Badalato, G.M., et al., *Immediate radical cystectomy vs conservative management for high grade cT1 bladder cancer: is there a survival difference?* BJU Int, 2012. **110**(10): p. 1471-7.
80. Thomas, F., et al., *Comparative outcomes of primary, recurrent, and progressive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer.* Eur Urol, 2013. **63**(1): p. 145-54.
81. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.* Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-96.
82. Goossens-Laan, C.A., 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**(5): p. 775-83.
83. Morgan, T.M., et al., *Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy.* J Urol, 2011. **186**(3): p. 829-34.
84. Ramani, V.A., S.J. Bromage, and N.W. Clarke, *A contemporary standard for morbidity and outcome after radical cystectomy.* BJU Int, 2009. **104**(5): p. 628-32.
85. Stein, J.P., et al., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients.* J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 666-75.

86. Froehner, M., et al., *Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly*. Eur Urol, 2009. **56**(3): p. 443-54.
87. Li, K., 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**(6): p. 551-60.
88. Ng, C.K., et al., *A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy*. Eur Urol, 2010. **57**(2): p. 274-81.
89. Sabir, E.F., 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**(6): p. 483-90.
90. Khan, M.S., et al., *Analysis of early complications of robotic-assisted radical cystectomy using a standardized reporting system*. Urology, 2011. **77**(2): p. 357-62.
91. McCabe, J.E., A. Jibawi, and P.M. Javle, *Radical cystectomy: defining the threshold for a surgeon to achieve optimum outcomes*. Postgrad Med J, 2007. **83**(982): p. 556-60.
92. Finks, J.F., N.H. Osborne, and J.D. Birkmeyer, *Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery*. N Engl J Med, 2011. **364**(22): p. 2128-37.
93. Mayer, E.K., et al., *The volume-mortality relation for radical cystectomy in England: retrospective analysis of hospital episode statistics*. BMJ, 2010. **340**: p. c1128.
94. Morgan, T.M., et al., *Volume outcomes of cystectomy--is it the surgeon or the setting?* J Urol, 2012. **188**(6): p. 2139-44.
95. Shariat, S.F., 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**(6 Pt 1): p. 2414-22; discussion 2422.
96. Hautmann, R.E., et al., *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 1039-47.
97. Lotan, 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**(3): p. 465-71.
98. Gore, J.L., et al., *Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis*. Cancer, 2009. **115**(5): p. 988-96.
99. Kulkarni, G.S., et al., *Longer wait times increase overall mortality in patients with bladder cancer*. J Urol, 2009. **182**(4): p. 1318-24.
100. Messer, J.C., 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**(4): p. 863-7.
101. Chromecki, T.F., et al., *Multicenter validation of the prognostic value of patient age in patients treated with radical cystectomy*. World J Urol, 2012. **30**(6): p. 753-9.
102. Chromecki, T.F., et al., *Obesity is associated with worse oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy*. BJU Int, 2013. **111**(2): p. 249-55.
103. Weizer, A.Z., et al., *Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder cancer*. J Urol, 2007. **177**(4): p. 1287-93.
104. Koppie, T.M., 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**(11): p. 2384-92.
105. Lughezzani, G., et al., *A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer*. Cancer, 2011. **117**(1): p. 103-9.
106. Mayr, R., 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**(4): p. 662-70.
107. Gakis, G., 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**(11): p. 1800-5.
108. Bolenz, C., 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**(4): p. 493-9.
109. Shariat, S.F., et al., *International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy*. BJU Int, 2010. **105**(10): p. 1402-12.
110. Novara, G., 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**(6): p. 2165-70.

111. Bolenz, C. and Y. Lotan, *Molecular biomarkers for urothelial carcinoma of the bladder: challenges in clinical use*. Nat Clin Pract Urol, 2008. 5(12): p. 676-85.
112. Turker, P., 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(6): p. 804-11.
113. May, M., 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(5): p. 712-8.
114. Ramani, V.A., et al., *Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis*. Eur Urol, 2010. 57(6): p. 1058-63.
115. Stimson, C.J., et al., *Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series*. J Urol, 2010. 184(4): p. 1296-300.
116. Takada, N., et al., *Peri-operative morbidity and mortality related to radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study in Japan*. BJU Int, 2012. 110(11 Pt B): p. E756-64.
117. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. 240(2): p. 205-13.
118. Capitanio, U., et al., *Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysis*. Urology, 2009. 74(4): p. 858-64.
119. Holzbeierlein, J.M., et al., *Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection*. J Urol, 2004. 172(3): p. 878-81.
120. Kassouf, W., 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(6): p. 2058-62.
121. Knoedler, J.J., 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(4): p. 1115-9.
122. Smaldone, M.C., et al., *Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma*. Urology, 2008. 72(3): p. 613-6.
123. Aslan, G., 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(5): p. 664-70.
124. Tabibi, A., et al., *Bowel preparation versus no preparation before ileal urinary diversion*. Urology, 2007. 70(4): p. 654-8.
125. Xu, R., et al., *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(4): p. 947-50.
126. Adamakis, I., 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(1): p. 42-8.
127. Donat, S.M., et al., *Early nasogastric tube removal combined with metoclopramide after radical cystectomy and urinary diversion*. J Urol, 1999. 162(5): p. 1599-602.
128. Inman, B.A., et al., *Routine nasogastric tubes are not required following cystectomy with urinary diversion: a comparative analysis of 430 patients*. J Urol, 2003. 170(5): p. 1888-91.
129. Cerantola, Y., et al., *Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) society recommendations*. Clin Nutr, 2013. 32(6): p. 879-87.
130. Roth, B., et al., *Parenteral nutrition does not improve postoperative recovery from radical cystectomy: results of a prospective randomised trial*. Eur Urol, 2013. 63(3): p. 475-82.
131. Pruthi, R.S., et al., *Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients*. Journal of the American College of Surgeons, 2010. 210(1): p. 93-9.
132. Choi, H., 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(4): p. 884-90.
133. Abdollah, F., 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(6): p. 2078-84.
134. Gray, P.J., 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(5): p. 1048-56.

135. Herr, H., et al., *Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report*. J Urol, 2004. **171**(5): p. 1823-8; discussion 1827-8.
136. Herr, H.W., et al., *Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report*. J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2781-9.
137. Nishiyama, H., 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**(2): p. 176-81.
138. Power, N.E., 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**(6): p. E217-23.
139. Rink, M., et al., *Does increasing the nodal yield improve outcomes in patients without nodal metastasis at radical cystectomy?* World J Urol, 2012. **30**(6): p. 807-14.
140. Yafi, F.A., et al., *Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience*. BJU Int, 2011. **108**(4): p. 539-45.
141. Tilki, D., 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**(1): p. 112-7.
142. Dhar, N.B., et al., *Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection*. J Urol, 2008. **179**(3): p. 873-8; discussion 878.
143. Karl, A., et al., *The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer*. Eur Urol, 2009. **55**(4): p. 826-35.
144. Kondo, T. and K. Tanabe, *Role of lymphadenectomy in the management of urothelial carcinoma of the bladder and the upper urinary tract*. Int J Urol, 2012. **19**(8): p. 710-21.
145. Bi, L., 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**(5b): p. E39-48.
146. May, M., 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**(7): p. 2018-25.
147. Simone, G., et al., *Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy*. Int J Urol, 2013. **20**(4): p. 390-7.
148. Dhar, N.B., et al., *Outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder with limited pelvic lymph node dissection*. BJU Int, 2006. **98**(6): p. 1172-5.
149. Holmer, M., et al., *Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference?* World J Urol, 2009. **27**(4): p. 521-6.
150. Jensen, J.B., B.P. Ulhoi, and K.M. Jensen, *Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival*. Int J Urol, 2012. **19**(1): p. 39-47.
151. Mills, R.D., et al., *Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy*. J Urol, 2001. **166**(1): p. 19-23.
152. Leissner, J., et al., *Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study*. J Urol, 2004. **171**(1): p. 139-44.
153. Abol-Enein, H., et al., *Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study--a single center experience*. J Urol, 2004. **172**(5 Pt 1): p. 1818-21.
154. Herr, H.W., et al., *Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer*. J Urol, 2002. **167**(3): p. 1295-8.
155. Weisbach, L., et al., *Lymph node dissection during radical cystectomy for bladder cancer treatment: considerations on relevance and extent*. Int Urol Nephrol, 2013. **45**(6): p. 1561-7.
156. Kitamura, H., N. Masumori, and T. Tsukamoto, *Role of lymph node dissection in management of bladder cancer*. Int J Clin Oncol, 2011. **16**(3): p. 179-85.
157. Stein, J.P., et al., *Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature*. J Urol, 2007. **178**(3 Pt 1): p. 756-60.
158. Stenzl, A., et al., *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**(3 Pt 2): p. 950-5.
159. Coloby, P.J., et al., *Urethral involvement in female bladder cancer patients: mapping of 47 consecutive cysto-urethrectomy specimens*. J Urol, 1994. **152**(5 Pt 1): p. 1438-42.
160. Stein, J.P., 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**(4): p. 1329-33.

161. Maralani, S., et al., *Incidence of urethral involvement in female bladder cancer: an anatomic pathologic study*. Urology, 1997. **50**(4): p. 537-41.
162. Stein, J.P., et al., *Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women*. Urology, 1998. **51**(6): p. 951-5.
163. Akkad, T., 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**(4): p. 1268-71; discussion 1271.
164. Stein, J.P., et al., *Long-term oncological outcomes in women undergoing radical cystectomy and orthotopic diversion for bladder cancer*. J Urol, 2009. **181**(5): p. 2052-8; discussion 2058-9.
165. Gakis, G., et al., *Urethral recurrence in women with orthotopic bladder substitutes: A multi-institutional study*. Urol Oncol, 2015. **33**(5): p. 204.e17-23.
166. Jentzmik, F., et al., *The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome*. World J Urol, 2012. **30**(6): p. 733-9.
167. Hardeman, S.W. and M.S. Soloway, *Urethral recurrence following radical cystectomy*. J Urol, 1990. **144**(3): p. 666-9.
168. Levinson, A.K., D.E. Johnson, and K.I. Wishnow, *Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion*. J Urol, 1990. **144**(1): p. 73-5.
169. Freeman, J.A., et al., *Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders*. J Urol, 1996. **156**(5): p. 1615-9.
170. Van Poppel, H. and T. Sorgeloose, *Radical cystectomy with or without urethrectomy?* Crit Rev Oncol Hematol, 2003. **47**(2): p. 141-5.
171. Clark, P.E. and M.C. Hall, *Contemporary management of the urethra in patients after radical cystectomy for bladder cancer*. Urol Clin North Am, 2005. **32**(2): p. 199-206.
172. Boorjian, S.A., et al., *Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy*. Eur Urol, 2011. **60**(6): p. 1266-72.
173. Varol, C., et al., *Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution*. J Urol, 2004. **172**(3): p. 937-42.
174. Stein, J.P., et al., *Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients*. J Urol, 2005. **173**(4): p. 1163-8.
175. Hassan, J.M., et al., *Urethral recurrence in patients following orthotopic urinary diversion*. J Urol, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1338-41.
176. Shariat, S.F., 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**(1): p. 152-60.
177. Nixon, R.G., et al., *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**(2 Pt 1): p. 502-5.
178. 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**(9): p. 552-8.
179. Fahmy, N.M., S. Mahmud, and A.G. Aprikian, *Delay in the surgical treatment of bladder cancer and survival: systematic review of the literature*. Eur Urol, 2006. **50**(6): p. 1176-82.
180. Arias, F., 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**(2): p. 373-8.
181. Coen, J.J., 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**(2): p. 311-6.
182. Given, R.W., et al., *Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: a five-year follow-up*. Urology, 1995. **46**(4): p. 499-504; discussion 504-5.
183. Kaufman, D.S., et al., *The initial results in muscle-invasive 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**(6): p. 471-6.
184. Oh, K.S., et al., *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**(2): p. 511-7.
185. Perdoni, S., et al., *Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience*. Cancer, 2008. **112**(1): p. 75-83.
186. Dunst, J., et al., *Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **30**(2): p. 261-6.
187. Rodel, C., et al., *Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results*. J Clin Oncol, 2002. **20**(14): p. 3061-71.

188. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom*. Langversion 1.0; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien,7.0.html>
189. Glatzle J., L.I., *Stomaanlage und Stomatherapie*, in *Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms*, S.J. Kreis M. E., Editor. 2015, Springer: Berlin.
190. Mahlkecht, P.N., B.; Sommer I.; Gartlehner G. . *Subgruppeneffekte der Wirksamkeit und Sicherheit von organerhaltenden, adjuvanten und neoadjuvanten Therapien des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase - Systematische Übersichtsarbeit und Subgruppenanalyse*. 2014; Available from: 16753394.
191. Takata, R., 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**(7): p. 2625-36.
192. Pinho, M.B., 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**(4): p. 382-90.
193. Font, A., et al., *BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer*. Ann Oncol, 2011. **22**(1): p. 139-44.
194. Hoffmann, A.C., et al., *MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy*. Neoplasia, 2010. **12**(8): p. 628-36.
195. Sun, J.M., et al., *ERCC1 as a biomarker for bladder cancer patients likely to benefit from adjuvant chemotherapy*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 187.
196. Takata, R., et al., *Validation study of the prediction system for clinical response of M-VAC neoadjuvant chemotherapy*. Cancer Sci, 2007. **98**(1): p. 113-7.
197. Zaghloul, M.S., et al., *Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992. **23**(3): p. 511-7.
198. El-Monim, H.A., et al., *A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer*. Urol Oncol, 2013. **31**(3): p. 359-65.
199. Bellmunt, J., 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**(10): p. 1107-13.
200. Bajorin, D.F., et al., *Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy*. J Clin Oncol, 1999. **17**(10): p. 3173-81.
201. von der Maase, H., 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**(21): p. 4602-8.
202. Kamat, A.M., et al., *ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers*. Eur Urol, 2013. **63**(1): p. 4-15.
203. Sternberg, C.N., 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**(12): p. 2448-58.
204. Mead, G.M., 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**(8): p. 1067-75.
205. Sternberg, C.N., 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**(10): p. 2638-46.
206. Sternberg, C.N., 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**(1): p. 50-4.
207. Bamias, 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**(4): p. 1011-7.
208. Galsky, M.D., et al., *Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy*. J Clin Oncol, 2011. **29**(17): p. 2432-8.
209. Hussain, S.A., et al., *A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer*. Oncol Lett, 2012. **3**(4): p. 855-859.

210. Hussain, S.A., 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**(5): p. 844-9.
211. Lippe, P., et al., *Weekly gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study*. Ann Oncol, 1999. **10**(2): p. 217-21.
212. Berardi, R., et al., *Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase II study with weekly cisplatin and gemcitabine*. Oncology, 2003. **65**(3): p. 198-203.
213. Culine, S., 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 V07)*. Eur Urol, 2011. **60**(6): p. 1251-7.
214. 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, 2012. **30**(2): p. 191-9.
215. De Santis, M., 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**(33): p. 5634-9.
216. Dreicer, R., et al., *Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer*. Urology, 2004. **63**(6): p. 1138-42.
217. Galsky, M.D., et al., *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**(3): p. 549-55.
218. Balar, A.V., et al., *Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab in patients with advanced unresectable or metastatic urothelial cancer*. J Clin Oncol, 2013. **31**(6): p. 724-30.
219. Bamias, A., et al., *The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy*. Ann Oncol, 2005. **16**(2): p. 307-13.
220. Bamias, A., 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**(2): p. 297-303.
221. Bhattacharyya, M., et al., *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**(6): p. 878-82.
222. Xu, N., et al., *A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium*. BMC Cancer, 2007. **7**: p. 98.
223. Carles, J., 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**(8): p. 1359-62.
224. Castagneto, B., 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**(1): p. 27-32.
225. Dreicer, R., et al., *Phase 2 trial of pemetrexed disodium and gemcitabine in advanced urothelial cancer (E4802): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Cancer, 2008. **112**(12): p. 2671-5.
226. Hainsworth, J.D., et al., *Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium*. Cancer, 2005. **103**(11): p. 2298-303.
227. Hussain, R.A. and O.S. Habib, *Incidence of cancer in Basrah: results of a household survey*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(1): p. 163-7.
228. Lara, P.N., Jr., et al., *Platinum-free combination chemotherapy in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma*. Cancer, 2004. **100**(1): p. 82-8.
229. Li, J., 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**(6): p. 1185-91.
230. Neri, B., 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**(10): p. 1207-11.
231. Dumez, H., 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**(2): p. 211-8.
232. Sridhar, S.S., 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**(5): p. 1045-9.

233. Theodore, C., 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**(6): p. 990-4.
234. Tsavaris, N., 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**(4): p. 441-8.
235. Tsuruta, H., et al., *Combination therapy consisting of gemcitabine, carboplatin, and docetaxel as an active treatment for advanced urothelial carcinoma*. *Int J Clin Oncol*, 2011. **16**(5): p. 533-8.
236. Hussain, M., et al., *Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(9): p. 2527-33.
237. Bellmunt, J., 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**(12): p. 2646-53.
238. Galsky, M.D., et al., *Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(2): p. 406-10.
239. Albers, P., 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**(2): p. 288-94.
240. 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*, 2009. **27**(27): p. 4454-61.
241. Bellmunt, J., 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**(6): p. 1466-72.
242. Akaza, 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**(3): p. 201-6.
243. Joly, F., et al., *Do patients with advanced urothelial carcinoma benefit from weekly paclitaxel chemotherapy? A GETUG phase II study*. *Clin Genitourin Cancer*, 2009. **7**(2): p. E28-33.
244. Abe, T., et al., *Outcome of metastasectomy for urothelial carcinoma: a multi-institutional retrospective study in Japan*. *J Urol*, 2014. **191**(4): p. 932-6.
245. Abe, T., et al., *Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer*. *Eur Urol*, 2007. **52**(4): p. 1106-13.
246. Herr, H.W., S.M. Donat, and D.F. Bajorin, *Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer*. *J Urol*, 2001. **165**(3): p. 811-4.
247. Lehmann, J., et al., *Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05)*. *Eur Urol*, 2009. **55**(6): p. 1293-9.
248. Otto, T., et al., *Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial*. *Urology*, 2001. **57**(1): p. 55-9.
249. Siefker-Radtke, A.O., et al., *Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience*. *J Urol*, 2004. **171**(1): p. 145-8.
250. Sweeney, P., 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**(6): p. 2113-7.
251. Scher, H.I., et al., *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(13): p. 1187-97.
252. Fizazi, K., 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**(9768): p. 813-822.
253. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2014; Available from: <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
254. AWMF. *Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen*. 2012; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-091.html>.
255. Lutz, S., et al., *Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **79**(4): p. 965-76.

256. Hirsh, V., et al., *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): p. 170-4.
257. Zaghoul, M.S., et al., *A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer*. Int J Clin Oncol, 2010. **15**(4): p. 382-9.
258. Nach:, *S3-Leitlinie: Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten*, D.K. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF, Editor. 2014. p. 82-85.
259. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF):. *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung*. 2015; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>.
260. Sylvester, R.J., 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**(3): p. 466-5; discussion 475-7.
261. Bolenz, C., et al., *The lymphatic system in clinically localized urothelial carcinoma of the bladder: morphologic characteristics and predictive value*. Urol Oncol, 2013. **31**(8): p. 1606-14.
262. Branchereau, J., et al., *Prognostic value of the lymphovascular invasion in high-grade stage pT1 bladder cancer*. Clin Genitourin Cancer, 2013. **11**(2): p. 182-8.
263. Brimo, F., 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**(1): p. 95-102.
264. Scosyrev, E., J. Yao, and E. Messing, *Urothelial carcinoma versus squamous cell carcinoma of bladder: is survival different with stage adjustment?* Urology, 2009. **73**(4): p. 822-7.
265. Alkibay, T., et al., *Micropapillary pattern in urothelial carcinoma: a clinicopathological analysis*. Urol Int, 2009. **83**(3): p. 300-5.
266. Beltran, A.L., et al., *Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder*. Virchows Arch, 2014. **465**(2): p. 199-205.
267. Kaimakliotis, H.Z., et al., *Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm?* Urol Oncol, 2014. **32**(6): p. 833-8.
268. Pasquier, D., 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**(4): p. 904-10.
269. NICE. *Bladder cancer: diagnosis and management*. 2015; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2>.
270. Meissner, C., et al., *The efficiency of excretory urography to detect upper urinary tract tumors after cystectomy for urothelial cancer*. J Urol, 2007. **178**(6): p. 2287-90.
271. Battal, B., et al., *Feasibility of MR urography in patients with urinary diversion*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2011. **55**(6): p. 542-50.
272. Kawamoto, S. and E.K. Fishman, *Role of CT in postoperative evaluation of patients undergoing urinary diversion*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(3): p. 690-6.
273. Rajesh, A., et al., *Role of whole-body staging computed tomographic scans for detecting distant metastases in patients with bladder cancer*. J Comput Assist Tomogr, 2011. **35**(3): p. 402-5.
274. Heidenreich, A., et al., *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*. Urol Int, 2010. **85**(1): p. 1-10.
275. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M., et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung*. 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
276. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M. *Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 2009 [cited äzq Schriftenreihe: 36; Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.
277. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.