

# Urothelkarzinome

## Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	Franz Stoiber (SK); Ferdinand Luger (OKL); Reinhard Aigner (OKL); Stefanie Nocker (OKL); Dominik Pichler (KUK)
Leitlinie geprüft von:	Andreas Dunzinger (SK); Andrea Zebuhr (KWG); Frens Steffen Krause (KUK)
Fachliche Freigabe:	Franz Stoiber Revision v. 13.03.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend enzu beziehen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Allgemeines</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Diagnostik und Scoring</b> .....	<b>3</b>
2.1	Diagnostik .....	3
2.2	TNM Klassifikation des Urothelkarzinoms der Blase .....	4
2.3.	TNM Klassifikation des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts .....	5
2.4.	WHO Grading 1973 sowie 2004/16 .....	5
<b>3</b>	<b>Behandlungsplan</b> .....	<b>6</b>
3.1	Transurethrale Resektion des Tumors (TURB) .....	6
3.2	Nicht Muskel-Invasives Blasenkarzinom (NMIBC) .....	7
3.2.1	Risikokategorien des NMIBC.....	7
3.2.2	EAU 2021 NMIBC Scoring Model - Risk Calculator .....	7
3.2.3	Scoring-Modelle für das Recurrence-Risiko.....	8
3.2.4	Therapie Algorithmus nach TURB mit adjuvanter postoperativer Chemoinstillationstherapie .....	10
3.2.5	Therapiealgorithmus des NMIBC nach Risikogruppen .....	11
3.2.6	International Bladder Cancer Group algorithm for the management of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer .....	12
3.2.7	Definition des „BCG unresponsive Tumors“ (BCG Versager).....	13
3.2.8	Therapieoptionen für BCG – unresponsive NMIBC .....	13
3.2.9	BCG Shortage (EAU/AUA Empfehlungen).....	14
3.2.10	Therapieoptionen für BCG-assoziierte lokale und systemische Nebenwirkungen.....	14
3.2	Muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase .....	16
3.2.1	Management des cT2-4a cN+ M0 Blasenkarzinoms.....	16
3.2.3	Trimodale Therapie (TMT) des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase.....	17
3.2.4	EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced- and variant bladder cancer .....	18
3.3	Urothelkarzinom des oberen Harntraktes – UTUC.....	18
3.3.1	Behandlungsalgorithmus UTUC.....	19
3.3.2	Follow Up UTUC.....	20
3.4	Metastasiertes Urothelkarzinom der Harnblase/UTUC .....	20
<b>4</b>	<b>Besondere klinische Situationen</b> .....	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>Verlaufskontrolle und Nachsorge</b> .....	<b>21</b>
5.1	Verlaufskontrolle und Nachsorge (mit schwacher EAU Empfehlung) NMIBC .....	21
5.2	Follow up nach Zystectomy .....	22
<b>6</b>	<b>Dokumentation und Qualitätsparameter</b> .....	<b>22</b>
<b>7</b>	<b>Literatur/Quellenangaben</b> .....	<b>23</b>
<b>Anhang: Therapieprotokolle</b> .....		<b>24</b>
<b>Anhang: Studienblatt</b> .....		<b>25</b>
<b>Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)</b> .....		<b>25</b>

## 1 Allgemeines

### Epidemiologie

- 90-95% Blasenkarzinome, 10. häufigstes Malignom, höchste Inzidenzen in Süd- und Westeuropa, Nordamerika;  
EU standardisierte Inzidenz Rate bei Männern bzw Frauen von 20 bzw 4,6 /100 000 persons/years  
Mortalitäts-Rate: 3,3 vs 0,86 bei Männern und Frauen/ 100 000 persons/years
- Verteilung: 75% NMIBC; 15% der MIBC entwickeln sich von high risk NMIBC  
5-10% als UTUC (upper tract urothelial cancer); Nierenbecken doppelt so häufig wie Harnleiter; 17% mit synchronem Blasenkarzinom; 9% mit Lynch Syndrom assoziiert
- FGFR Alterationen (Mutation/Fusion) : NMIBC 70-80%; MIBC 15-20%; UTUC 50-75%
- Signifikante Unterschiede in der Prävalenz genetischer Alterationen zwischen Primum der Blase und des oberen Harntraktes
- Risikofaktoren: Tabak (50% der Fälle), ionisierende Strahlen und aromatische Amine, Aristolochische Säure für UTUC (landwirtschaftl. Produkt), Alkohol
- 

## 2 Diagnostik und Scoring

### 2.1 Diagnostik

- Anamnese (Symptome: Hämaturie, Dysurie, Flankenschmerzen)
- Endoskopie Blase: hohe Sensitivität bei papillären Tumoren, niedrige bei CIS;
- Ureterorenoskopie bei V.a. UTUC und ggf. Biopsie, retrograde Pyelographie, Bildgebung
- Zytologie: Spülzytologie mit hoher Sensitivität bei high grade Tumoren und CIS (84%), niedrige bei low grade (16%); hohe Rate an inkonklusiven Befunden

#### UTUC:

Spülzytologie per URS sensitiver als Spontanharnzytologie (allerdings erhöhte Blasentumorinzidenz nach diagnostischer URS);

- Bildgebung:
  - Lokale Sonographie
  - Staging CT (Thorax, Abdomen mit Exkretionsphase), Abklärung oberer Harntrakt bei HG UC und CIS der Blase)
  - MRT – VIRADS (für lokales Staging, RT, OP-Planung), bessere Unterscheidung zwischen T1 und T2
  - Optional FDG-PET-CT im Restaging nach NAC vor Zystektomie mit hoher Spezifität für Detektion von LK-/Fernmetastasen
- Molekulare Urin-Marker:  
Keine Leitlinienempfehlung  
Hohe Sensitivität und NPV für EpiCheck, ADX Bladder und Xpertbladder monitor als Follow-Up bzw Monitoring -Tool nebst Zystoskopie

### Standardisierte Befundung der Zytologie nach dem Pariser Working Group System 2016:

- Adequacy of urine specimens (Adequacy);
- Negative for high-grade urothelial carcinoma (Negative);
- Atypical urothelial cells (AUC);
- Suspicious for high-grade urothelial carcinoma (Suspicious);
- High-grade urothelial carcinoma (HGUC);
- Low-grade urothelial neoplasia (LGUN).

Verdächtige Probe erfordert Wiederholung der Untersuchung.

### Häufigste Subtypen des Urothelkarzinoms der Blase

1. Urothelial carcinoma (more than 90% of all cases);
2. Urothelial carcinomas with partial squamous and/or glandular or trophoblastic differentiation;
3. Micropapillary urothelial carcinoma;
4. Nested variant (including large nested variant) and microcystic urothelial carcinoma;
5. Plasmocytoid, giant cell, signet ring, diffuse, undifferentiated;
6. Lymphoepithelioma-like;
7. Small-cell carcinomas;
8. Sarcomatoid urothelial carcinoma
9. neuroendocrine carcinomas
10. Some urothelial carcinomas with other rare differentiation

## 2.2 TNM Klassifikation des Urothelkarzinoms der Blase

T - Primary Tumour	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : "flat tumour"
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
	T2a Tumour invades superficial muscle (inner half)
	T2b Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue:
	T3a microscopically
	T3b macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
	T4a Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus, or vagina
	T4b Tumour invades pelvic wall or abdominal wall

<b>N - Regional Lymph Nodes</b>	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple regional lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in a common iliac lymph node(s)
<b>M - Distant Metastasis</b>	
M0	No distant metastasis
M1a	Non-regional lymph nodes
M1b	Other distant metastasis

### 2.3. **TNM Klassifikation des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts**

<b>T - Primary tumour</b>	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
	Ta Non-invasive papillary carcinoma
	Tis Carcinoma in situ
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscularis
T3	(Renal pelvis) Tumour invades beyond muscularis into peripelvic fat or renal parenchyma (Ureter) Tumour invades beyond muscularis into periureteric fat
T4	Tumour invades adjacent organs or through the kidney into perinephric fat
<b>N – Regional lymph nodes</b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node 2cm or less in the greatest dimension
N2	Metastasis in a single lymph node more than 2cm, or multiple lymph nodes
<b>M - Distant metastasis</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

### 2.4. **WHO Grading 1973 sowie 2004/16**

#### **1973 WHO grading**

Grade 1: well differentiated  
Grade 2: moderately differentiated  
Grade 3: poorly differentiated

#### **2004/2016 WHO grading system (papillary lesions)**

Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)  
Low-grade (LG) papillary urothelial carcinoma  
High-grade (HG) papillary urothelial carcinoma

### 3 Behandlungsplan

#### 3.1 Transurethrale Resektion des Tumors (TURB)

Staging nur bis pT2 möglich, T3 und T4 ist ein rein klinisches Staging.

Simultane TURB und TURP birgt kein höheres Recurrence- oder Progressionsrisiko

##### Inhalt des OP-Berichtes:

Tumorlokalisierung, Aussehen, klinischen Eindruck einer Muskelinvasivität, Größe und Multifokalität, die klinisch bimanuelle Untersuchung sowie alle Schritte der OP und das Ausmaß und Komplettheit der Resektion.

Biopsie der prostatistischen Harnröhre bei blasenhalsnahen Tumoren, suspizierten CIS, positiver Spülzytologie ohne sichtbaren Tumor und bei Veränderungen der prostatistischen Harnröhre.

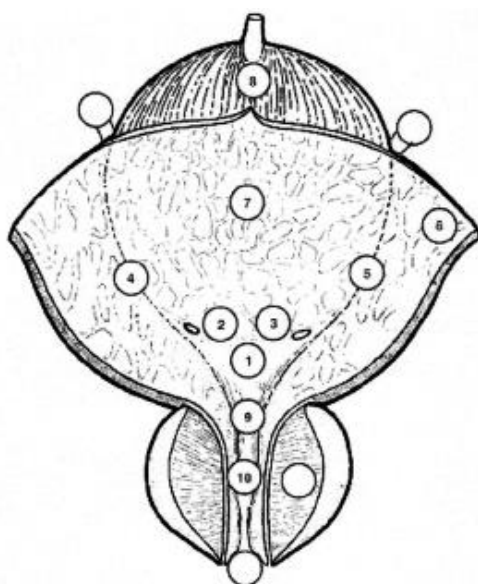
Verwendung von Methoden zur Verbesserung der Visualisierung (Fluoreszenz-Zystoskopie, Narrow band imaging) und der histologischen Aufarbeitung (evtl. En-bloc Resektion).

Nachresektion der Tumorlokalisierung innerhalb von 2-6 Wochen aller T1 Tumoren, fehlender Detrusormuskulatur im Präparat (Ausnahme pTa Low grade, primäres CIS) und bei vermeintlicher inkompletter Erstresektion.

##### Pathologische Beurteilung:

- Lokalisation, Staging und Grading des Präparates
- Angabe des Detrusormuskelanteils (ausgenommen TaG1/Low Grade Tumore)
- Histologie mit Angabe evtl vorhandener Variants oder Subtypen (mikropapillär, nested, plasmazytoid, PEC, Adenoca, neuroendokrin) und CIS
- Lymphovaskuläre Infiltration

Verwendung eines Blasendiagramms (v.a. intraoperativ) zur Tumorbeschreibung empfohlen



- 1 = Trigone
- 2 = Right ureteral orifice
- 3 = Left ureteral orifice
- 4 = Right wall
- 5 = Left wall = Anterior wall
- 7 = Posterior wall
- 8 = Dome
- 9 = Neck
- 10 = Posterior urethra

## 3.2 Nicht Muskel-Invasives Blasenkarzinom (NMIBC)

### 3.2.1 Risikokategorien des NMIBC

Risk group	
Low Risk	A primary, single, Ta/T1 LG/G1 tumour < 3 cm in diameter without CIS in a patient < 70 years
	A primary Ta LG/G1 tumour without CIS with at most ONE of the additional clinical risk factors (see above*)
Intermediate Risk	Patients without CIS who are not included in either the low, high or very high-risk groups
High Risk	All T1 HG/G3 without CIS, EXCEPT those included in the very high-risk group All CIS patients, EXCEPT those included in the very high-risk group
	<b>Stage, grade with additional clinical risk factors:</b> Ta LG/G2 or T1 G1, no CIS with all 3 risk factors Ta HG/G3 or T1 LG, no CIS with at least 2 risk factors T1 G2 no CIS with at least 1 risk factor
Very High Risk	<b>Stage, grade with additional clinical risk factors:</b> Ta HG/G3 and CIS with all 3 risk factors T1 G2 and CIS with at least 2 risk factors T1 HG/G3 and CIS with at least 1 risk factor T1 HG/G3 no CIS with all 3 risk factors

\* Zusätzliche klinische Risikofaktoren sind:

- Alter >70
- Multiple papilläre Tumore
- Tumorgroße > 3 cm

### 3.2.2 EAU 2021 NMIBC Scoring Model - Risk Calculator

Aktualisierte Progressionswahrscheinlichkeit von NMIBC in MIBC nach TURB unter Einbeziehung von WHO 2004/16 und WHO 1973 (retrospektive Analyse von 3401 Pts; 2021)

Neue Applikation zum Download: [www.nmibc.net](http://www.nmibc.net)

iOS / <https://apps.apple.com/us/app/eau-nmibc-risk-calculator/id1578482687> and

Android / <https://play.google.com/store/apps/details?id=net.ydeal.nmibc>

Das **EAU Scoring Modell** umfasst keine Patienten mit primärem CIS (high risk) oder mit rezidivierten Tumoren und Tumoren mit varianter Histologie (micropapillary, plasmocytoid, sarcomatoid, small-cell, neuroendocrine) und LVI. Allerdings:

- Alle Patienten mit CIS in der prostatistischen Urethra, mit varianter Histologie oder mit LVI sollten der very high-risk group zugeteilt werden.
- Patienten mit einem Tumorrezidiv sollten in die intermediate-, high- oder very high-risk groups entsprechend ihrer prognostischen Faktoren subsummiert werden.

**Probabilities of disease progression in 1, 5 and 10 year(s) for the new EAU NMIBC risk groups**

Risk group	Probability of Progression and 95% Confidence Interval (CI)		
	1 Year	5 Years	10 Years
<b>New Risk Groups with WHO 2004/2016</b>			
Low	0.06% (CI: 0.01%–0.43%)	0.93% (CI: 0.49%–1.7%)	3.7% (CI: 2.3%–5.9%)
Intermediate	1.0% (CI: 0.50%–2.0%)	4.9% (CI: 3.4%–7.0%)	8.5% (CI: 5.6%–13%)
High	3.5% (CI: 2.4%–5.2%)	9.6% (CI: 7.4%–12%)	14% (CI: 11%–18%)
Very High	16% (CI: 10%–26%)	40% (CI: 29%–54%)	53% (CI: 36%–73%)
<b>New Risk Groups with WHO 1973</b>			
Low	0.12% (CI: 0.02%–0.82%)	0.57% (CI: 0.21%–1.5%)	3.0% (CI: 1.5%–6.3%)
Intermediate	0.65% (CI: 0.36%–1.2%)	3.6% (CI: 2.7%–4.9%)	7.4% (CI: 5.5%–10%)
High	3.8% (CI: 2.6%–5.7%)	11% (CI: 8.1%–14%)	14% (CI: 10%–19%)
Very High	20% (CI: 12%–32%)	44% (CI: 30%–61%)	59% (CI: 39%–79%)

WHO = World Health Organization.

### 3.2.3 Scoring-Modelle für das Recurrence-Risiko

**EORTC Scoring Model 2006:** für Recurrence von BCG unbehandelten Pat. mit 6 Risiko Faktoren:

- Number of tumours;
- Tumour diameter;
- Prior recurrence rate;
- Category;
- Concurrent CIS;
- WHO 1973 tumour grade.

Verwendung des [EORTC Kalkulators](#) zur Rezidiv- und Progressionseinschätzung:

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concurrent CIS		
No	0	0
Yes	1	6



Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Total Score</b>	<b>0-17</b>	<b>0-23</b>

**Probability of recurrence and disease progression according to total score**

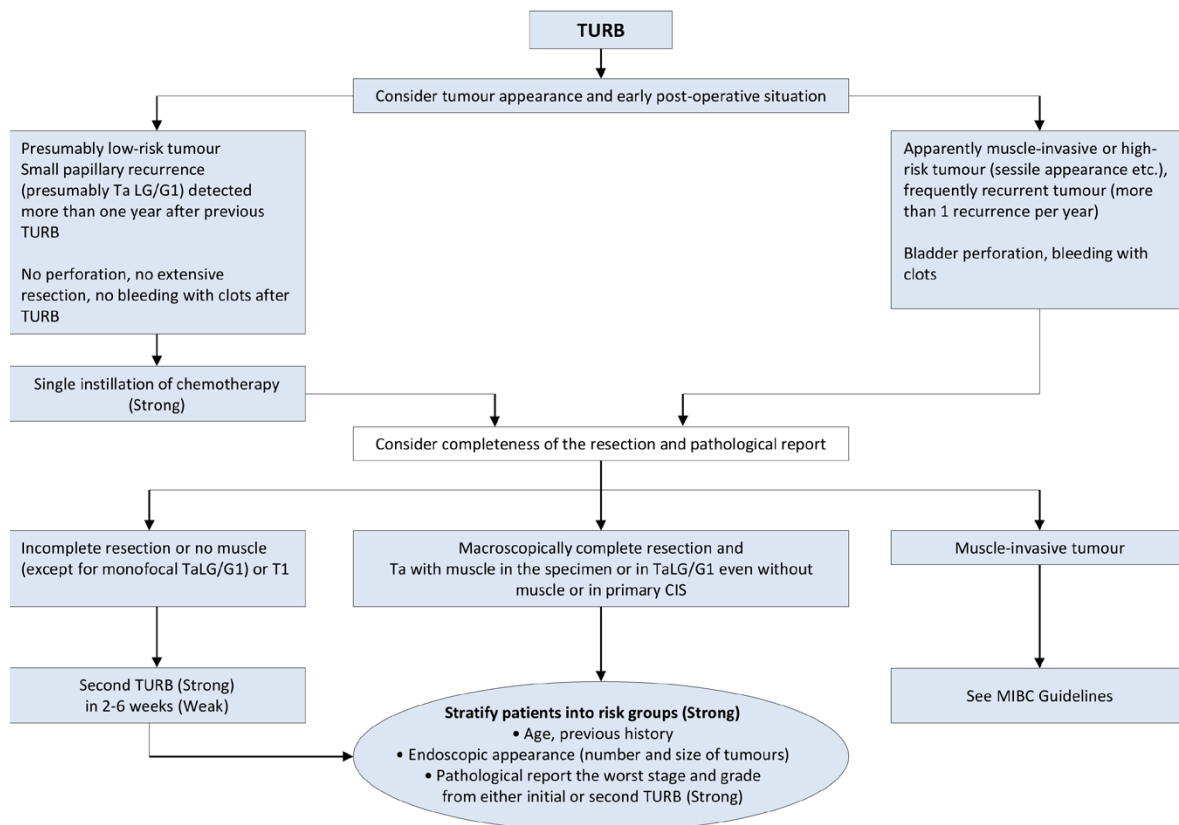
Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year		Probability of recurrence at 5 years	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Progression score	Probability of progression at 1 year		Probability of progression at 5 years	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

**EORTC 2016 oder CUETO Risiko Scoring Model** zur Bestimmung der Recurrence für BCG therapierte Pat. mit 7 Risiko Faktoren:

- Gender;
- Age;
- Prior recurrence status;
- Number of tumours;
- T category;
- Associated CIS;
- WHO 1973 tumour grade.

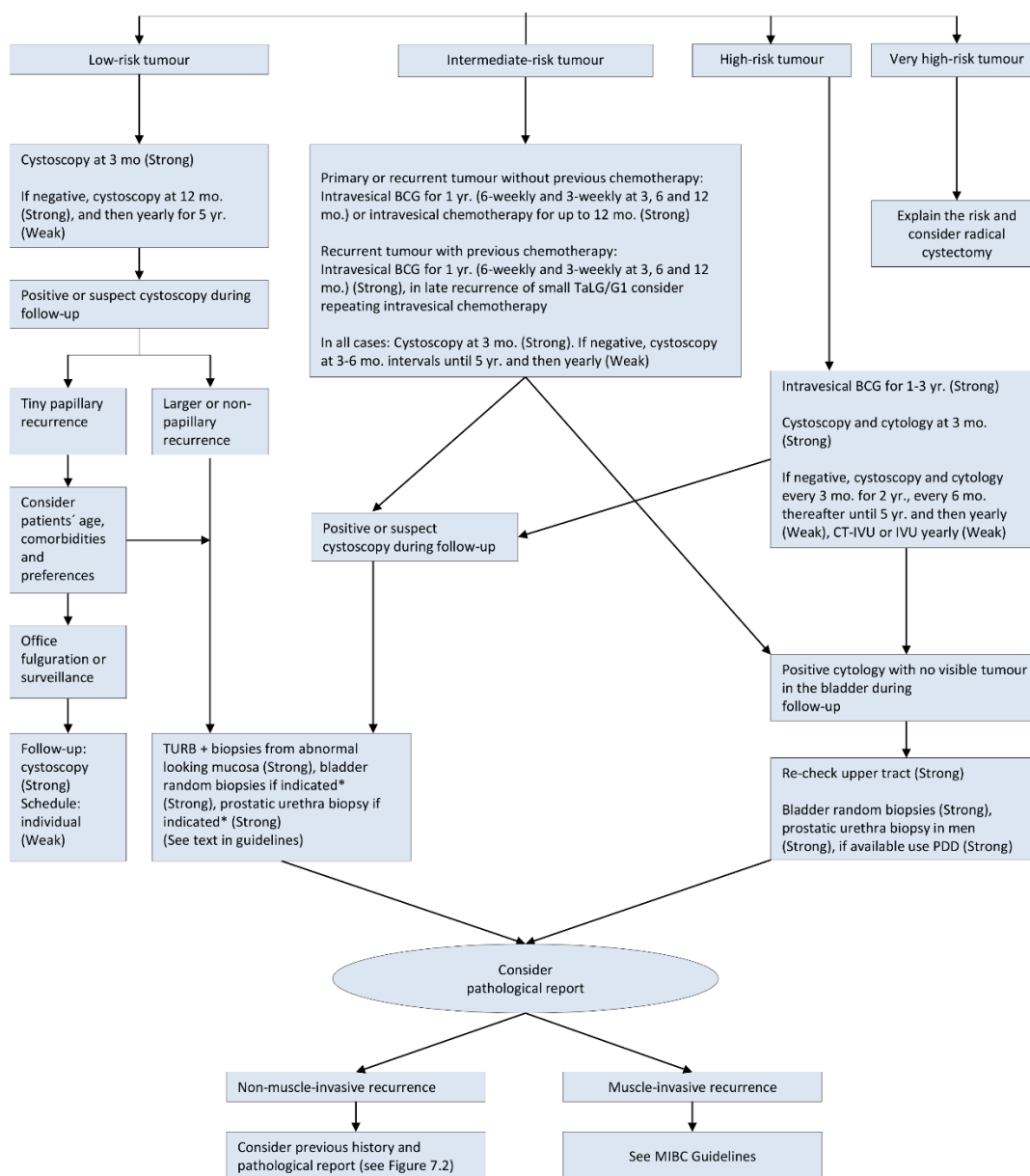
### 3.2.4 Therapie Algorithmus nach TURB mit adjuvanter postoperativer Chemoinstillationstherapie

- Adjuvante Therapieindikation basierend auf Risk Group Models (Risk group calculator [www.nmibc.net](http://www.nmibc.net))
- Single Chemo-Instillation (SI) mit Mitomycin, Epirubicin oder Gemcitabine bis 24 Stunden nach TURB (vorzüglich innert 2h postop) bei low risk Tumoren, pTa/LG mit >1 Jahr Recurrence und Tumoren mit <5 Recurrence Score nach EORTC 2006 zeigt einen Benefit hinsichtlich der 5-Jahres Recurrence Rate um 14% (59% auf 45%).  
Instillationsdauer (1 Stunde) weniger entscheidend als Drug-Concentration! (Reduktion Flüssigkeitszufuhr vor Instillation)
- Eine SI gefolgt von einer Chemo-Instillationsserie reduziert die Recurrence Rate beim IR-Tumor um 9%
- Eine Chemoinstillationstherapie bis zu einem Jahr verlängert das RFS bei IR-Tumoren (Keine Empfehlungen hinsichtlich sog. „device assistierten Chemoinstillationen“)



### 3.2.5 Therapiealgorithmus des NMIBC nach Risikogruppen

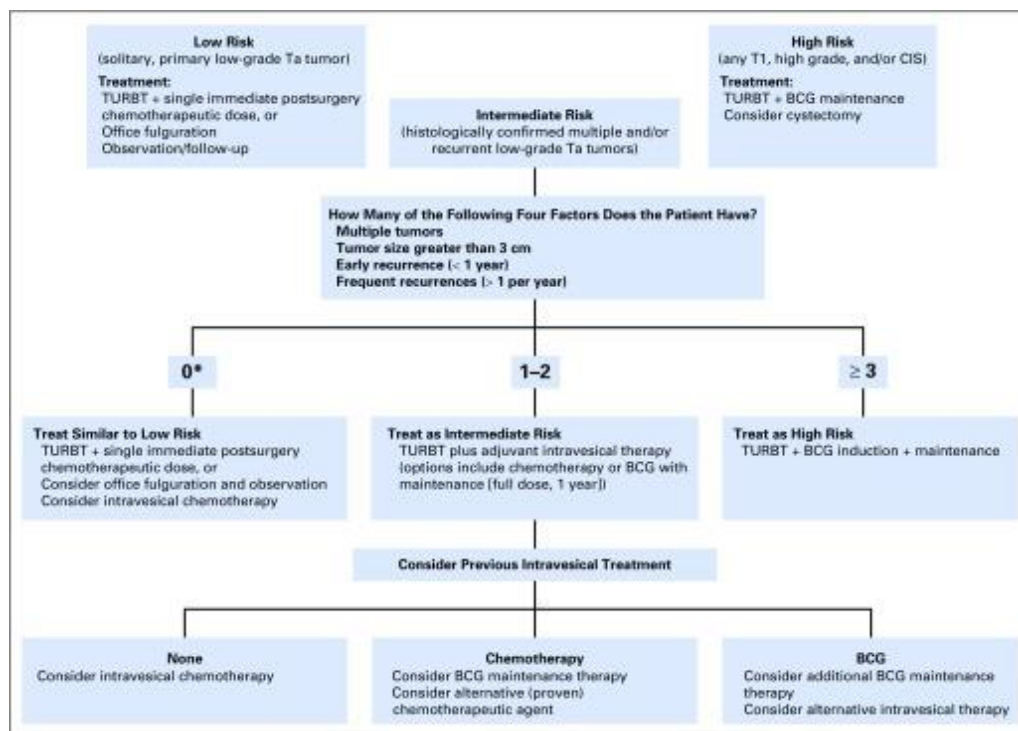
(Empfehlungsgrad in Klammern)



[Studien im Tumorzentrum:](#)

Potomac und Keynote-676

### 3.2.6 International Bladder Cancer Group algorithm for the management of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer



#### High und intermediate Risk Patienten:

- Reduktion von Progression und Recurrence mit BCG + Maintenance in 2 Metaanalysen (27%- igeProgressionsreduktion)
- BCG + Maintenance effektiver in der Reduktion der Recurrence als MMC
- 3 yr BCG-Instillationsschema mit Recurrence Reduktion vs 1 yr Schema lediglich beim HR nicht im IR Patienten
- BCG + Maintenance verbessert im Vgl. zur Chemoinstillation die Komplette-Response-, die krankheitsfreie Progressions- und Progressions-Rate von CIS
- Kein Unterschied in den verschiedenen BCG-Strains
- Eine vorangegangene Chemoinstillation hat keinen Einfluss auf die BCG Wirksamkeit

**Optimales BCG – Schedule:** 6 wöchentliche Induktionsinstillationen und 3 Instillationen nach 3, 6 und 12 Monaten (evtl 18, 24, 30 und 36 Monate for HR)

#### Kontraindikation für BCG Instillation:

- Innerhalb 2 Wochen nach TURB;
- Makrohämaturie
- Nach traumatischem Katheterismus
- Bei symptomatischem HWI

### 3.2.7 Definition des „BCG unresponsive Tumors“ (BCG Versager)

Kamal, JCO 2016 ; Lerner, Bladder Cancer 2016 ; FDA Guidance Document 2018

#### BCG unresponsive (BCG Versager):

BCG refractory + BCG relapsing innerhalb von 6 Monaten des letzten BCG's

BCG refractory:

- Persistierender HG Tumor nach 6 Monaten trotz adäquater BCG Therapie\*
- Jede Progression von Stadium/Grad nach 3 Monaten iBCG (Induktions-BCG)
- T1HG nach 3 Monaten
- CIS nach 3 und 6 Monaten nach Reinduktion oder 1 Kurs Maintenance (Zusätzliche BCG Therapie nach 3 Monaten bei CIS mit CR >50%)!

BCG Relapsing:

- Rezidiv eines HG Tumors nach 6-monatiger Krankheitsfreiheit nach adäquater BCG Therapie
- Relaps von Höchst-Risiko Patienten innerhalb von einer 6-monatigen BCG Exposition (laufende mBCG)

BCG Intoleranz:

- Schwere Nebenwirkungen, die eine weitere BCG Exposition vor Therapieabschluss verhindern

Patienten mit Low Grade Rezidiv während oder nach BCG sind keine BCG-Versager !

\*Adequate BCG Therapie: Zumindest 5 von 6 Dosen BCG Induktion + zumindest 2 zusätzliche Dosen einer BCG Erhaltungstherapie

Patienten, die einen Progress nach BCG in ein MIBC aufweisen, haben ein signifikant schlechteres Overall- und Cancer-specific Survival sowie ein höheres pathologisches Upstaging als de novo MIBC-Patienten nach Zystektomie.

### 3.2.8 Therapieoptionen für BCG – unresponsive NMIBC

- Frühzeitige Zystektomie als SOC
- Systemische Immuntherapie mit Pembrolizumab
- Chemoinstillation mit Docetaxel/Gemzitabine
- Radiofrequenz-induzierte hyperthermische Chemoinstillation mit Mitomycin (RITE)
- EMDA (Electromotive Drug Administration of Mitomycin C)

#### Treatment options for the various categories of BCG failure

Category	Treatment options
BCG-unresponsive	1. Radical cystectomy (RC).
	2. Enrollment in clinical trials assessing new treatment strategies.
	3. Bladder-preserving strategies in patients unsuitable or refusing RC.
Late BCG relapsing: T1Ta/HG recurrence > 6 months or CIS > 12 months of last BCG exposure	1. Radical cystectomy or repeat BCG course according to individual situation.
	2. Bladder-preserving strategies.

LG recurrence after BCG for primary intermediate-risk tumour	1. Repeat BCG or intravesical chemotherapy.
	2. Radical cystectomy.

**Blasenerhaltende Therapieoptionen:**

- Systemische Immuntherapie mit Pembrolizumab
- Chemoinstillation mit Docetaxel/Gemzitate
- Radiofrequenz-induzierte hyperthermische Chemoinstillation mit Mitomycin (RITE)
- EMDA ( Electromotive Drug Administration of Mitomycin)
- Studien

**3.2.9 BCG Shortage (EAU/AUA Empfehlungen)**

**Allgemein:**

Optimierung der TURB

Verwendung verfügbarer BCG Stämme (verschiedene Strains mit vergleichbarer Effektivität)

Beschränkung der Maintenance-Therapie auf 1 Jahr

Planungskoordination bei Verwendung von 1/2 u/o 1/3 Dosen essentiell

**Intermediate Risk :**

BCG Ersatz durch intravesikale Chemotherapie (MMC, Gemcitabine, Docetaxel, sequentielles Gem/Doce)

Dosisreduktion von BCG auf 1/2 bzw 1/3 Dosis (v.a. Maintenance-Therapie)

**High Risk:**

Frühzeitige Zystektomie (bevorzugt bei Höchst-Risiko Tumoren)

Radiofrequenz-induzierte Hyperthermie mit Mitomycin

Passive Chemoinstillation (Einfluß auf Recurrence bei CIS,Ta/T1, aber nicht auf Progression)

Vorrang für volldosierte Induktion gegenüber volldosierter Erhaltung (1/2 oder 1/3 Dosis für 1 Jahr)

Erhaltungstherapie beim High Risk gegenüber intermediate Risk zu bevorzugen

**3.2.10 Therapieoptionen für BCG-assoziierte lokale und systemische Nebenwirkungen**

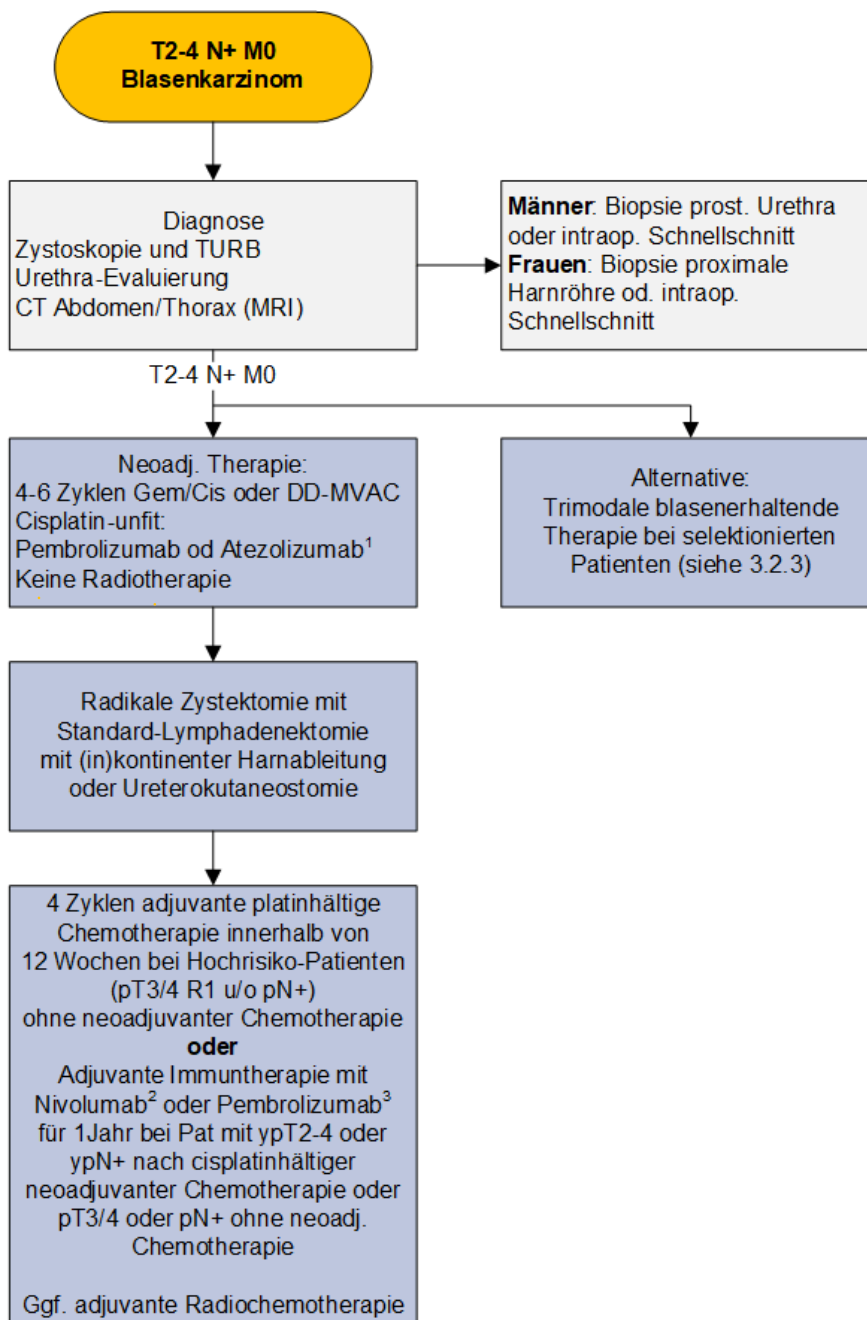
Management options for local side effects (modified from International Bladder Cancer Group)	
<b>Symptoms of cystitis</b>	Phenazopyridine, propantheline bromide, or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
	If symptoms improve within a few days: continue instillations.
	If symptoms persist or worsen: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Postpone the instillation</li> <li>b. Perform a urine culture</li> <li>c. Start empirical antibiotic treatment</li> </ul>
	If symptoms persist even with antibiotic treatment: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. With positive culture: adjust antibiotic treatment according to sensitivity</li> <li>b. With negative culture: quinolones and potentially analgesic anti-inflammatory instillations once daily for 5 days (repeat cycle if necessary) [267].</li> </ul>
	If symptoms persist: anti-tuberculosis drugs + corticosteroids.
	If no response to treatment and/or contracted bladder: radical cystectomy.

<b>Haematuria</b>	Perform urine culture to exclude haemorrhagic cystitis, if other symptoms present.
	If haematuria persists, perform cystoscopy to evaluate presence of bladder tumour.
<b>Symptomatic granulomatous prostatitis</b>	Symptoms rarely present: perform urine culture.
	Quinolones.
	If quinolones are not effective: isoniazid (300 mg/day) and rifampicin (600 mg/day) for three months.
	Cessation of intravesical therapy.
<b>Epididymo-orchitis</b>	Perform urine culture and administer quinolones.
	Cessation of intravesical therapy.
	Orchidectomy if abscess or no response to treatment.

<b>Management options for systemic side effects</b>	
<b>General malaise, fever</b>	Generally resolve within 48 hours, with or without antipyretics.
<b>Arthralgia and/or arthritis</b>	Rare complication and considered autoimmune reaction.
	Arthralgia: treatment with NSAIDs.
	Arthritis: NSAIDs.
	If no/partial response, proceed to corticosteroids, high-dose quinolones or antituberculosis drugs.
<b>Persistent high-grade fever (&gt; 38.5°C for &gt; 48 h)</b>	Permanent discontinuation of BCG instillations.
	Immediate evaluation: urine culture, blood tests, chest X-ray.
	Prompt treatment with more than two antimicrobial agents while diagnostic evaluation is conducted.
	Consultation with an infectious diseases specialist.
<b>BCG sepsis</b>	Prevention: initiate BCG at least 2 weeks post-transurethral resection of the bladder (if no signs and symptoms of haematuria).
	Cessation of BCG.
	For severe infection: High-dose quinolones or isoniazid, rifampicin and ethambutol 1.2 g daily for 6 months. Early, high-dose corticosteroids as long as symptoms persist. Consider an empirical non-specific antibiotic to cover Gram-negative bacteria and/or <i>Enterococcus</i> .
<b>Allergic reactions</b>	Antihistamines and anti-inflammatory agents.
	Consider high-dose quinolones or isoniazid and rifampicin for persistent symptoms.
	Delay therapy until reactions resolve.

## 3.2 Muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase

### 3.2.1 Management des cT2-4a cN+ M0 Blasenkarzinoms



<sup>1</sup> Immuntherapeutika sind eine Option, obwohl nur 2 Phase II Studien (PURE 1, ABACUS) vorliegen.

<sup>2</sup> Nivolumab verbessert in der Checkmate 274 das DFS, Metastasenfreie Überleben und das außerhalb des harntrakt-rezidivfreie Überleben signifikant. Die Daten für das OS sind noch nicht reif, die QoL wird gegenüber Placebo nicht verschlechtert.

<sup>3</sup> Pembrolizumab verbessert in der Ambassador-Alliance Phase III Studie das DFS (29 vs 14 Mo), unabhängig vom PDL-1 Status oder neoadj Chemotherapie bei Pat mit PS 0 und 1 mit einem Primum in der Blase (nicht beim UTUC)  
Kein Gesamtüberlebensvorteil

Studie: [BMS CA017-078](#)



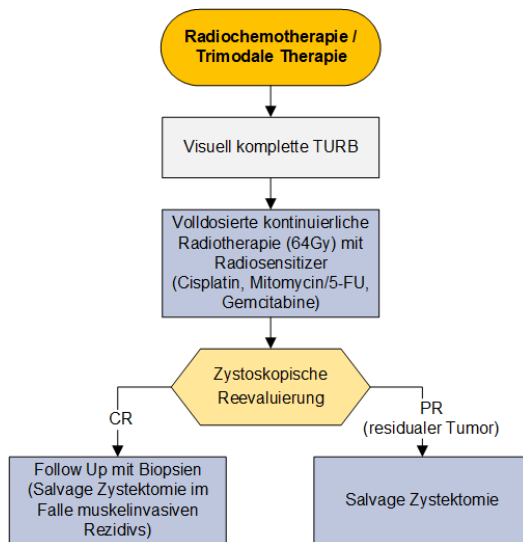
Indikationseinschränkungen:

**Pembrolizumab** ist indiziert für die Therapie von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom der Blase, die keine Cisplatin-hältige Chemotherapie erhalten können und deren Tumore PDL-1 exprimieren (Dako PDL-1 IHC 22C3 Assay; Combined Positive Score CPS  $\geq 10$ ) oder die für eine platinhaltige Chemotherapie unabhängig vom PDL-1 Status nicht in Frage kommen.

**Atezolizumab** ist indiziert für die Therapie von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom der Blase, die keine Cisplatin-hältige Chemotherapie erhalten können und deren Tumore PDL-1 exprimieren (IC  $\geq 5\%$  mit Ventana Assay) oder die für eine platinhaltige Chemotherapie unabhängig vom PDL-1 Status nicht in Frage kommen.

- **Durchführung der Zystektomie** innerhalb von 3 Monaten nach Erstdiagnose, wenn nicht eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt, da Progressionsrisiko und krebspezifische Sterblichkeit ansteigen
- Fast Track Methoden reduzieren die Erholungsphasen des Darmes, sodass keine preoperativen Darmvorbereitungen angezeigt sind.
- Niedrig-molekulare Heparine als Thromboseprophylaxe sollen am 1. postoperativen Tag nach Zystektomie begonnen und für 4 Wochen gegeben werden.
- **Frailty Assessment** (G8 Screening; Clinical Frailty Scale Version 2.0), Komorbiditätsbestimmung (Charlson Score, ASA), sowie Toxizitätsbestimmung vor Chemotherapie/Zystektomie und blasenerhaltender Therapie (TMT).

**3.2.3 Trimodale Therapie (TMT) des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase**



Selektionskriterien für TMT (trimodale Therapie):

- Tumore  $\leq 5$  cm
- Keine tumorbedingte Hydronephrose
- Kein CIS
- Visuell komplette TURB
- Gute Blasenkapazität und Funktion
- Chemofit
- Keine pelvine Vorbestrahlung

Hypoxische Radiosensitisation mit Karbogen und Nicotinamid (bladder carbogen nicotinamide) reduziert das Relapse - (54% vs 43%) und Todesrisiko [II, B].

Strahlendosis: 60-64 Gy (2.0 Gy Einzeldosis, evtl Hypofraktionierung mit  $>2$ Gy)

### 3.2.4 EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced- and variant bladder cancer

Consensus statement
Bladder UC with small cell neuroendocrine variant should be treated with neoadjuvant chemotherapy followed by consolidating local therapy and should not receive preventive brain irradiation to avoid brain recurrence
Muscle-invasive pure squamous cell carcinoma and pure adenocarcinoma of the bladder should be treated with primary radical cystectomy and lymphadenectomy.
Differentiating between urachal and non-urachal subtypes of adenocarcinoma is essential when making treatment decisions.
T1 high-grade bladder urothelial cancer with micropapillary histology (established after complete TURBT and/ or re-TURBT) should be treated with immediate radical cystectomy and lymphadenectomy.

### 3.3 Urothelkarzinom des oberen Harntraktes – UTUC

#### Inzidenz:

Jährlich 2/100 000 Fälle

5–10% aller UC´s

Altersgipfel 70-90 Jahre; Männer doppelt so häufig wie Frauen

Nierenbeckentumore doppelt so häufig wie Harnleitertumore

Multifokalität in 10-20%

Konkomitantes CIS des oberen Harntraktes in 11% bis 36%

Gleichzeitiges Blasenkarzinom in 17%

Posttherapeutisches Blasenkarzinomrezidiv in 22–47% der UTUC Patienten verglichen mit nur 2–5%

Rezidive im kontralateralen Harntrakt in Abhängigkeit vom initialen Tumor Grading

3–5% metachrones UTUC nach Zystektomie wegen MIBC

2/3 UTUC´s sind invasiv verglichen mit nur 15–25% der Patienten mit einem Blasenkarzinom

Bis 75% FGFR Alterationen (Mutation/Fusion)

Germline Mutationen in DNA MMR Genen (Lynch syndrome) in 9% der UTUC´s gegenüber nur 1% mit BC  
Screening aller Patienten unter 60 Jahren mit UTUC und jene mit Familienanamnese eines UTUC´s

#### AMSTERDAM II Kriterien für LYNCH-Syndrom

- There should be at least three relatives with any Lynch syndrome-associated cancer (colorectal cancer, cancer of the endometrium, small bowel, ureter, or renal pelvis)
- One should be a first-degree relative of the other two
- At least two successive generations should be affected
- At least one should be diagnosed before age 50
- Familial adenomatous polyposis should be excluded in the colorectal cancer case(s), if any
- Tumors should be verified by pathological examination

#### Risikofaktoren:

- Rauchen
- Alkohol
- Blasenkarzinom Anamnese
- Aristocholische Säure

### Diagnostik:

CT Urographie: Höchste Genauigkeit (92% Sens / 95% Spec = höher als MR Urographie!)

Diagnostische URS mit Biopsie (erhöhtes Risiko für intravesikales Rezidiv)

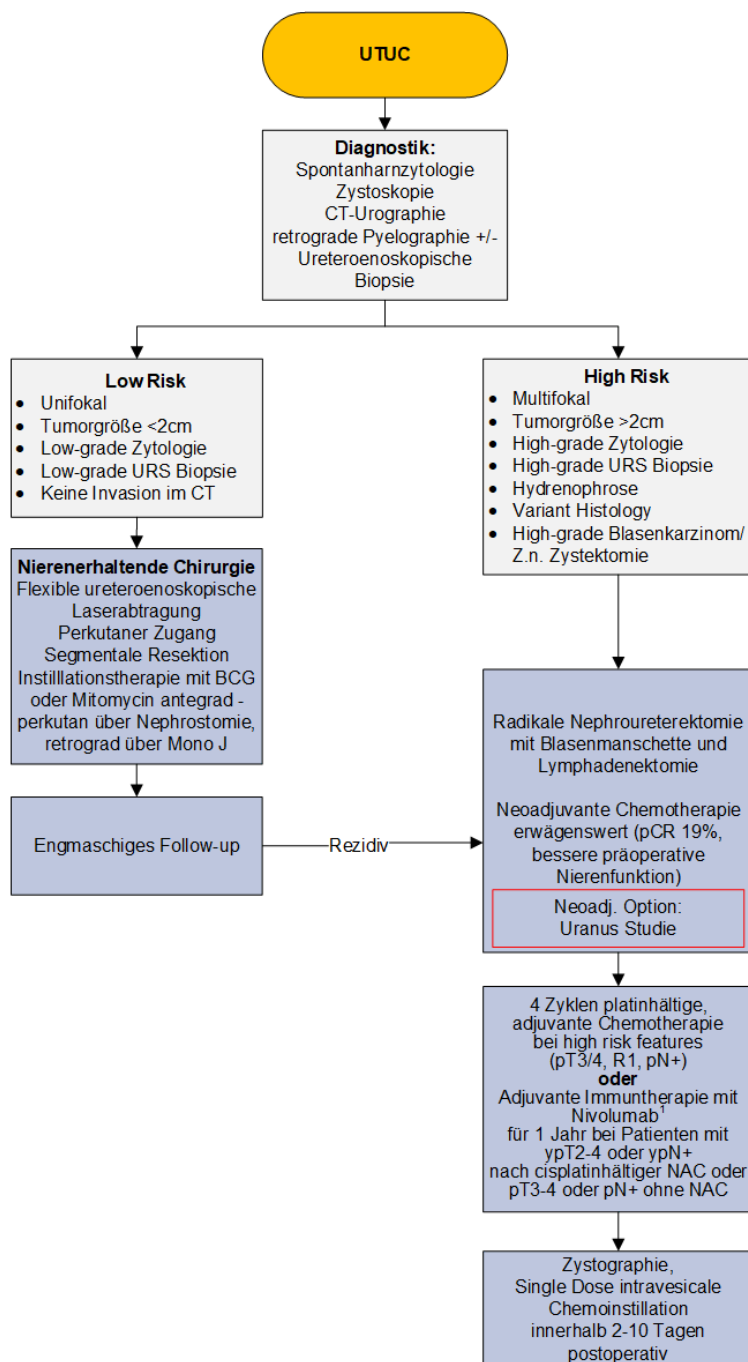
Zystoskopie: Ausschluss Blasenkarzinom

Selektive in situ Zytologiegewinnung

Retrograde Pyelographie

Optional FDG-PET zur Lymphknotenmetastasen Detektion ( 82% Sens und 84% Spec)

### 3.3.1 Behandlungsalgorithmus UTUC



<sup>1</sup> Nivolumab verbessert in der Checkmate 274 das DFS, Metastasenfreie Überleben und das außerhalb des harntrakt-rezidivfreie Überleben signifikant. Die Daten für das OS sind noch nicht reif, die QoL wird gegenüber Placebo nicht verschlechtert.

### 3.3.2 Follow Up UTUC

#### Nach Nephroureterektomie:

- Low Risk: Zystoskopie nach 3 + 9 Monaten, dann jährlich / 5 Jahre lang,
- High Risk: Zystoskopie und Zytologie 3 monatlich für 2 Jahre, dann 6 monatlich bis 5 Jahre, dann jährlich  
CT Abd/Thx 6 monatlich für 2 Jahre, dann jährlich

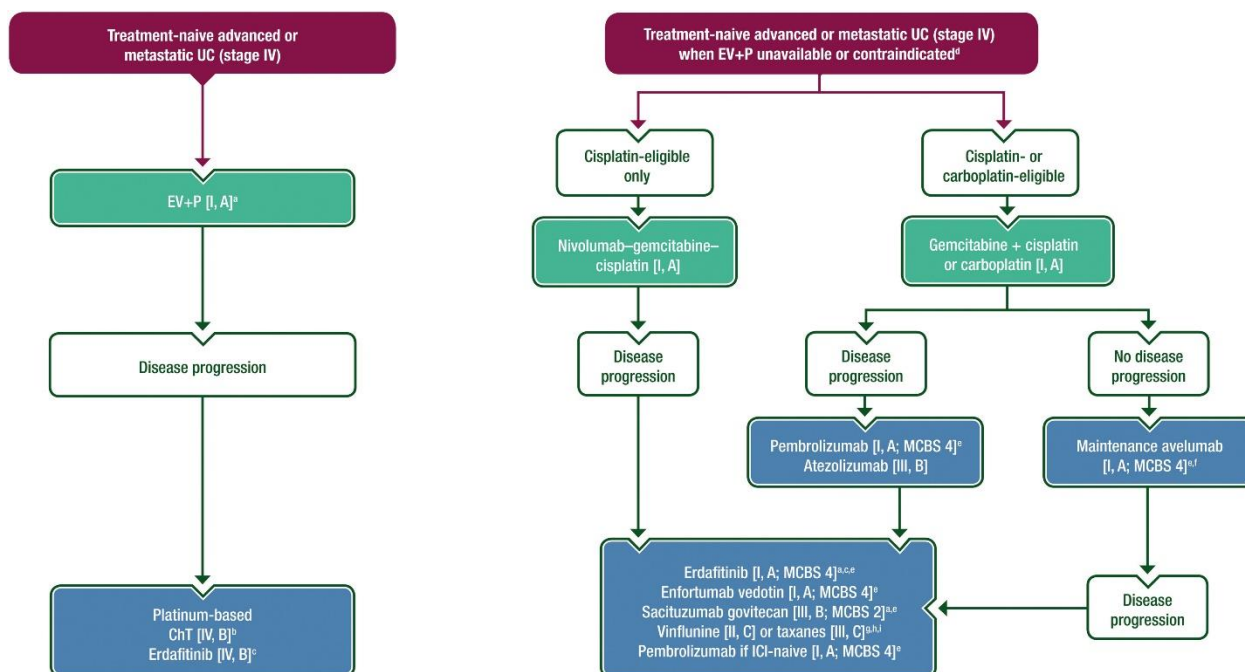
#### Nach nierenerhaltender Therapie:

- Low Risk: Zystoskopie und CT Urographie nach 3 + 6 Monaten, dann jährlich für 5 Jahre  
URS ggf. als 2nd look 6-8 Wo nach Therapie bzw. nach 3 Monaten  
ev. engmaschigere Kontrolle mit wiederholter URS bei spezieller Konstellation (Einzelniere)
- High Risk: Zystoskopie, Zytologie, CT Urographie/Abd/Thx nach 3 + 6 Monaten, dann jährlich  
URS und Zytologie in situ 3 + 6 Monaten

## 3.4 Metastasiertes Urothelkarzinom der Harnblase/UTUC

Testung auf FGFR2,3 Alterationen spätestens im metastasierten Stadium

### Therapiealgorithmus ESMO Clinical Guideline interim update 2024



#### Studien:

- Bayer 19131 (FORT2) Phase 1b
- Bayer 19131 (FORT2) Phase 2
- THOR
- TITAN TCC
- FIDES-02

Indikationseinschränkungen:

**Atezolizumab** ist indiziert für die Therapie von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom der Blase, die keine Cisplatin-hältige Chemotherapie erhalten können und deren Tumore PDL-1 exprimieren (IC  $\geq 5\%$  mit Ventana Assay) oder die für eine platinhaltige Chemotherapie unabhängig vom PDL-1 Status nicht in Frage kommen.

**3.4.1 Definition der Platin-Eligibility für die 1L Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms**

Platin - Eligibility		Platin - Ineligibility
<b>Cisplatin - eligible</b>	<b>Carboplatin - eligible</b>	Any of the following:
ECOG PS 0-1 and	ECOG PS 2 or GFR 30-60 ml/min	GFR < 30 mL/min
GFR >50-60 mL/min and	or not fulfilling other cis-eligibility criteria	ECOG PS >2
Audiometric hearing loss <G2 and		ECOG PS 2 and GFR <60 mL/min
Peripheral neuropathy <G2 and		Comorbidities >G2
Cardiac Insufficiency NYHA < III		

**4 Besondere klinische Situationen**

---

**5 Verlaufskontrolle und Nachsorge**
**5.1 Verlaufskontrolle und Nachsorge** (mit schwacher EAU Empfehlung) **NMIBC**
**Erste Zystoskopie nach 3 Monaten unabhängig Risikostatus**

Low Risk: Zystoskopie nach 3 + 9 Monaten, dann jährlich  
Blasensonographie ausreichend, wenn Zystoskopie nicht möglich (Ta LG),  
Zystoskopie-Ende nach 5 Jahren

High Risk: Zystoskopie und Zytologie nach 3 Monaten, dann 3-monatlich für 2 Jahre,  
6-monatlich für 5 Jahre, dann jährlich - lebenslänglich  
Jährliche CT-Urographie für oberen Harntrakt

Zystoskopie mit PDD und Biopsie (Mapping) bei verdächtiger Zytologie und unklarer oder negativer Endoskopie mit Abklärung des oberen Harntrakts

## 5.2 Follow up nach Zystektomie

		ESMO	EAU
<b>Follow-up after cystectomy*</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>CT (Ab/UT/Ch) every 3-6 months for 2 years and thereafter based on risk of recurrence</li> <li>Urethral wash every 3-6 months if urethrectomy was not carried out or there is history of CIS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CT (Ab/UT/Ch) every 6 months until third year and annually thereafter</li> <li>In patients with multifocal disease, NMIBC, positive ureteral margin (risk of UTUC) monitoring the UUT is mandatory (&gt;3 years)</li> </ul>
<b>Follow-up after trimodality bladder preservation treatment</b>	<b>Cystoscopy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Every 3-6 months for 2 years</li> </ul>	NA
	<b>Imaging</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Same follow-up regimen as for cystectomy</li> </ul>	NA

\*Ab, abdomen imaging; Ch, chest imaging; CIS, carcinoma in situ; CT, computed tomography; EAU, European NA, not available; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NMIBC, non-muscle-invasive bladder cancer; UT, upper tract imaging; UTUC, upper urinary tract urothelial carcinomas; UUT, upper urinary tract. [nach: EAU Guidelines:Grad C Recommendation]

## 6 Dokumentation und Qualitätsparameter

- OP: Standardisierte Erstresektion (Goldstandard) = Separate Histologie aus: Exophyt, Tumorgrund & Tumorrändern.
- Bei kleinen gestielten Papillomen  $\leq 1\text{cm}$  „Single-Cut“ en bloc - Resektion ausreichend
- Vor Zystektomie (insbesondere bei geplanter Neoblasenanlage): Harnröhrenbiopsie
- Muskulatur muss am histologischen Präparat präsent sein, um ein korrektes pathologischen Staging zu ermöglichen.
- Eintragung der Resektionsstellen in ein Blasenkartogramm
- Dokumentation in celsius37.

## 7 Literatur/Quellenangaben

EAU Guidelines 2020

<https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>

<https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>

<https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>

ESMO Guidelines 2020

<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer>

Powels T et al., ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma; Ann Oncol März 2024.

Kamal, JCO 2016 ; Lerner, Bladder Cancer 2016 ; FDA Guidance Document 2018

Raccioppi M; BMC Cancer 2019; 18: 1224

Van Valenberg; Bladder Cancer 2018, 4; 365-76

Steinberg RL; JUrol 2020; Vol. 203, 902-909

Bellmunt J; NEJM 2017, 376, 11: 1015-26

Sharma P; Lancet Oncol 2017; 18: 312

Balar AV; 2017 Lancet 389: 67-76

De Wit R ; KN 057 ASCO 2019

Sharma P; Lancet Oncol 2017; 18: 312

Powles T ; N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1218-1230

Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J, et al: J Clin Oncol 35:852-860, 2017.

James N, NEJM 2012;366:1477-88; BC 2001 Studie.

A. Birtle: Lancet 2020;18;395(10232):1268-1277

Fang D; Urol Int, 2013. 91: 291

Ito A; J Clin Oncol, 2013. 31: 1422

Sylvester R, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.033>; Eur Urol 2021 Apr;79(4):480-488

Sylvester R.J. et al. Eur Urol, 2006. 49: 466.

Cambier S. et al. Eur Urol, 2016. 69: 60.

Fernandez-Gomez J. et al. J Urol, 2009. 182: 2195.

Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM et al. J Clin Oncol 2010; 28 (33): 4912-4918

Pfister Ch; EurUrol 2021; 79; 214-21

Pfister Ch, 2021 ESMO #6520

Loriot, Y. N. Engl. J. Med. 381, 338–348 (2019)

Tagawa S.T. JCO 2021; (39): 22

M.S. v.d.Heijden NEJM 2023;389:1778-1789

Zlotta AR; Lancet Oncol. 2023 Jun;24(6):669-681.

**Anhang: Therapieprotokolle****Chemoinstillation**

Single-Instillation:

- Doxorubicin (Epirubicin) 50 mg bis 6h postoperativ ( intravesical für 60 min )
- Mitomycin C 20 mg (bis 6 Stunden postoperativ intravesical für 60-120 Min.)

Instillationsserie:

- Mitomycin C 20-40mg nach Schema
- Doxorubicin 50 mg nach Schema
- Gemcitabine 2000mg nach Schema
- BCG Instillation
- Gemcitabine 2g ad 50ml NaCl 0,9% für 90 min; anschließende Blasendrainage; Docetaxel 37,5 mg ad 50ml NaCl 0,9%

**Chemotherapieschema**

- Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> d1,8,(15) + Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> d1 q3w ( q4w): GFR > 50
- Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> d1,8 (15 ) + Carboplatin (AUC 4-5) d1 q3w (q4w) : GFR > 30
- Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> d1,8 + Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> d1 + Nivolumab 360 mg d1 q3wk + Nivolumab 480 mg für 24 Mo Maintenance
- Enfortumab-Vedotin 1,25 mg/kg d1,8 + Pembrolizumab 200 mg d1 q3wks

**Dose Dense MVAC**

- Methotrexat 30 mg/m<sup>2</sup> d1 q2w ( 30 min )
- Velbe 3 mg/m<sup>2</sup> d2 q2w
- Doxorubicin 30mg/m<sup>2</sup> d2 q2w ( 15 min)
- Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> d2 q2w (120 min) (mit GCSF Tag 3-7 ( oder 1 x pegGCSF q3w))

**Immuntherapie**

- Atezolizumab (Tecentriq): 1200 mg q3w
- Nivolumab (Opdivo): 240mg q2w /480mg q4w
- Pembrolizumab (Keytruda): 200mg q3w/400mg q6w
- Erhaltungstherapie mit Avelumab 800mg d1; q2w nach platinbasierter Chemotherapie

**Monotherapien**

- Vinflunine ( Javlor ): 320 mg/m<sup>2</sup> q3w ( 20 min ) ( 280 mg/m<sup>2</sup> bei Niereninsuffizienz GFR <60 ml/min)
- Paclitaxel Monotherapie 175 mg/m<sup>2</sup> q3w
- Gemcitabine Mono 750-1250 mg/m<sup>2</sup> d1,8,15; q4w
- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> q3w
- Enfortumab-Vedotin (Padzev) i.v. 1,25mg/kg KG d1,8,15 q4wks
- Sacituzumab-Govitecan 10 mg/kg d1,8 q3wk

**Trimodale Therapie – Radiosensitizer Schemata**

- Cisplatin 25mg/m<sup>2</sup> in der Bestrahlungswoche 1 und 5 für 5 Tage
- 5-FU als kontinuierliche Infusion mit 500mg/m<sup>2</sup>/d während Radiotherapiefractionen 1 bis 5 und 16-20 (insgesamt 10 Tage) und Mitomycin C Bolus 12 mg/m<sup>2</sup>/d1
- Gemcitabine 100mg/m<sup>2</sup>/Woche oder 2 x 40mg/m<sup>2</sup>/Woche



**Anhang: Studienblatt**

Rekrutierende Studien Ordensklinikum Linz finden sich [hier](#).

**Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)**