CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Urothelkarzinom

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

Urothelkarzinom – Leitlinien 2023

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ANNALS OF ONCOLOGY driving innovation in oncology

SPECIAL ARTICLE

2022

Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆

T. Powles[1], J. Bellmunt[2], E. Comperat[3], M. De Santis[4], R. Huddart[5], Y. Loriot[6], A. Necchi[7], B. P. Valderrama[8], A. Ravaud[9,10], S. F. Shariat[11], B. Szabados[1,12], M. S. van der Heijden[13] & S. Gillessen[14], on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

onkopedia

onkopedia leitlinien

2019

Urothelkarzinom

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

Langversion 2.0 – März 2020
AWMF-Registernummer: 032/038OL

400 Seiten

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Bladder Cancer

Version 3.2023 — May 25, 2023

NCCN.org

Blasenkarzinom: Epidemiologie

- Häufiger Tumor des höheren Lebensalters
- Histologisch meist **Urothelkarzinom***
- Plattenepithelkarzinome der Harnblase sind in Mitteleuropa untypisch und treten häufiger in Regionen mit Bilharziose auf

*mehrschichtiges Deckepithel („Übergangsepithel“, „Transitionalzell-Epithel“), Niere, Ureter, Harnblase, prox. Urethra

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

Blasenkarzinom*: Epidemiologie

- **D**: Ca. 30.000 Neuerkrankungen in D., ca. 75% Männer
  - Ca. 60% nicht-muskelinvasiv
  - Vierthäufigster Tumor des Mannes und neunthäufigster der Frau
- **Ö**: 1.427 Neuerkrankungen (2014)
- **CH**: 1.151
- Erkrankungsraten der invasiven Tumoren bei Männern erscheint rückläufig
- Mediane Erkrankungsalter bei Frauen 75, bei Männern 73 J.
- Relative 5-Jahres-Überlebensrate 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen)

*ICD-10: Harnblasenmalignom = C67.0-C67.9; Urothelkarzinom auch unter C68

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

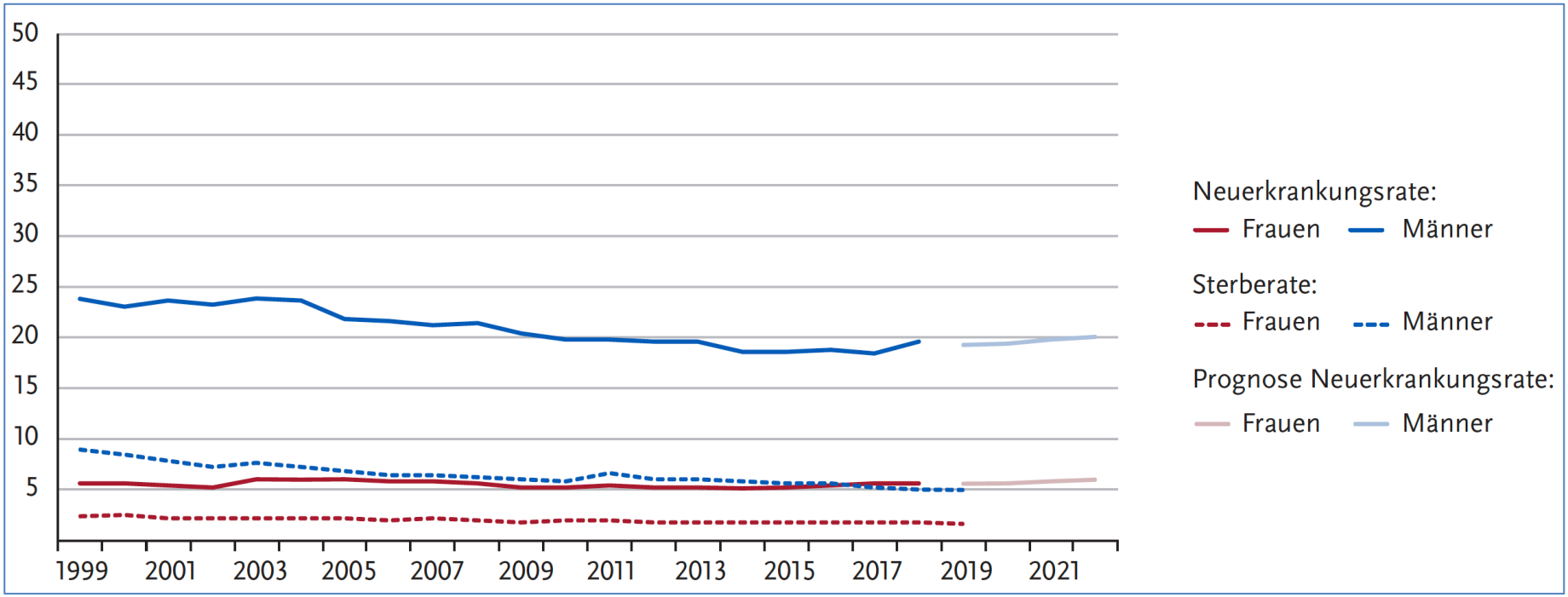
Blasenkarzinom: Epidemiologie

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen[5]	4.720 (7.450)	12.520 (23.170)	4.770 (7.630)	13.500 (23.410)	5.200 (7.700)	14.600 (23.000)
rohe Neuerkrankungsrate[1, 5]	11,3 (17,8)	30,7 (56,8)	11,4 (18,2)	33,0 (57,2)	12,3 (18,2)	35,3 (55,7)
standardisierte Neuerkrankungsrate[1, 2, 5]	5,6 (9,2)	18,5 (34,7)	5,5 (9,3)	19,7 (34,5)	6,0 (9,2)	20,1 (32,3)
mittleres Erkrankungsalter[3, 5]	76 (75)	75 (74)	76 (75)	75 (74)		
Mortalität	**2017**		**2018**		**2019**	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	1.858	3.848	1.840	3.862	1.814	3.824
rohe Sterberate[1]	4,4	9,4	4,4	9,4	4,3	9,3
standardisierte Sterberate[1, 2]	1,8	5,2	1,7	5,1	1,6	5,0
mittleres Sterbealter[3]	81	80	82	80	82	80
Prävalenz und Überlebensraten	**5 Jahre**		**10 Jahre**		**25 Jahre**	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	11.900	38.400	19.100	60.200	30.500	93.200
absolute Überlebensrate (2017–2018)[4]	40 (35–47)	47 (44–51)	27 (23–34)	31 (29–32)		
relative Überlebensrate (2017–2018)[4]	48 (43–58)	59 (56–64)	42 (36–55)	51 (50–54)		

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

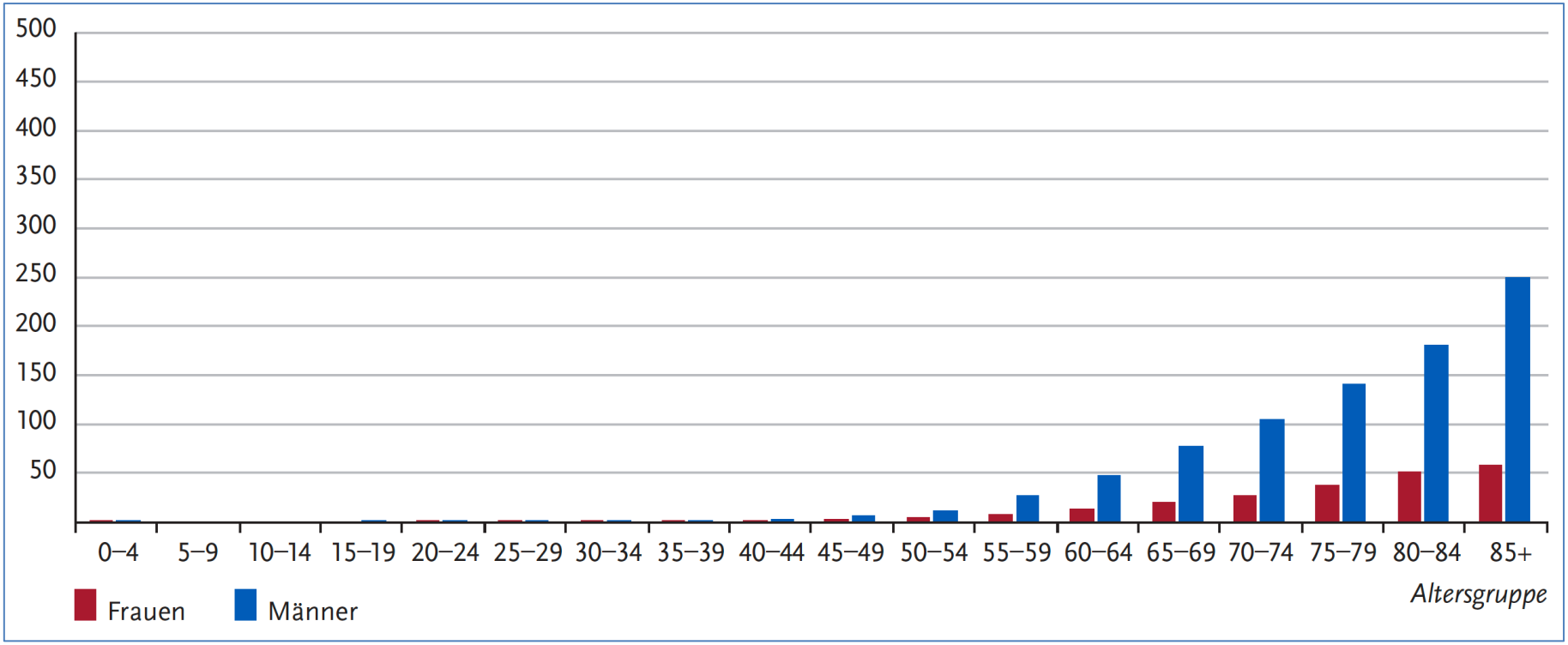
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Harnblasenkrebs/harnblasenkrebs_node.html

Blasenkarzinom: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten



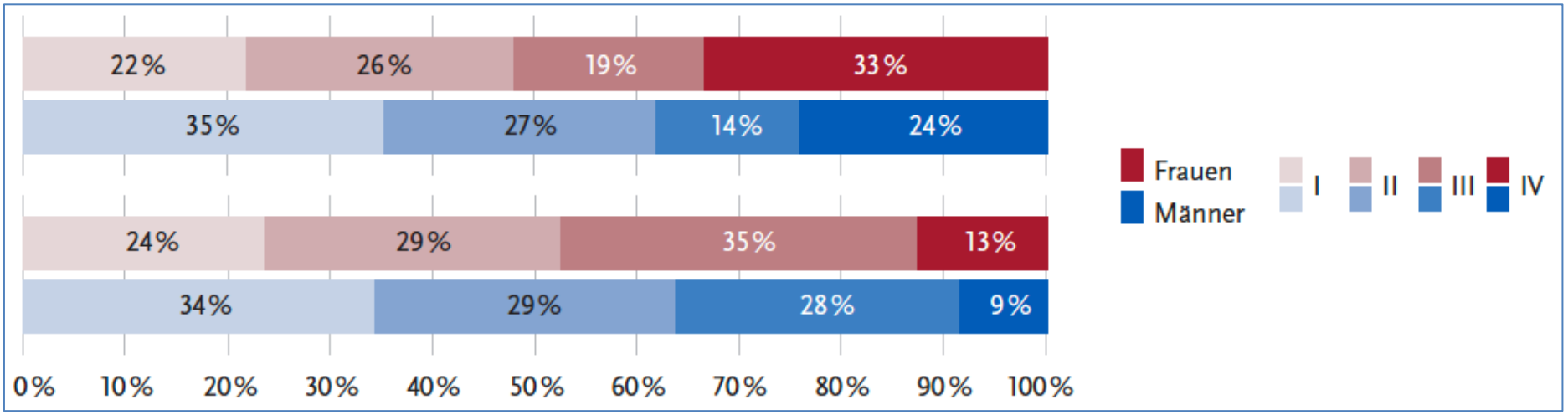
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Harnblasenkrebs/harnblasenkrebs_node.html

Blasenkarzinom: Altersbezogene Neuerkrankungen



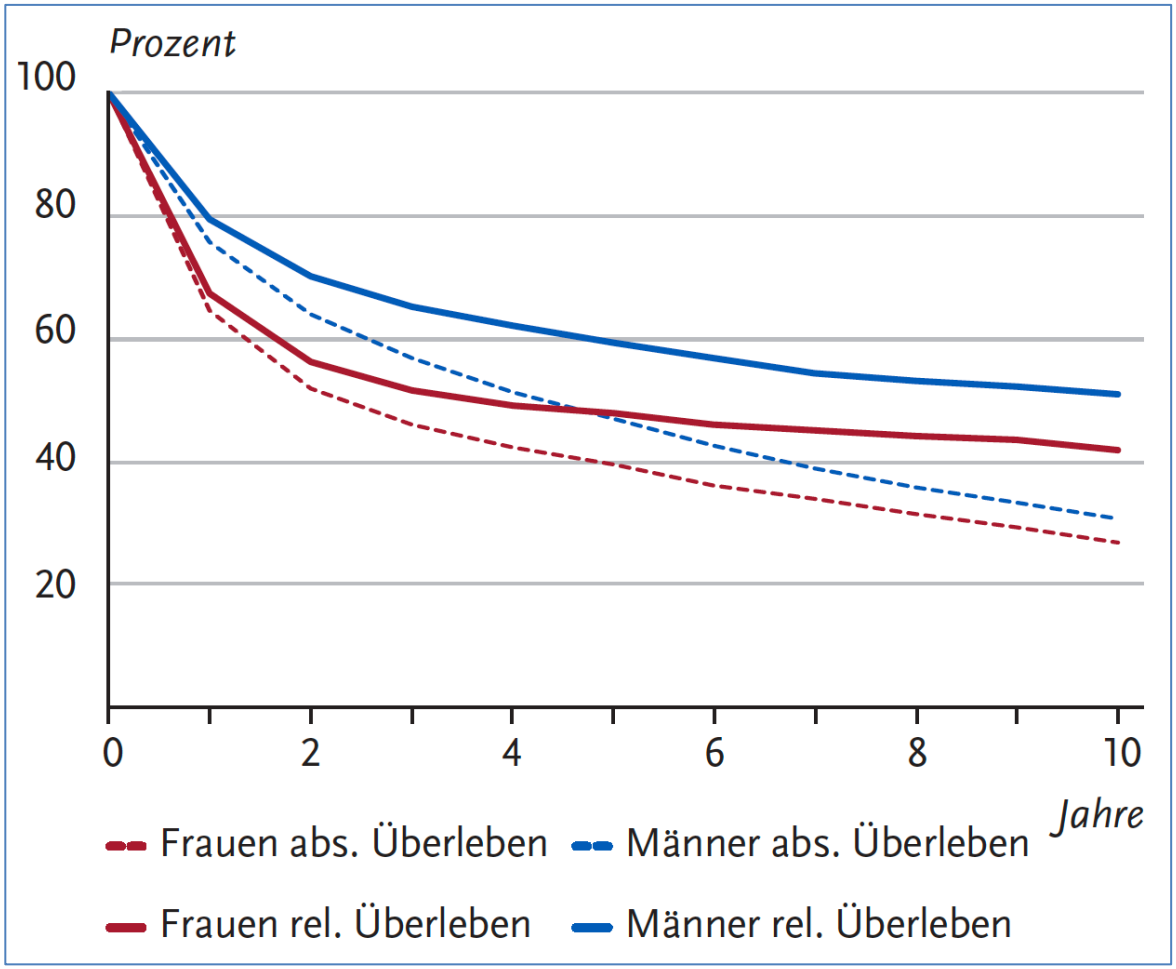
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Harnblasenkrebs/harnblasenkrebs_node.html

Blasenkarzinom: UICC-Stadien bei Erstdiagnose



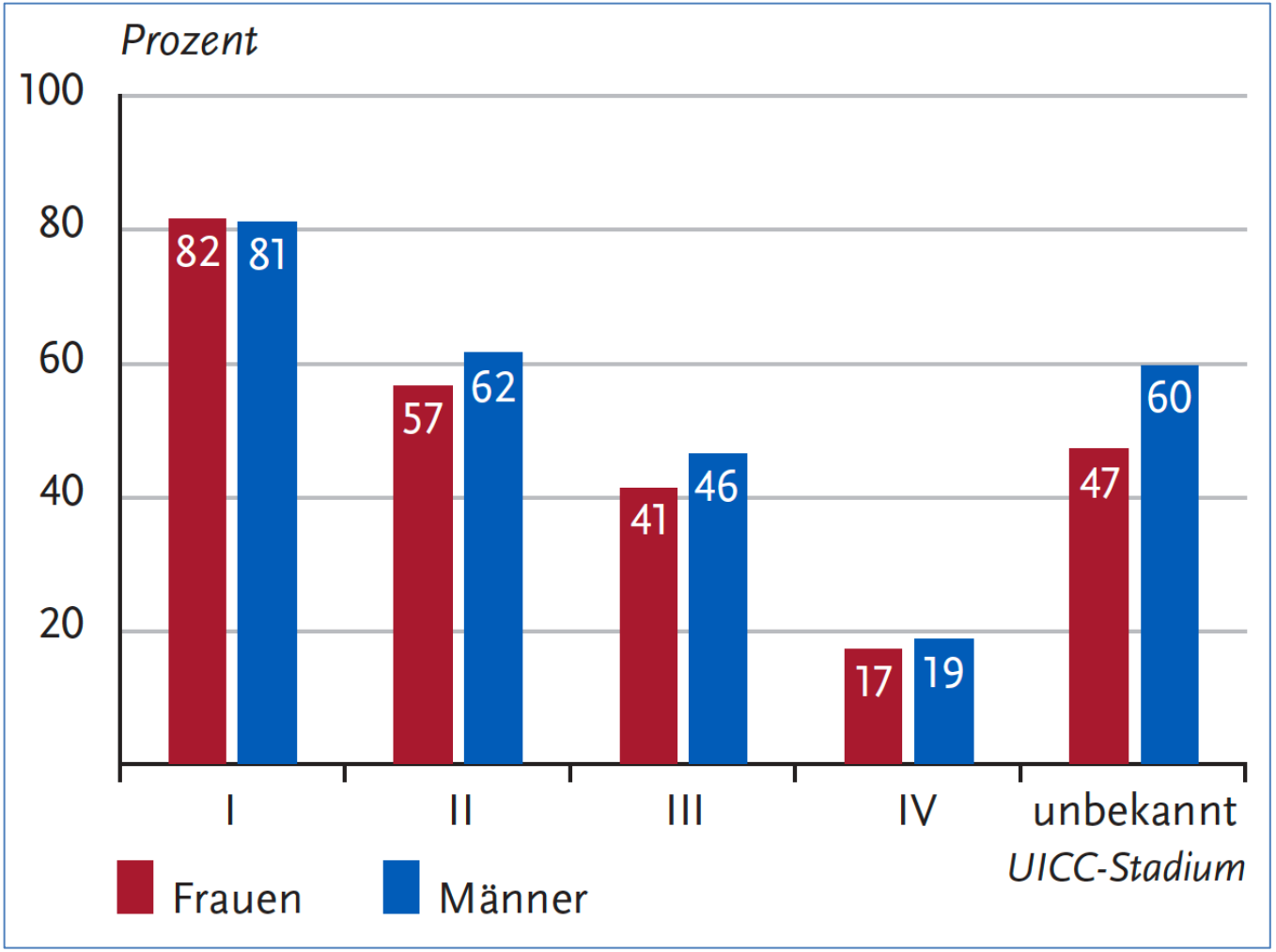
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Harnblasenkrebs/harnblasenkrebs_node.html

Blasenkarzinom: Absolute und relative Überlebensraten



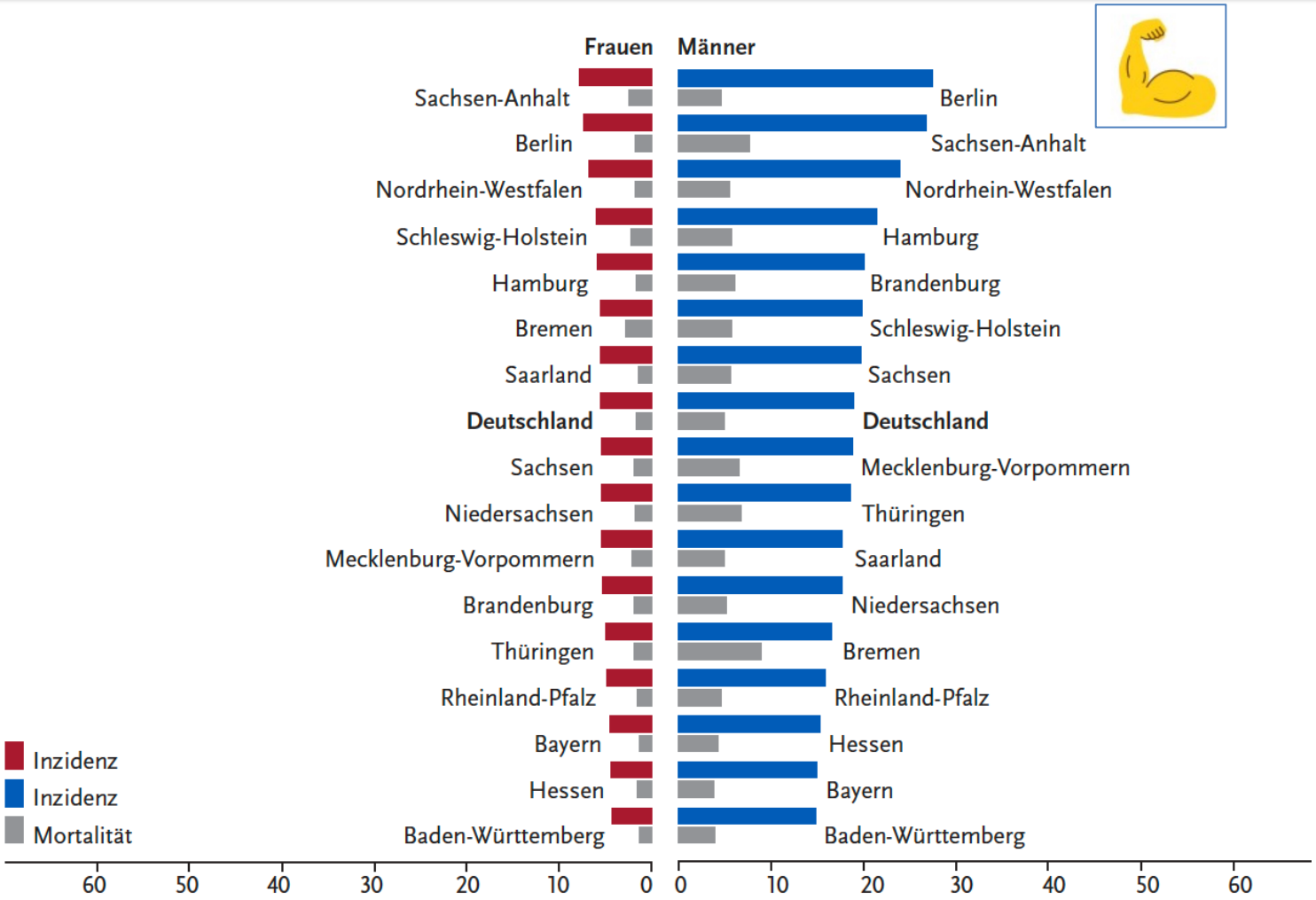
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Harnblasenkrebs/harnblasenkrebs_node.html

Blasenkarzinom: Relatives 5-Jahres-ÜL nach UICC-Stadium



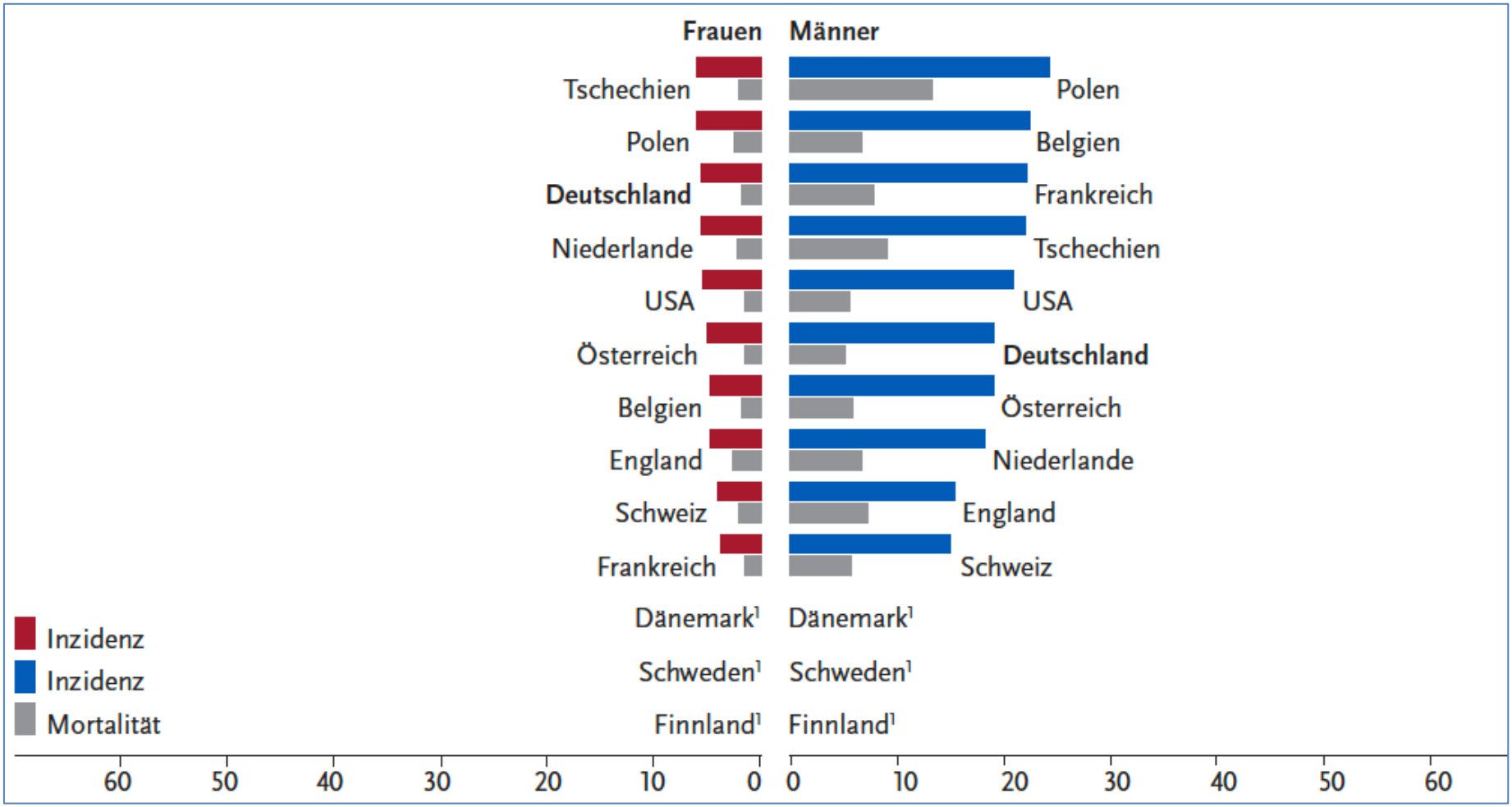
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Harnblasenkrebs/harnblasenkrebs_node.html

Blasenkarzinom: Inzidenz und Sterblichkeit nach Bundesländern



https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Harnblasenkrebs/harnblasenkrebs_node.html

Blasenkarzinom: Inzidenz und Sterblichkeit im internationalen Vergleich



https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Harnblasenkrebs/harnblasenkrebs_node.html

Blasenkarzinom: Risikofaktoren

- **Genetisch**
  - HNPCC (nicht-polypöse kolorektale Karzinome) (Lynch-Syndrom), vor allem bei MSH2–Mutation
- **Erworben**
  - Rauchen
  - Aromatische Amine (als Berufskrankheit anerkannt) => Anilin
  - Cyclophosphamid, Chlornaphazin (früheres Chemotherapeutikum für HL und PV)
  - Phenacetin, Aristolochiasäure (beide außer Handel)
  - Strahlentherapie
  - Chronische Entzündung, z. B. bei Schistosomiasis (Bilharziose) oder bei Dauerkathetern
  - Höhe der Trinkmenge (*fraglich* relevant bei Frauen)
  - Fettreiche und obstarme Ernährung (*fraglich*)

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

Blasenkarzinom: Symptomatik

- Wesentliches Symptom: Hämaturie
  - Mikro- oder schmerzlose Makrohämaturie
- Hinweisend: unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie, Dysurie oder Harndrangsymptome

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

Blasenkarzinom: **Erstdiagnostik** bei Verdacht

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

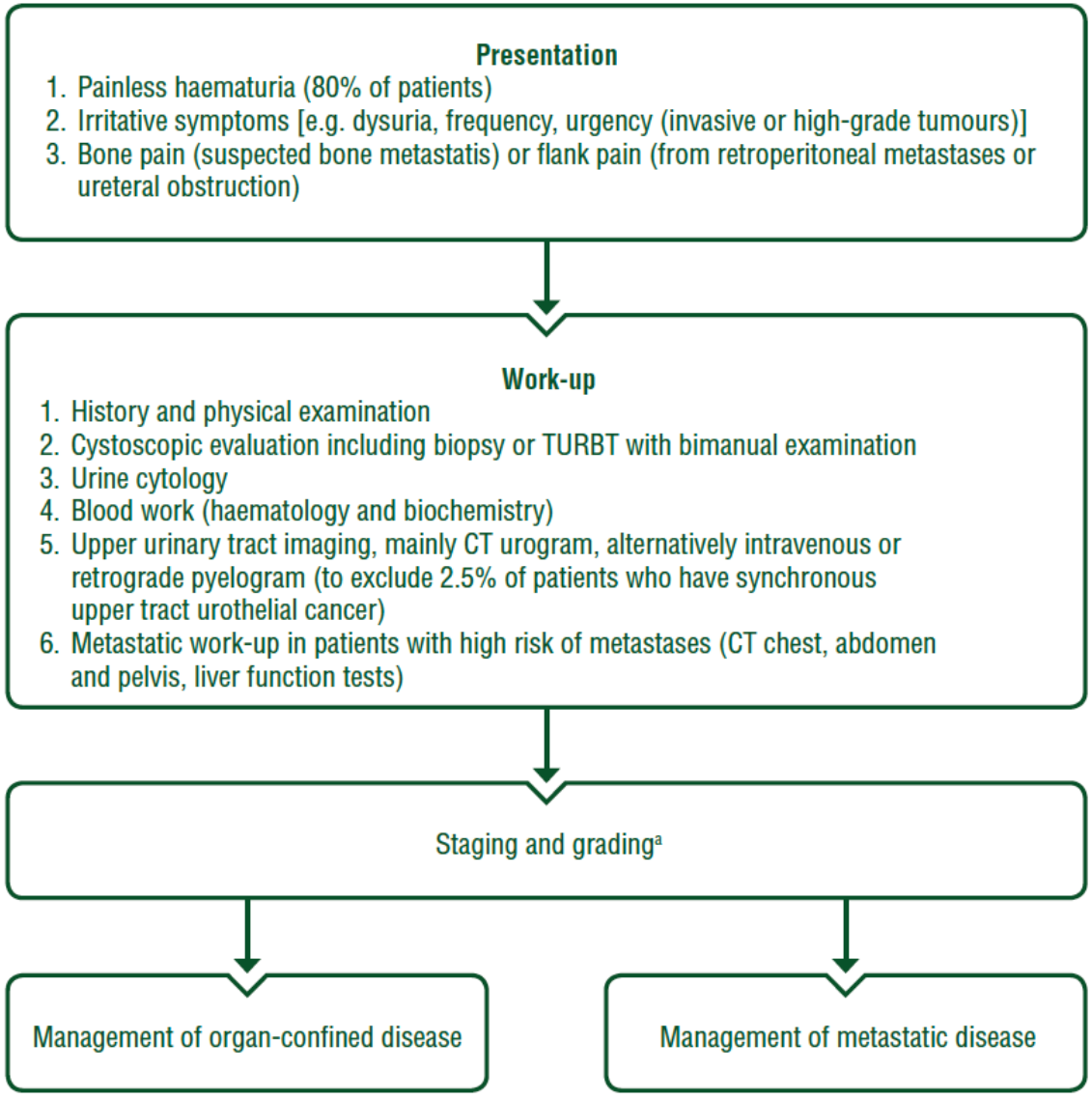
onkopedia

onkopedia leitlinien

Urothelkarzinom

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

Diagnostik bei V.a. Blasenkarzinom



ESMO
ANNALS of ONCOLOGY
SPECIAL ARTICLE
Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up

Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Ausbreitungsdiagnostik bei muskelinvasivem Blasenkarzinom, bei nicht-muskelinvasiven Stadium high grade, Rezidiv, multifokalem oder Trigonum-Befall

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

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

Urothelkarzinom der Harnblase: TNM nach UICC 8. Auflage

T - Primary tumour		
TX	Primary tumour cannot be assessed	
T0	No evidence of primary tumour	
Ta	Non-invasive papillary carcinoma	
Tis	Carcinoma *in situ*: '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
N – Regional lymph nodes		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed tissue	
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 common iliac lymph node(s)	
M - Distant metastasis		
M0	No distant metastasis	
	M1a	Non-regional lymph nodes
	M1b	Other distant metastases

Urothelkarzinom der Harnblase: Staging nach UICC 8. Auflage

Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a–T2b	N0	M0
Stage IIIA	T3a–T3b, T4a	N0	M0
	T1-4a	N1	M0
	T1-T4a	N2 or N3	M0
Stage IVA	T4b	N0	M0
	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b

Urothelkarzinom: **Histologische Subtypen** nach WHO

Invasive urothelial carcinoma	Non-invasive urothelial carcinoma
Nested	Urothelial carcinoma *in situ*
Microcystic	Papillary urothelial carcinoma, low-grade
Micropapillary	Papillary urothelial carcinoma, high-grade
Lymphoepithelioma-like	PUNLMP
Plasmacytoid/signet ring cell/diffuse	
Sarcomatoid	
Giant cell	
Poorly differentiated	
Lipid-rich	
Clear cell	

PUNLMP, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential; WHO, World Health Organization.

Humphrey PA et al, Eur Urol 2016;70:106-119

Urothelkarzinom: Molekulare Diagnostik

- PD-L1: moderate Empfehlung (Atezolizumab/Pembrolizumab)
- FGFR2/FGFR3: starke/moderate Empfehlung (Erdafitinib)
- RNA-Sequenzierung (eher nicht empfohlen)

Supplement zu: Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Rezidivrisiko-Score bei **nicht-muskelinvasiven** Blasenkarzinom

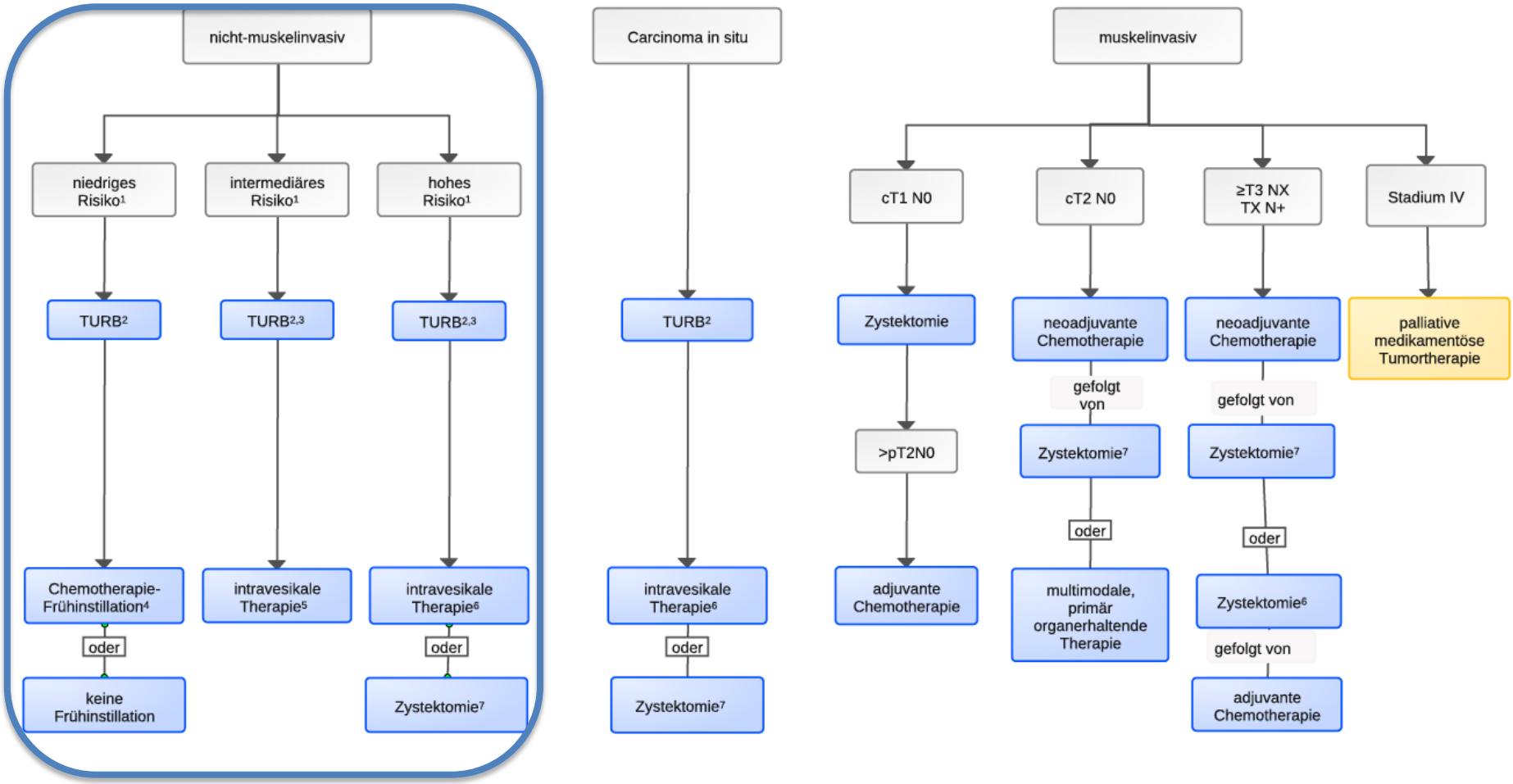
Probability of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer according to the EORTC risk classification scoring system (7)

Recurrence score	Probability of recurrence (point score)	Probability of progression (point score)
Number of tumors		
1	0	0
2–7	3	3
≥ 8	6	3
Tumor size		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Prior recurrence		
Primary tumor	0	0
≤ 1 Recurrence/year	2	2
> 1 Recurrence/year	4	2
pT Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concomitant CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total	**0–17**	**0–23**

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year in % (95% CI)	Probability of recurrence at 5 years in % (95% CI)	Risk
0	15 [10; 19]	31 [24; 37]	Low
1–4	24 [21; 26]	46 [42; 49]	Intermediate
5–9	38 [35; 41]	62 [58; 65]	Intermediate
10–17	61 [55; 67]	78 [73; 84]	High
Progression score	**Probability of progression at 1 year in % (95% CI)**	**Probability of progression at 5 years in % (95% CI)**	**Risk**
0	0.2 [0; 0.7]	0.8 [0; 1.7]	Low
2–6	1.0 [0.4; 1.6]	6 [5; 8]	Intermediate
7–13	5 [4; 7]	17 [14; 20]	High
14–23	17 [10; 24]	45 [35; 55]	High

De Wit M et al, Dt. Ärztebl 2021, nach: Sylvester RJ et al (EORTC), Eur Urol 2006;49:466-465

Blasenkarzinom: Therapiealgorithmus (2019)



Legende:

kurative Intention; *palliative Intention;*

onkopedia

onkopedia leitlinien

Urothelkarzinom

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom; Therapieempfehlungen nach Risikogruppen

Risk group stratification	Characteristics	Treatment recommendations
Low-risk tumours	Primary, solitary, Ta G1 (PUNLMP, LG), <3 cm, no CIS	One immediate instillation of intravesical ChT after TURBT [I, A] followed by cystoscopic surveillance
Intermediate-risk tumours	All tumours not defined in the two adjacent categories (between the category of low and high risk)	In patients with previous low recurrence rate (less than or equal to one recurrence per year) and expected EORTC recurrence score <5, one immediate instillation of intravesical ChT after TURBT [IV, C] In all patients, either: • instillations of ChT for a maximum of 1 year [I, A] Or • one-year full-dose BCG treatment (induction plus 3-weekly instillations at 3, 6 and 12 months) [I, A]
High-risk tumours	Any of the following: • T1 tumour • G3, HG tumour • CIS • Multiple, recurrent and large (>3 cm) Ta G1-G2/LG tumours (all features must be present)	Full-dose BCG instillations for 1-3 years or radical cystectomy [I, A]
Subgroup of highest-risk tumours	• T1 G3/HG associated with concurrent bladder CIS • Multiple and/or large T1 G3/HG and/or recurrent T1 G3/HG, T1 G3/HG with CIS in the prostatic urethra • Some forms of variant histology of urothelial carcinoma, lymphovascular invasion	Radical cystectomy or BCG induction and 3 years of maintenance if achievable [I, A]

BCG, bacillus Calmette-Guerin; ChT, chemotherapy; CIS, carcinoma *in situ*; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; G, grade; HG, high grade; LG, low grade; NMIBC, non-muscle-invasive bladder cancer; PUNLMP, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential; TURBT, transurethral resection of the bladder tumour.

ESMO ANNALS of ONCOLOGY

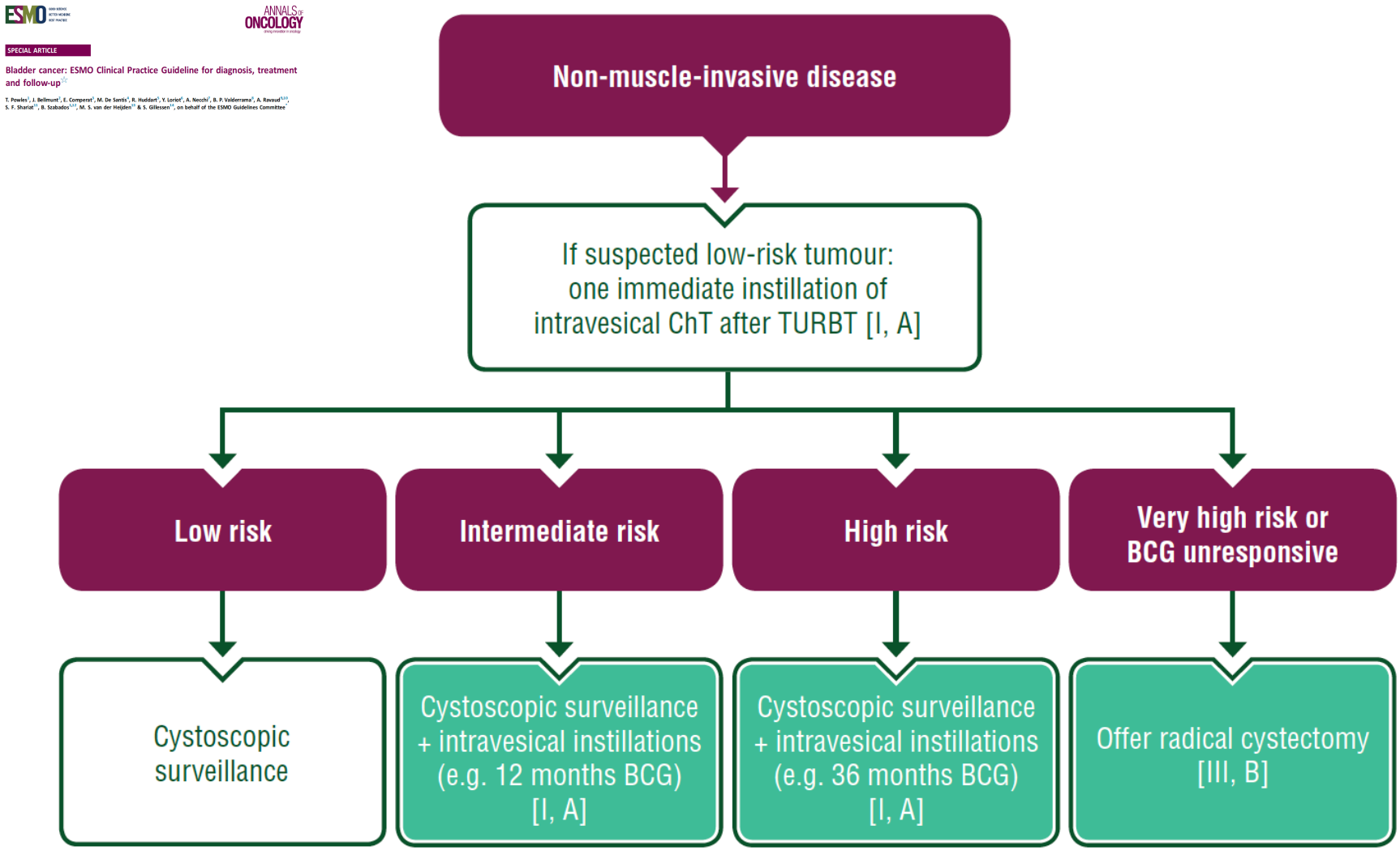
SPECIAL ARTICLE

Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆

T. Powles[1], J. Bellmunt[2], E. Comperat[3], M. De Santis[4], R. Huddart[5], Y. Loriot[6], A. Necchi[7], B. P. Valderrama[8], A. Ravaud[9,10], S. F. Shariat[11], B. Szabados[12,*], M. S. van der Heijden[13] & S. Gillessen[14], on behalf of the ESMO Guidelines Committee[*]

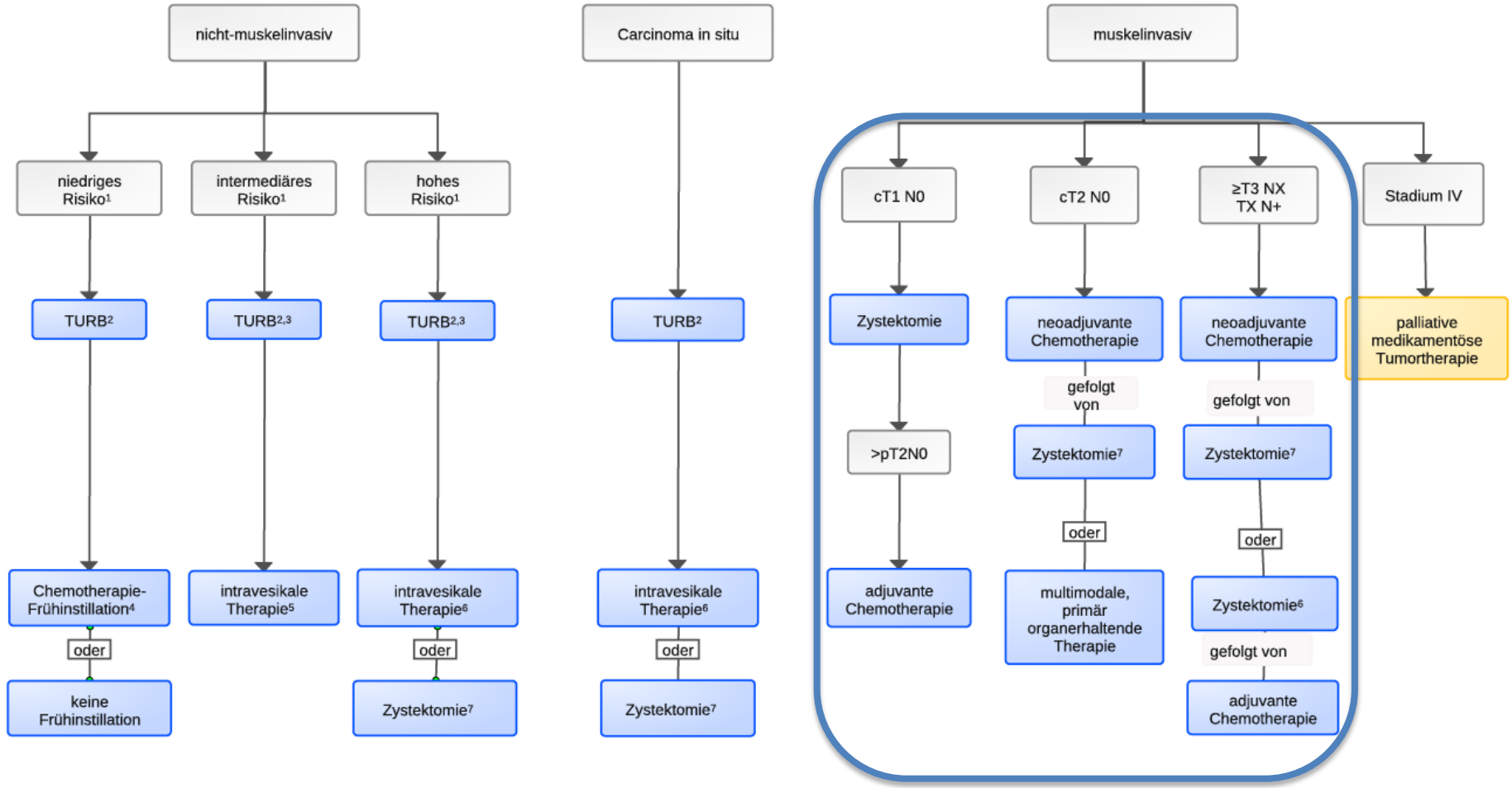
Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom: Therapiealgorithmus



Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Blasenkarzinom: Therapiealgorithmus (2019)

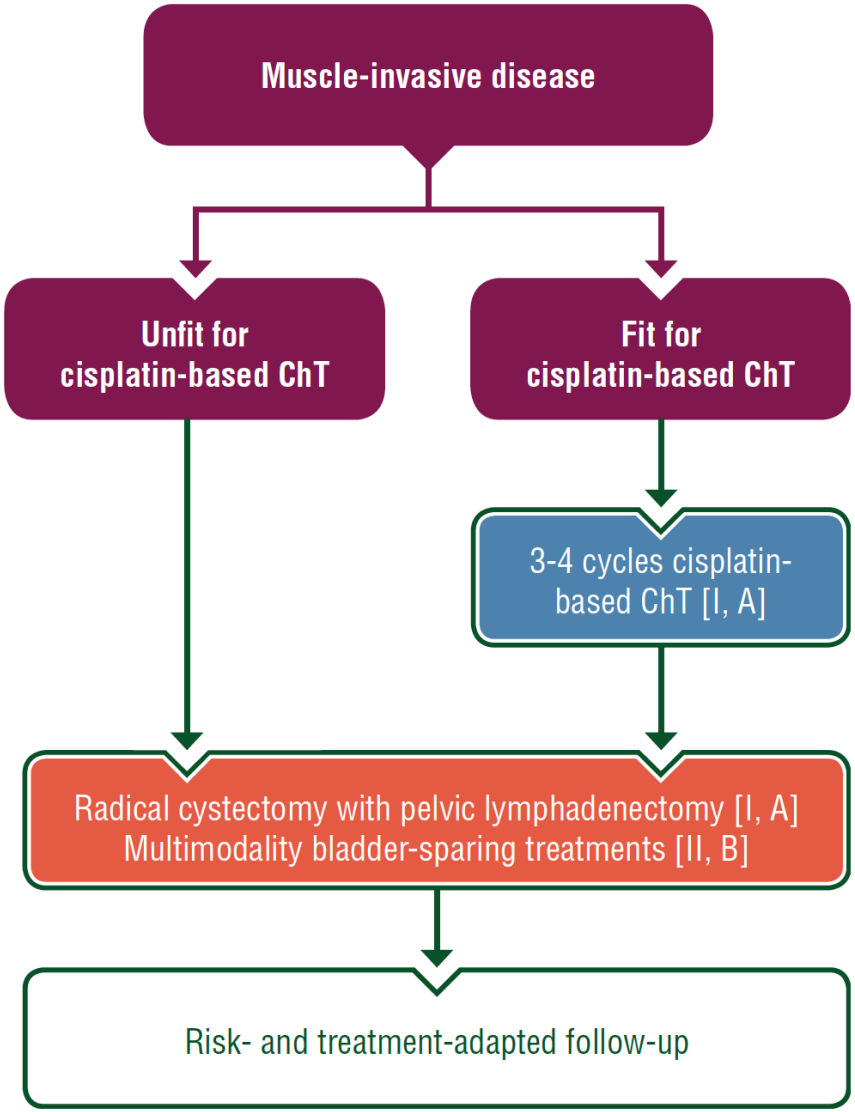


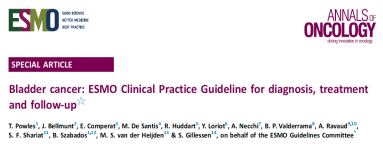
Legende:

kurative Intention; palliative Intention;

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

Muskelinvasives Blasenkarzinom: Therapiealgorithmus




ESMO
ANNALS OF ONCOLOGY
SPECIAL ARTICLE
Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up

- Neoadjuvante Therapie bevorzugt (Cis-Gem oder MVAC)
- => dann aber keine adjuvante ChT, sondern ICI-Studien
- Neoadjuvant ICI: Daten noch nicht reif für Empfehlung

Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Muskelinvasives Blasenkarzinom: Therapieempfehlungen (ESMO 2022)

- Multidisciplinary care via tumour board discussions
- RC with standard PLND is the standard treatment of MIBC T2-T4a, N0 M0
- Patients with radiological suspicious node-positive disease (cN1) can be considered for surgery but should be considered for preoperative platinum-based ChT
- Organ-preservation therapy with RT, as part of multimodal schema for MIBC, is a reasonable option for patients seeking an alternative to RC and an option for those who are medically unfit for surgery
- Contemporary organ-preservation protocols should utilise tri-modality combination of TURBT, RT and ChT
- Palliative RT can be offered for palliation (bleeding, pain)
- Adjuvant RT (with or without radiosensitising ChT) is not standard treatment of patients with MIBC
- 3-4 cycles of cisplatin-based neoadjuvant ChT should be given for MIBC
- Cross-sectional imaging should occur after ChT before RC
- There is weak evidence to support the use of adjuvant cisplatin-based ChT in patients who did not receive neoadjuvant therapy
- Neoadjuvant ChT is preferred
- Inconsistent results exist for adjuvant ICIs in UC

Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

AWMF S3-Leitlinie 2020: Keine klare Präferenz

Konsensbasierte Empfehlung

Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥T2) sollen über die Möglichkeiten einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation aufgeklärt werden.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf

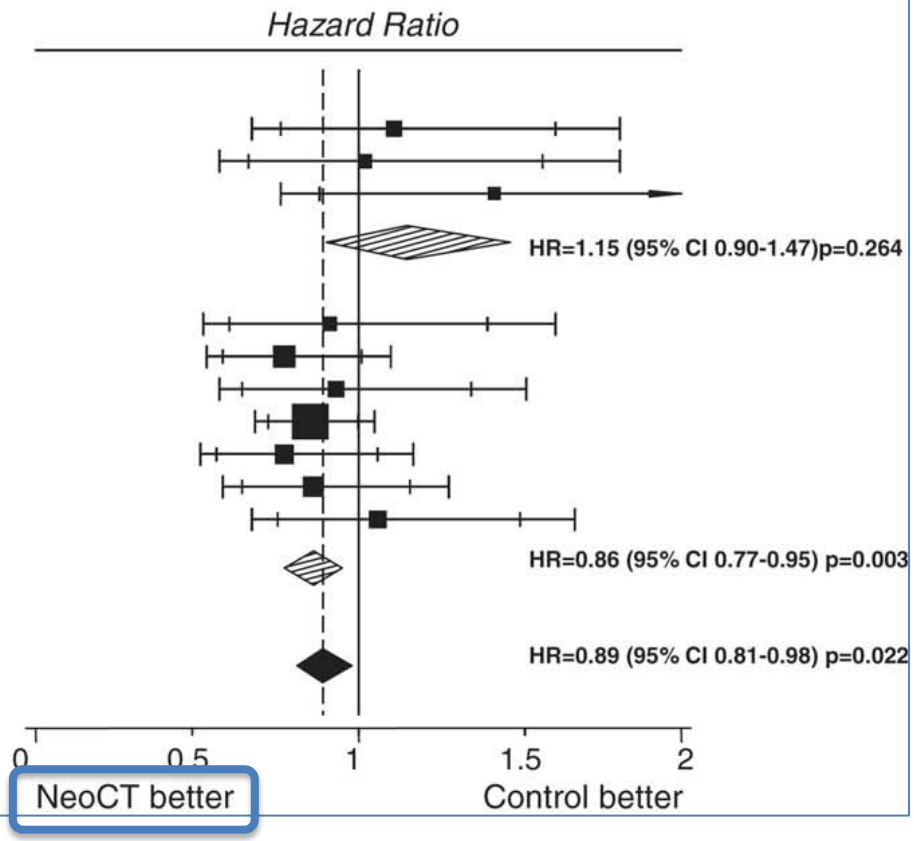
AWMF S3-Leitlinie 2020: Eigene Literaturanalyse zur Neoadjuvanz

Endpunkt (Qualität der Evidenz nach GRADE)	**Absoluter Effekt (95% CI)** **Kombinationschemo vs. alleinige Zystektomie**	**Relativer Effekt (95% CI)**	**Anzahl der Patienten (Studien)**
Gesamtüberleben (moderat)	541 pro 1000 (492 - 588) vs. 595 pro 1000	HR 0.86 (0.75 bis 0.98)	1508 (6 Studien)
Progressionsrisiko (moderat)	603 pro 1000 (550 - 620) vs 676 pro 1000	HR 0.78 (0.71 bis 0.86)	2629 (8 Studien)

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf

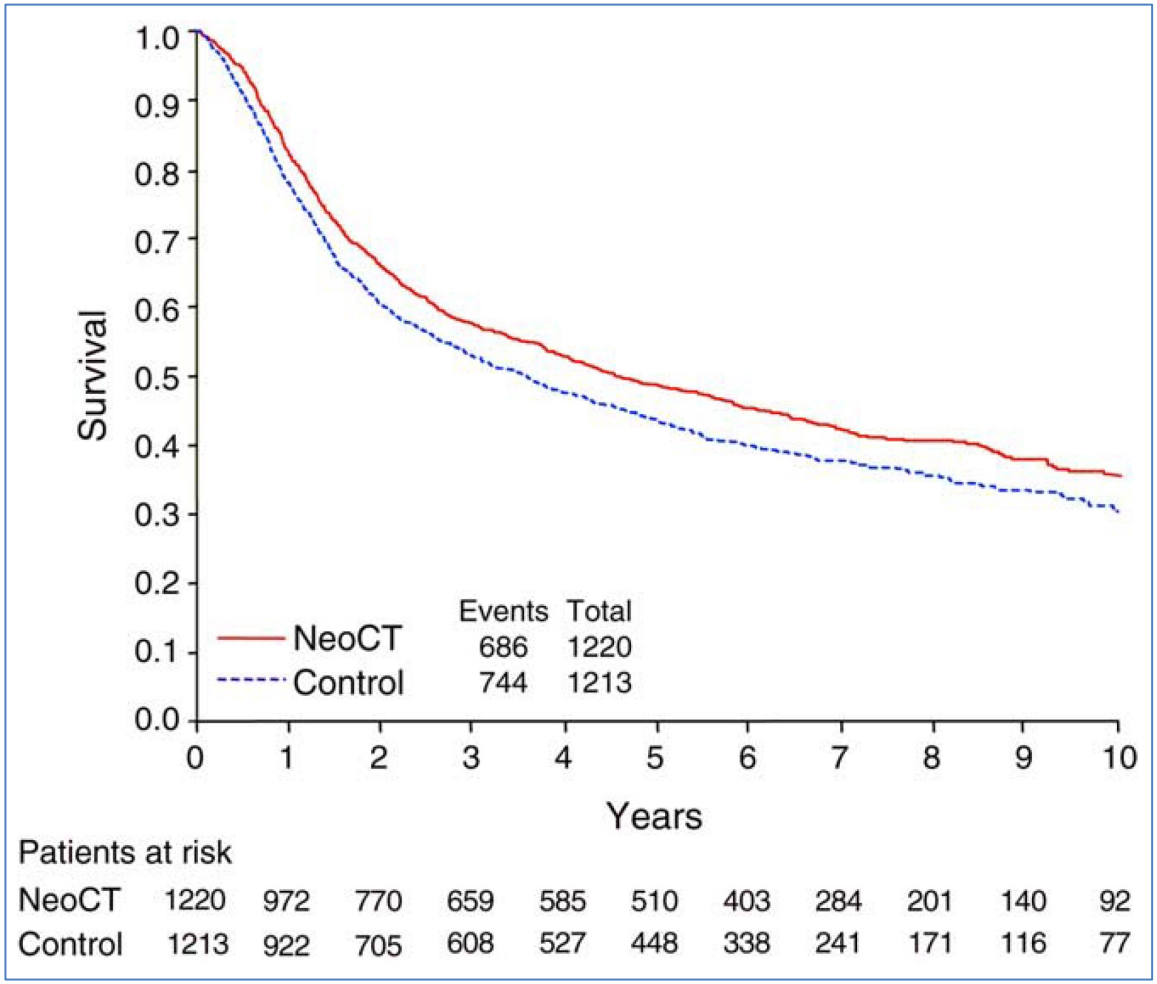
Meta-Analyse:
Neoadjuvante Therapie *vs* primäre OP

	(no. events/no. entered) CT	Control	O-E	Variance
Single agent platinum				
Wallace [2]	59/83	50/76	2.74	27.18
Martinez-Pineiro [3]	43/62	38/59	0.33	20.11
Raghavan [2]	34/41	37/55	5.85	16.51
Sub-total	136/186	125/190	8.92	63.80
Platinum-based combinations				
Cortesi unpublished	43/82	41/71	-1.87	20.84
Grossman [9]	98/158	108/159	-13.61	51.00
Bassi [5]	53/102	60/104	-1.95	28.13
MRC/EORTC [6]	275/491	301/485	-23.69	143.61
Malmström [8]	68/151	84/160	-9.97	37.94
Sherif [8]	79/158	90/159	-6.37	42.18
Sengeløv [7]	70/78	60/75	1.79	31.96
Sub-total	686/1220	744/1213	-55.67	355.65
Total	822/1406	869/1403	-46.75	419.45



Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration, Eur Urol 2005;48:202-206

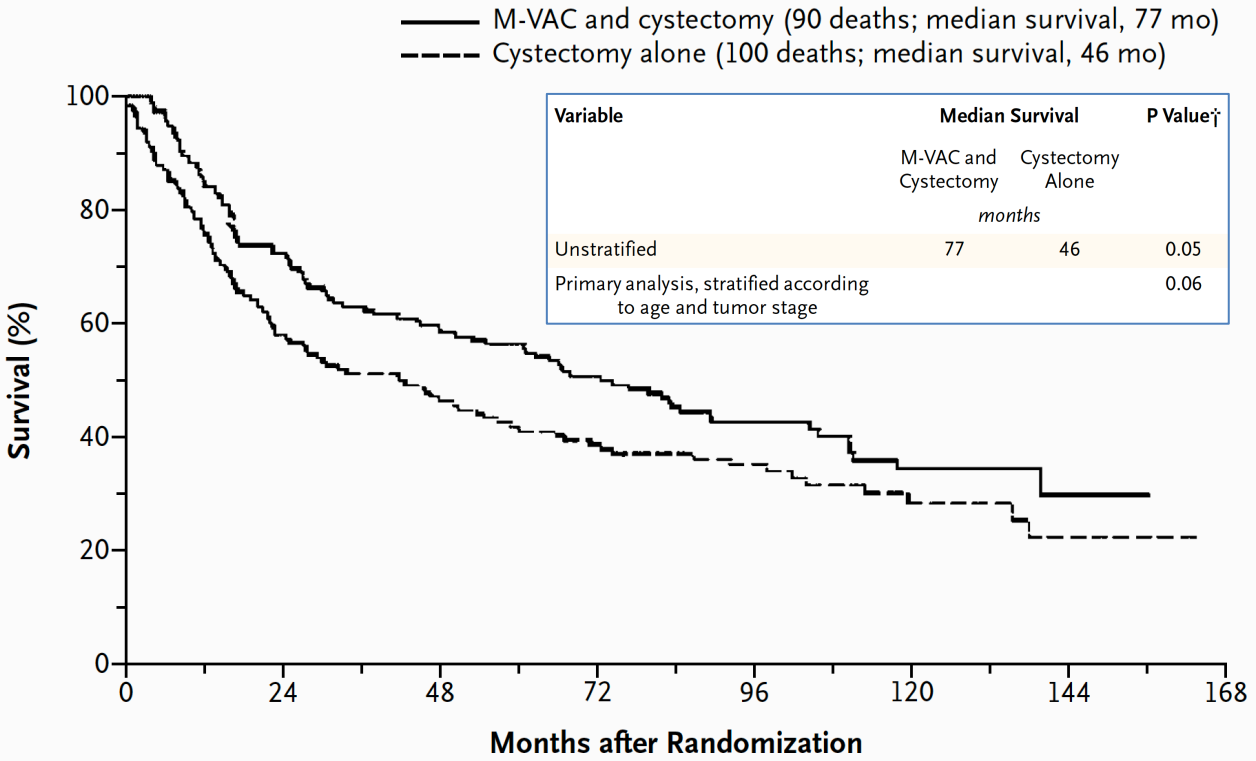
Meta-Analyse:
Neoadjuvante Therapie *vs* primäre OP



Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration, Eur Urol 2005;48:202-206

Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer

- 3 Zyklen MVAC neoadjuvant *vs* primäre RC



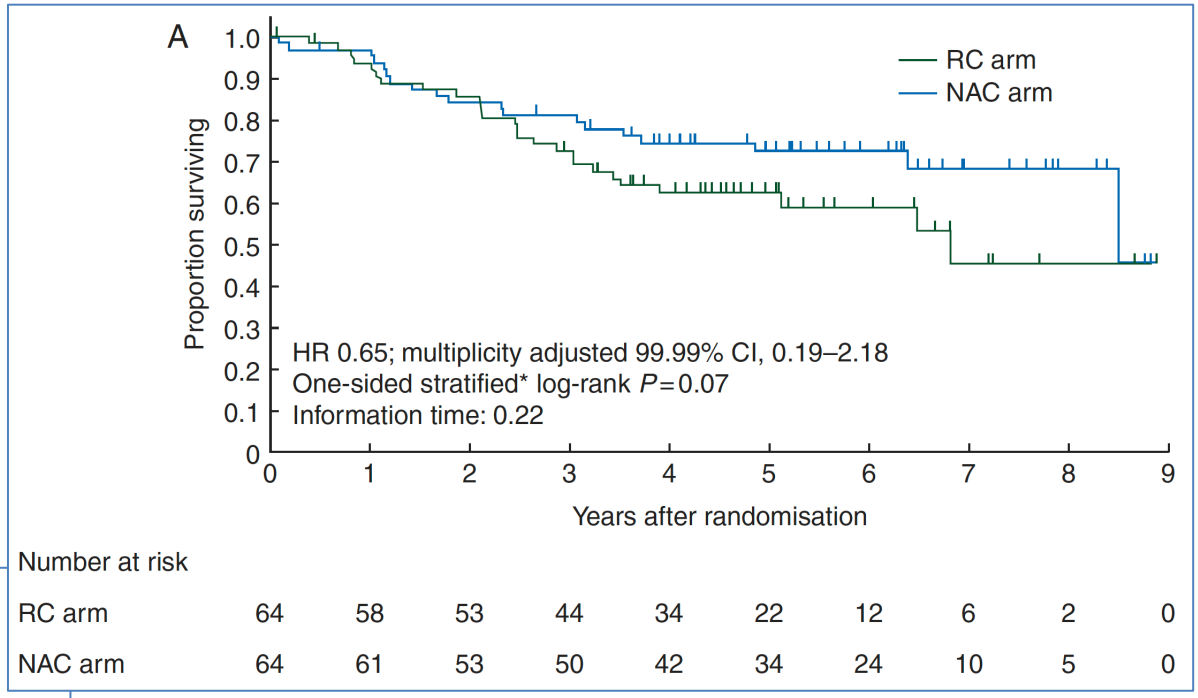
Variable	Median Survival		P Value†
	M-VAC and Cystectomy	Cystectomy Alone	
	months		
Unstratified	77	46	0.05
Primary analysis, stratified according to age and tumor stage			0.06

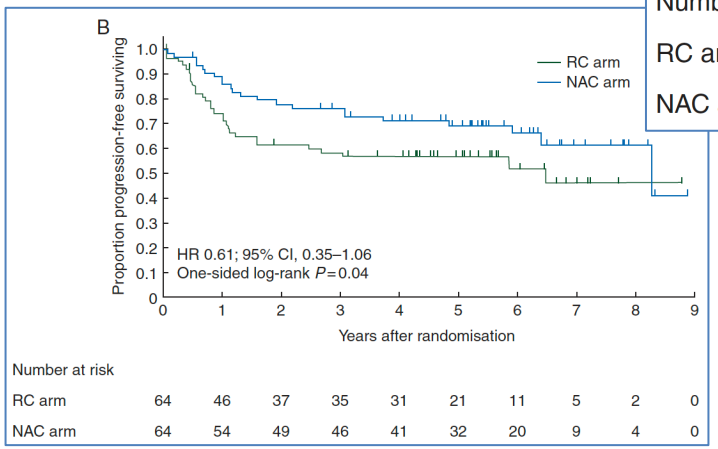
No. at Risk							
M-VAC and cystectomy	153	112	92	75	46	23	6
Cystectomy alone	154	88	67	50	37	18	7

Grossman H et al (MDACC multicenter), N Engl J Med 2003;349:859-856

Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209

- 2 Zyklen MVAC => RC *vs* primäre RC
- Kleine Studie, wg. langsamer Rekrutierung vorzeitig geschlossen





Kitamura H et al (JCOG0209), Ann Oncol 2014;25:1192-1198

Comparative Effectiveness of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin as Neoadjuvant Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer

- Median 3 Zyklen **neoadjuvante Chemotherapie MVAC *vs* GC**
- Pathologische CR und Gesamtüberleben gleich
- Keine Daten zur Toxizität (!)

	No. of Patients (%)					
Response	GC, N = 146	MVAC, N = 66[a]	Overall, N = 212	OR [95% CI]/*P*	Adjusted OR [95% CI]/*P*[b]	Imputed OR [95% CI]/*P*[c]
pCR				0.91 [0.48-1.72]/.77	0.94 [0.48-1.83]/.86	0.95 [0.70-1.28]/.74
Yes	45 (31)	19 (29)	64 (30)			
No	101 (69)	47 (71)	148 (70)			

	No. of Patients (%)					
Survival	GC, N = 146	MVAC, N = 66	Overall, N = 212	Log-Rank *P*	Adjusted HR [95% CI]/*P*[a]	Imputed HR [95% CI]/*P*[b]
Alive at last follow-up				.1740	0.78 [0.40-1.54]/.4778	0.97 [0.57-1.64]/.8979
Yes	101 (69)	54 (82)	155 (73)			
No	45 (31)	12 (18)	57 (27)			

Galsky MD et al (RISC), Cancer 2015;121:2586-2593

Alternativen zur radikalen Zystektomie?

- Organ-preservation therapy for MIBC is a reasonable option for patients seeking an alternative to RC and for those who are medically unfit for surgery
- Contemporary protocols utilise aggressive TURBT alone, TURBT plus radiotherapy (RT), TURBT plus ChT or a tri-modality combination of TURBT plus RT and ChT
  - the latter being preferred

ESMO
ANNALS of ONCOLOGY
SPECIAL ARTICLE
Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆
T. Powles[1], J. Bellmunt[2], E. Comperat[3], M. De Santis[4], R. Huddart[5], Y. Loriot[6], A. Necchi[7], B. P. Valderrama[8], A. Ravaud[9,10], S. F. Shariat[11], B. Szabados[12,†], M. S. van der Heijden[13] & S. Gillessen[14], on behalf of the ESMO Guidelines Committee

Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Critical Analysis of Bladder Sparing with Trimodal Therapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review

Trimodale Therapie:

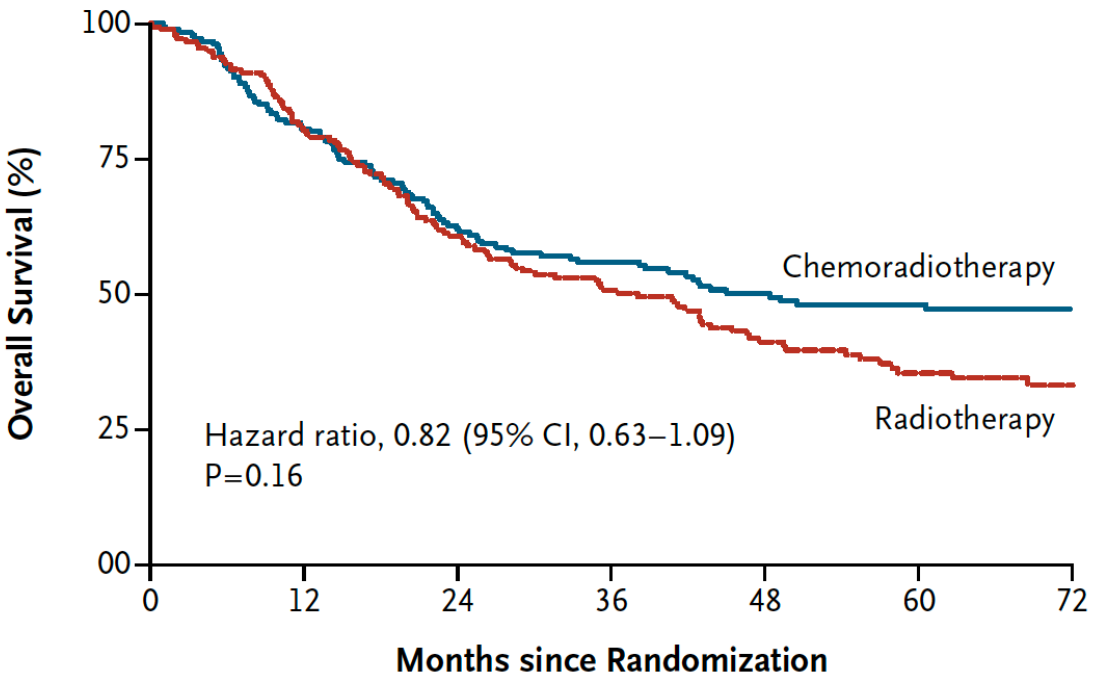
- Maximale TURB => Radiochemotherapie (Cisplatin-Mitomycin-FU)
- Kurzfristige Kontrollzystoskopie zur Identifikation von Non-Respondern => **Salvage-Zystektomie (25-30%)**
- 5-J.-tumorspezifisches Überleben 50-82% und Gesamtüberleben 36-74%
- Sorgfältige Pat.-selektion ist entscheidend

Ploussard G et al, Eur Urol 2014;66:120-137

Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer

Overall Survival

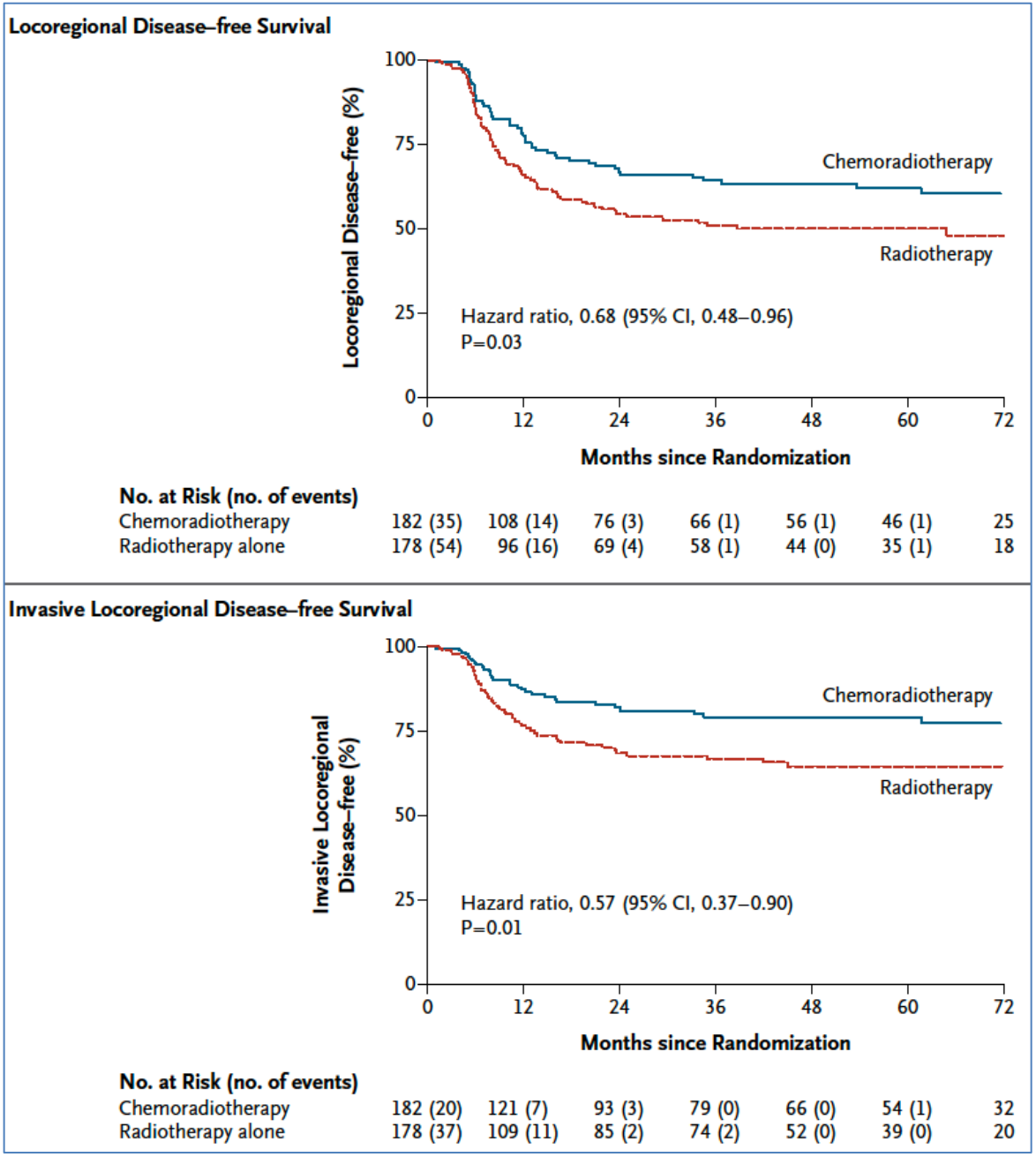
- Primäre Resektion bei 83 *vs* 91%
- Zystektomie nur als Salvage-Therapie (14,2%)



No. at Risk (no. of events)							
Chemoradiotherapy	182 (35)	144 (33)	111 (11)	94 (9)	75 (3)	62 (1)	39
Radiotherapy alone	178 (35)	141 (34)	104 (17)	85 (15)	60 (7)	41 (2)	20

James ND et al (BC2001), N Engl J Med 2012;366:1477-1488

Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer

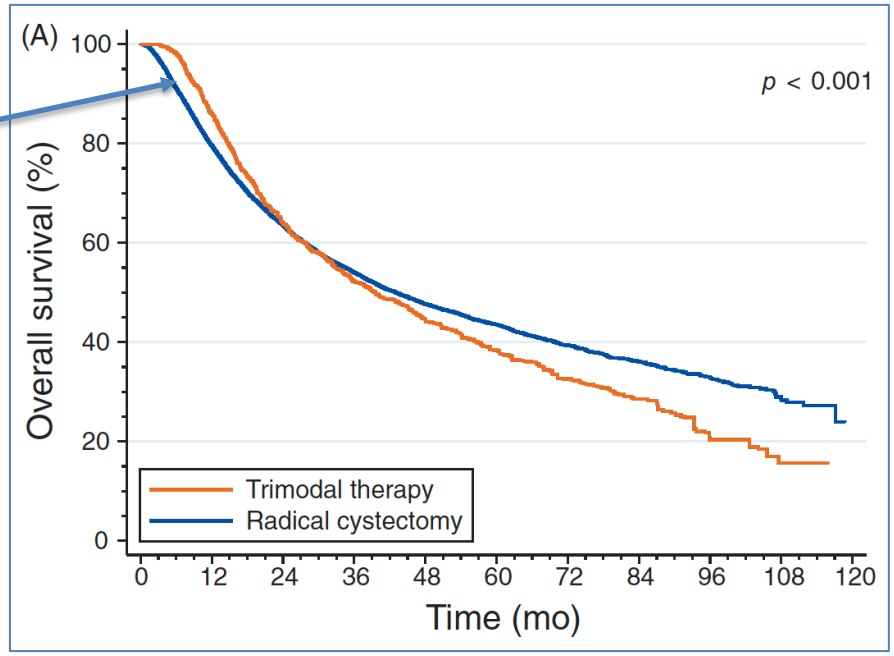


James ND et al (BC2001), N Engl J Med 2012;366:1477-1488

Trimodale Therapie im Vergleich zu primärer radikaler Zystektomie

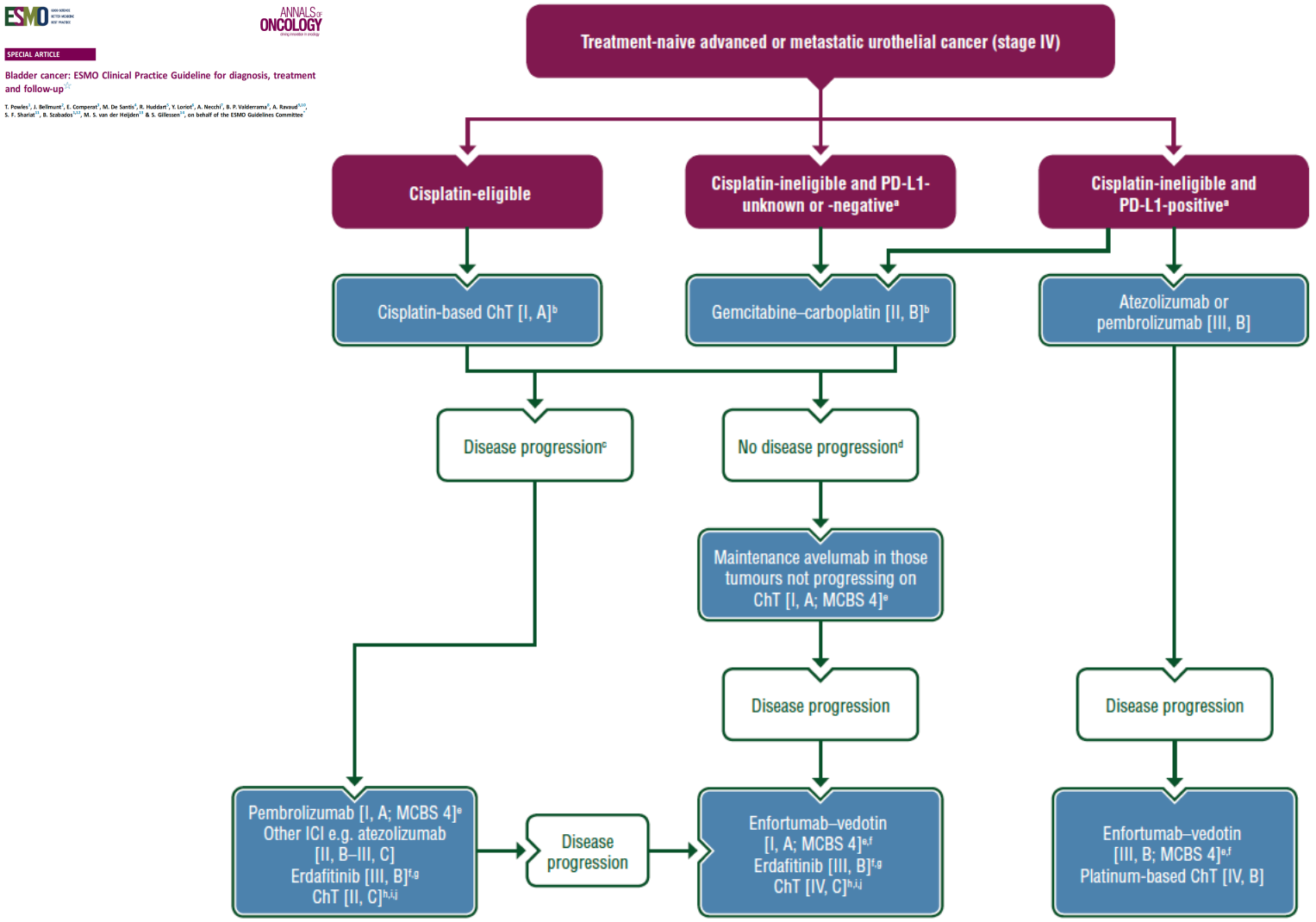
- Keine randomisierten Studien
- Auswertung von **12843 Pat.** der National Cancer Data Base (2004–2011): **1257 (9.8%) mit TMT und 11 586 (90.2%)** mit primärer radikaler Zystektomie
- TMT assoziiert mit **signifikant schlechterem OS** (HR 1.37, 95% CI 1.16–1.59; p < 0.001)

Perioperative Mortalität



Seisen T et al, Eur Urol 2017;72:483-487

Metastasiertes Blasenkarzinom: Therapiealgorithmus



Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Therapieempfehlungen (ESMO **2022**)

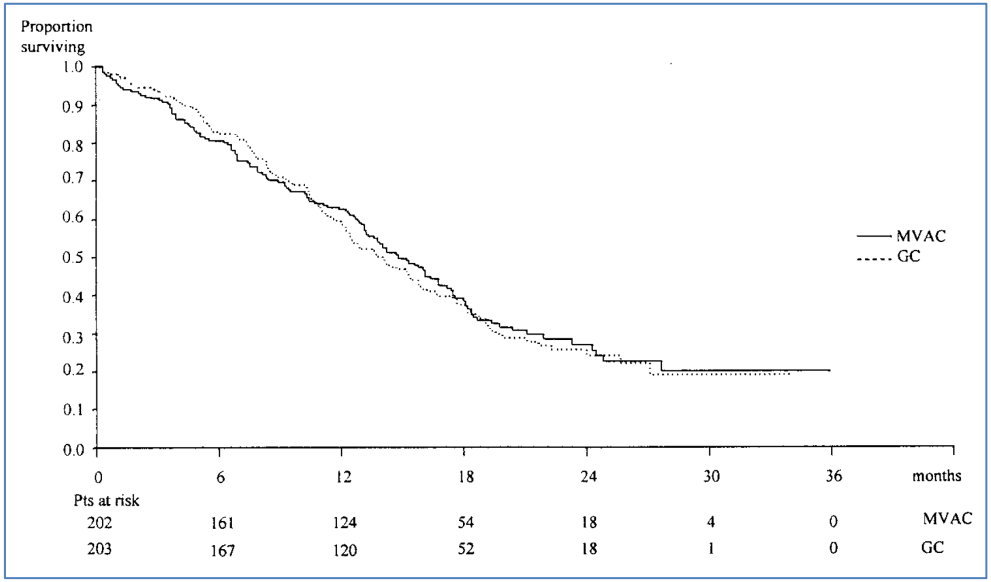
Treatment of advanced or metastatic UC in patients fit enough to tolerate cisplatin-based combination ChT

- **Cisplatin-based ChT followed by maintenance avelumab** in those tumours not progressing on ChT is the standard of care

Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Fortgeschrittenes/met. Harnblasenkarzinom: Cisplatin-Gemcitabin als Standard seit 2000

- n = 405, MVAC *vs* CG
- OS und PFS gleich, nicht-hämatologische Toxizität geringer, Hämatotoxizität höher, QoL besser mit Cis-Gem



	World Health Organization Toxicity Grades			
	GC (% of patients)		MVAC (% of patients)	
Toxicity	3	4	3	4
Hematologic				
Anemia	23.5	3.5	15.5	2.1
Thrombocytopenia	28.5	28.5	7.7	12.9
Neutropenia	41.2	29.9	17.1	65.2
Nonhematologic				
Mucositis	1.0	0	17.7	4.2
Nausea/vomiting	22.0	0	19.2	1.6
Alopecia	10.5	0	54.2	1.0
Infection	2.0	0.5	9.9	5.2
Diarrhea	3.0	0	7.8	0.5
Pulmonary	2.5	0.5	2.6	3.1
Hematuria	4.5	0	2.3	0
Constipation	1.5	0	2.6	0.5
Hemorrhage	2.0	0	2.1	0
State of consciousness	0.5	0	3.1	0.5
Fever	0	0	3.1	0

*Incidence > 2% of patients.

Von der Maase H et al, J Clin Oncol 2000;17:3068-3077

Urothelkarzinom: Chemotherapie

Autor/Jahr	Therapie	N	0 RF	1 RF	2 RF	p
Bajorin 1999 [928]	MVAC	203	33	13,4	9,3	0,0001
Bellmunt 2002 [933]	PCG	56	32,8	17	10,6	0,0005
De Santis 2012 [934]	MCAVI/GC	238	12	9,3	5,5	<0,0001
Von der Maase (2005) [4]	MVAC/GC	405	VM + 18,4 – 10,3	PS Good 16 Poor 8,3	1. ECOG-PS ≥ 1 2. Lebermetastasen 3. ein Hämoglobinwert < 10 G/dL	

Legende: RF = Risikofaktor; N = Anzahl; MVAC = Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin; PCG = Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabein; MCAVI = Methotrexat, Carboplatin, Vinblastin, GC = Gemcitabin, Cisplatin, PS = Performance Status, VM = vizerale Metastasen

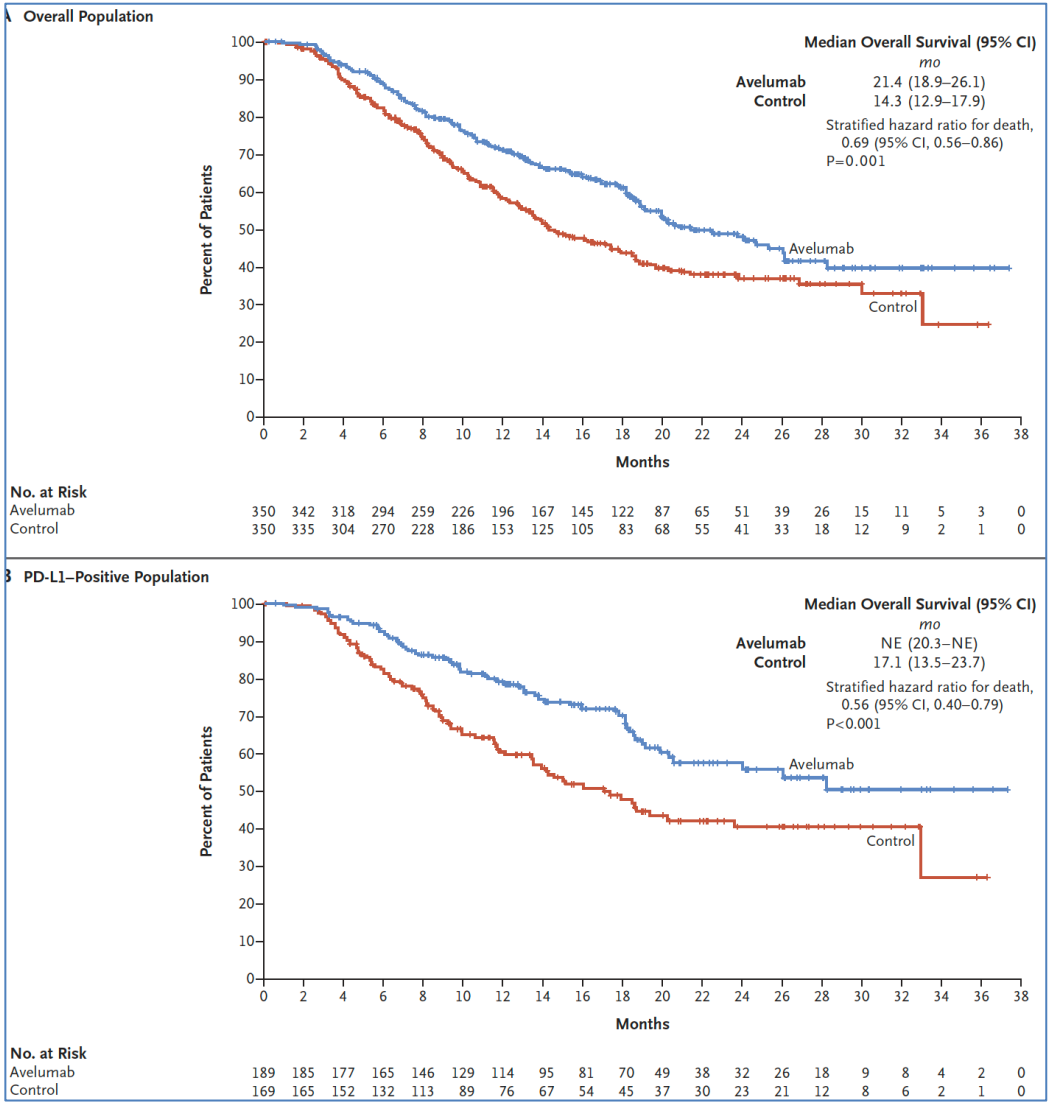
https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf

Neuer Standard seit 2020:
Avelumab-Erhaltungstherapie

- n = 700, 4-6 Zyklen Cis-/Carboplatin + Gemcitabin
- Bei mindestens Stable Disease: open-label Randomisation in Avelumab (10 mg/kg IV q2w) *vs* Kontrolle bis Progress, Unverträglichkeit, o.ä.
- Primärer Endpunkt: Overall Survival

Powles T et al (JAVELIN Bladder 100), N Engl J Med 2020;383:1218-1230

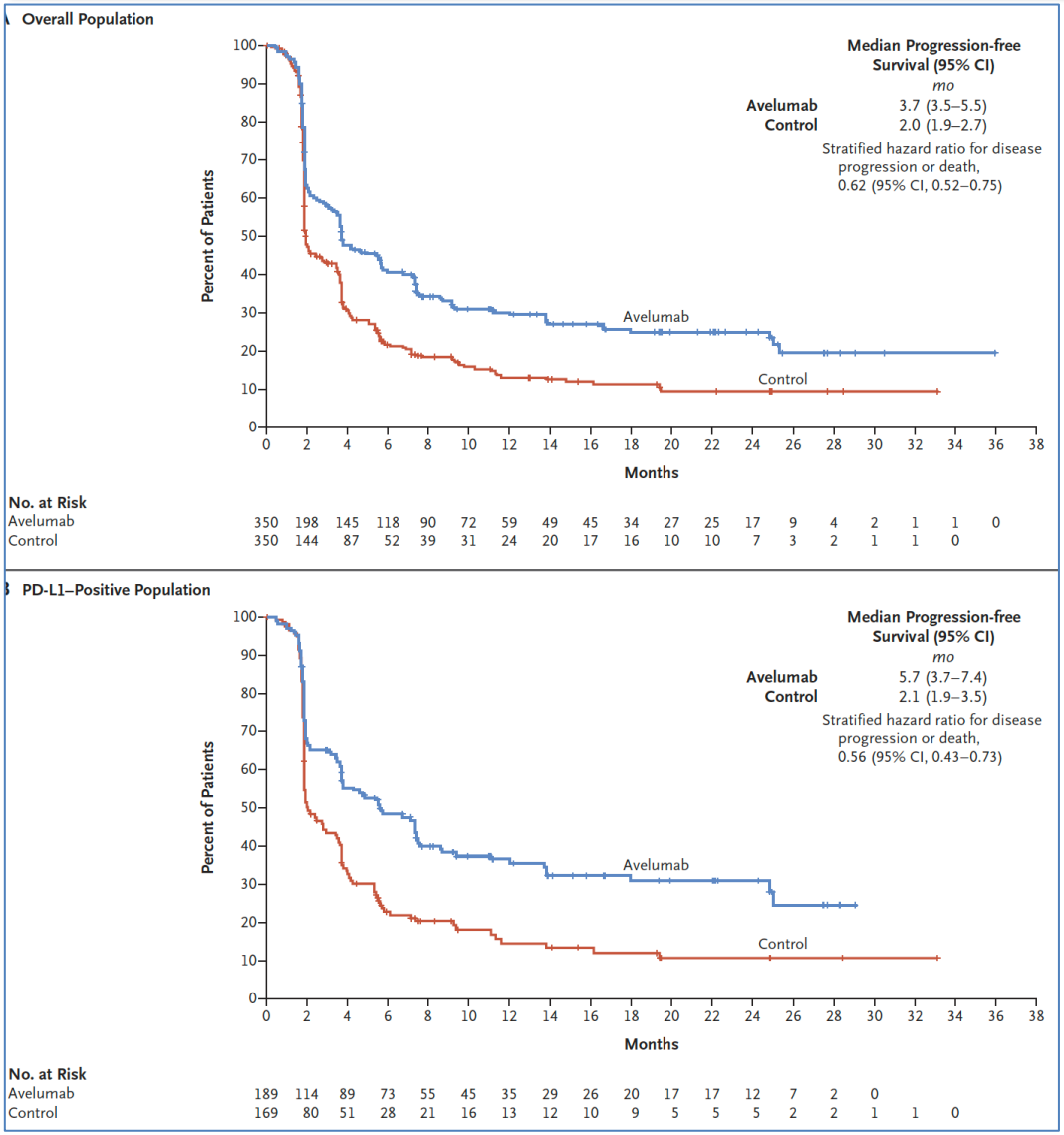
Neuer Standard seit 2021:
Avelumab-Erhaltungstherapie



- OS bei allen Pat. und bei PD-L1-pos. Pat.

Powles T et al (JAVELIN Bladder 100), N Engl J Med 2020;383:1218-1230

Neuer Standard seit 2021:
Avelumab-Erhaltungstherapie



- PFS bei allen Pat. und bei PD-L1-pos. Pat.

Powles T et al, N Engl J Med 2020;383:1218-1230

Blasenkarzinom: Kriterien zur Cisplatin-Ungeeignetheit (Onkopedia 2019)

Parameter	Spezifizierung
Allgemeinzustand	Karnofsky Performance Score ≤ 60 und/oder ECOG Performance Status ≥ 2
Kreatininclearance	≤ 40 ml/min
Hörverlust	CTCAE Grad 2 oder höher
Periphere Polyneuropathie	CTCAE Grad 2 oder höher
Herzinsuffizienz	NYHA Klasse 3 oder 4

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

Langversion 2.0 – März 2020
AWMF-Registernummer: 032/038OL

- ☐ Karnofsky PS ≤ 70%
- ☐ Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min (bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden)

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

Therapieempfehlungen (ESMO 2022)

Treatment of advanced or metastatic UC in patients <u>not eligible</u> for cisplatin-based combination ChT

- **Gemcitabine/carboplatin** followed by maintenance avelumab (in those tumours not progressing on ChT) is the standard of care
- **Atezolizumab or pembrolizumab** are **alternatives** for patients with **<u>PD-L1 biomarker-positive</u>** tumours who are <u>not eligible</u> for cisplatin-based combination ChT
- The level of evidence, however, is weaker than for ChT

Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

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

Langversion 2.0 – März 2020
AWMF-Registernummer: 032/038OL

Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, können mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden, wenn sie einen positiven PD-L1 Status aufweisen.	
Starker Konsens	

Carbo- und Cisplatin sind nicht gleichwertig!

Konsensbasiertes Statement	**Geprüft 2019**
Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, stellt Carboplatin keinen adäquaten Ersatz dar.	
Starker Konsens	

Evidenzbasierte Empfehlung	**Modifiziert 2019**
Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten ECOG-Performance Status (0-1) haben, können mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.	

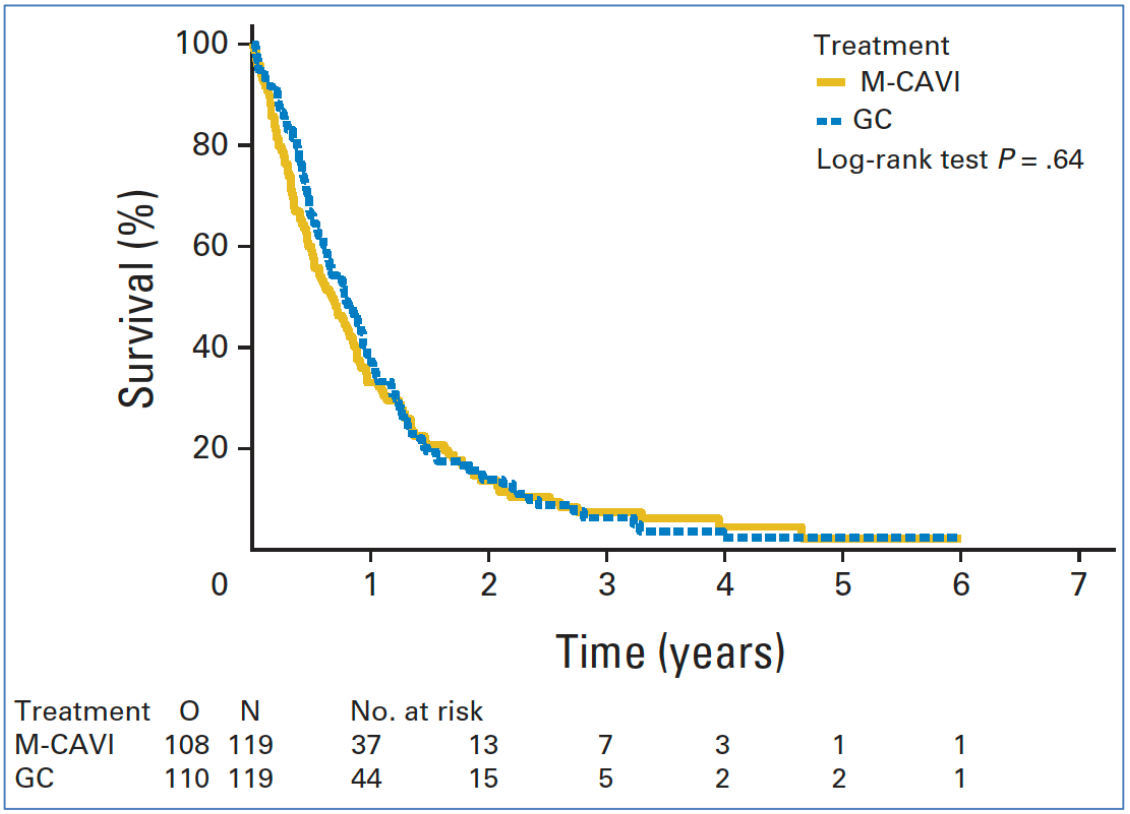
S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

Langversion 2.0 – März 2020
AWMF-Registernummer: 032/038OL

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf

Gem-Carbo *vs* M-CAVI bei Pat. mit fortgeschr. Urothel-Ca., Cisplatin-**ungeeignet**

- n = 119 *vs* 119, Phase II/III
- **Gemcitabin-Carboplatin** (4,5 x GFR + 25 mg) *vs* **MTX-Carbo (s.o.)-Vinblastin**: gleich effektiv, aber M-CAVI toxischer



De Santis M et al (EORTC-30986), J Clin Oncol 2012;30:191-199

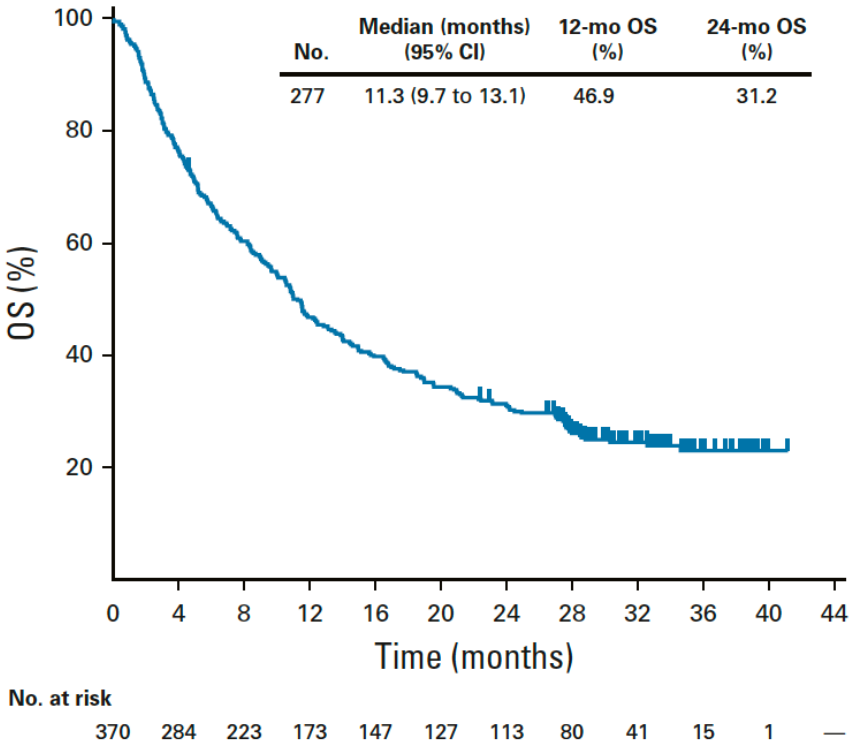
Urothelkarzinom: Studien zur zielgerichteten und Immuntherapie

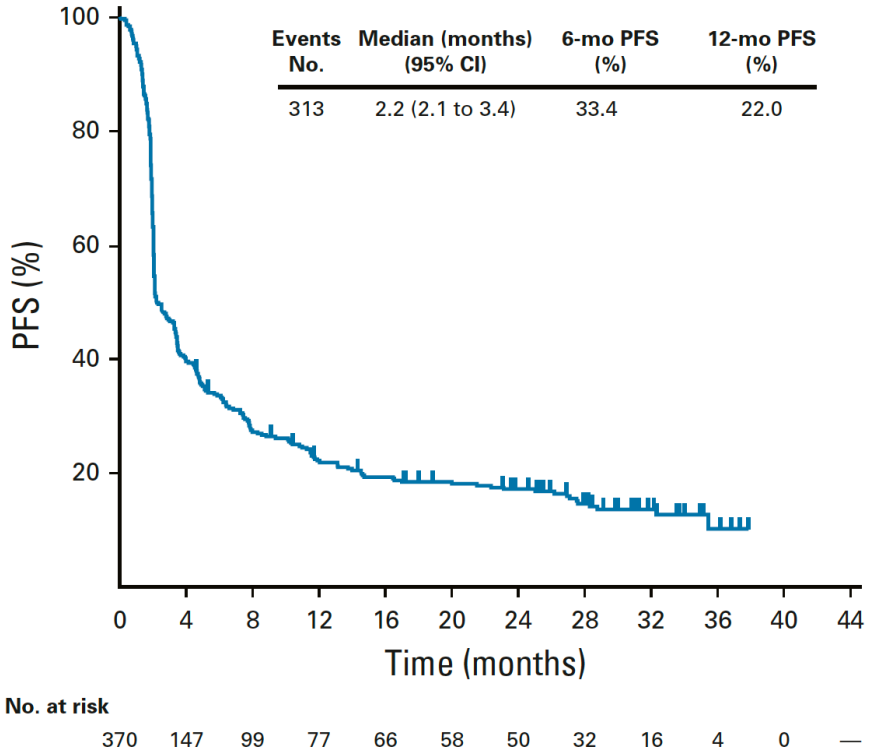
Drug and control arm	Setting	n	RR (%) (95%CI)	mPFS (HR or months) (95% CI)	mOS (HR or months) (95% CI)
Pembrolizumab	First-line cisplatin ineligible PD-L1-positive	110	47 (38-57)	Not reported	18.5 (12.2-28.5)
Pembrolizumab vs ChT	First-line in PD-L1 positives	160	32%	Not reported	16 (14-20) HR 1.01 (95% CI 0.77-1.32)
Pembrolizumab vs ChT	Platinum-refractory disease	270	21 (16 -27)	2.1 (2.0-2.2) HR 0.98 (0.81-1.19)	10.3 (8.0-11.8) HR: 0.73 (0.59-0.91)
Atezolizumab	First-line cisplatin-ineligible PD-L1-positive10	32	28 (14-47)	4.1 (2.3-11.8)	12.3 (6.0-NE)
Atezolizumab vs ChT	First-line in PD-L1 positives	88	NA	NA	Median NR 0.68 (0.43-1.08)
Atezolizumab vs ChT	Platinum-refractory disease	467	13.4 (10.5-16.9)	2.1 (2.1-2.2) HR: 1.0 (0.75-1.34)	8.6 (7.8-9.6) HR: 0.85 (0.73, 0.99)
Nivolumab	Platinum-refractory disease	270	19.6 (15-24.9)	2.0 (1.87-2.63)	8.74 (6.05-NR)
Avelumab	Platinum-refractory disease	249	17 (11-24)	6.3 (6.0-10.1)	6.5 (4.8-9.5)
Avelumab vs best supportive care	Maintenance post-first-line ChT	350	10 (7-13)	3.7 (3.5-5.5)	21 (18-26) (HR 0.69, 95% CI 0.56-0.86)
Durvalumab	Platinum-refractory disease	191	18 (13-24)	1.5 (1.4-1.9)	18.2 (8.1-NA)
Enfortumab–vedotin	Immune-refractory	91	52% (41-62)	NA	NA
Enfortumab–vedotin vs ChT	Platinum- and ICI-refractory disease	301	41 (35-47)	5.5 (95% CI 5.3-5.8) (HR 0.62, 95% CI 0.51-0.75)	12.9 (95% CI 10.6-15.2 months) (HR 0.70, 95% CI 0.56-0.89)
Erdafitinib	FGFR alterations Platinum-refractory disease	99	40 (31-50)	5.5 (4.2-6.0)	13.8 (9.8-NE)

Supplement zu: Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Pembrolizumab bei Cisplatin-ungeeigneten Pat. mit fortgeschrittenem Urothel-Ca.

n = 370; **Phase II**: Pembrolizumab 200 mg q3w

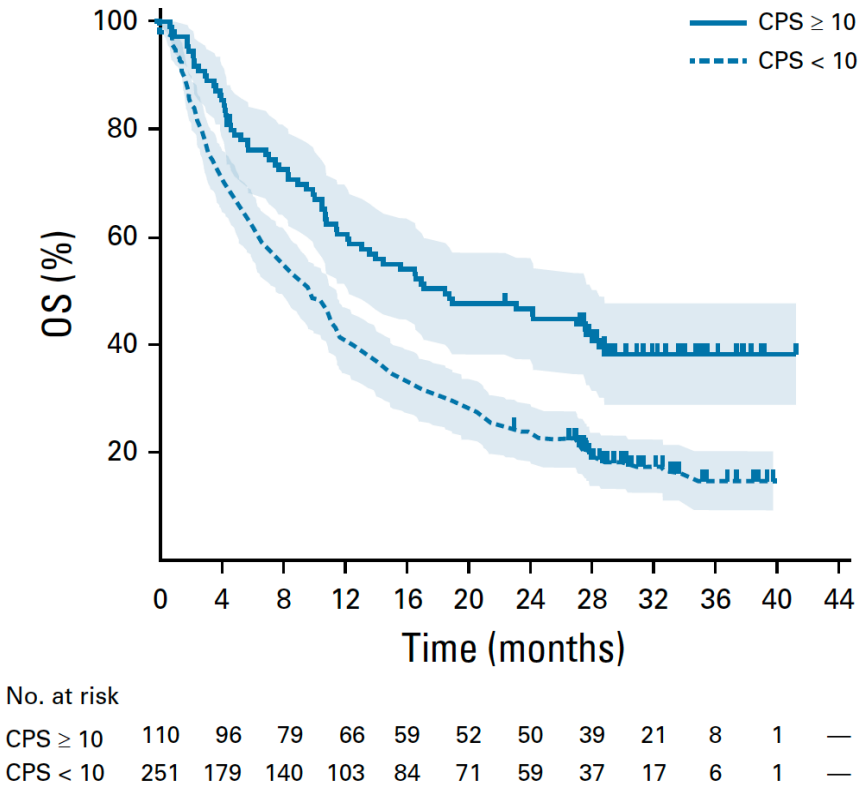


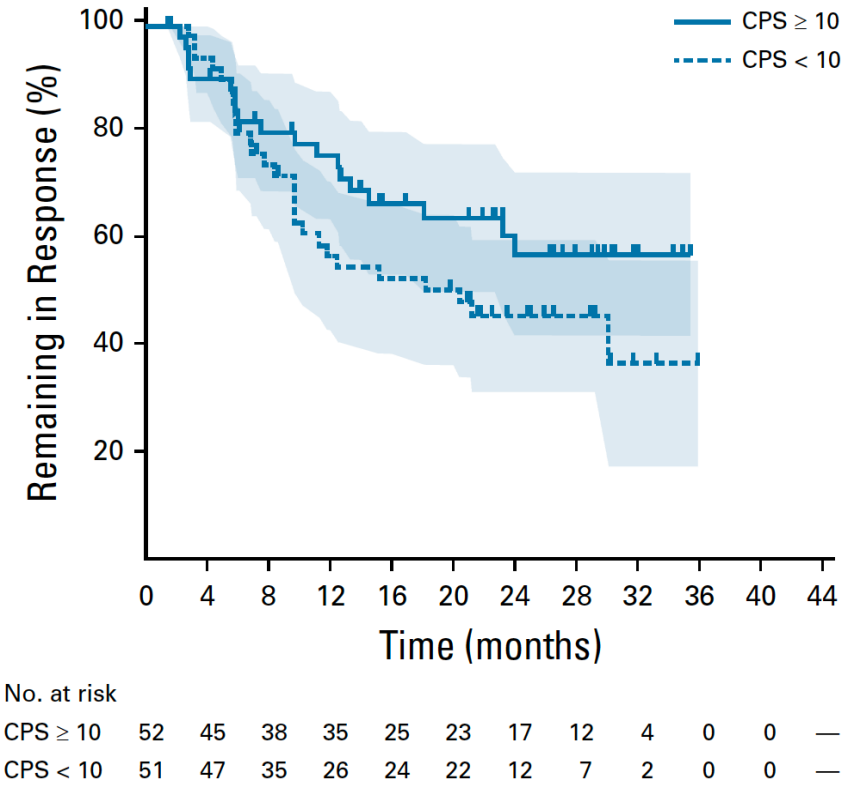


Balar AV et al (KEYNOTE-052), Lancet Oncol 2017;18:1483-1492
und J Clin Oncol 2020;38:2658-2666

Pembrolizumab bei Cisplatin-ungeeigneten Pat. mit fortgeschrittenem Urothel-Ca.

n = 370; Pembrolizumab 200 mg q3w: **klare Assoziation mit CPS**

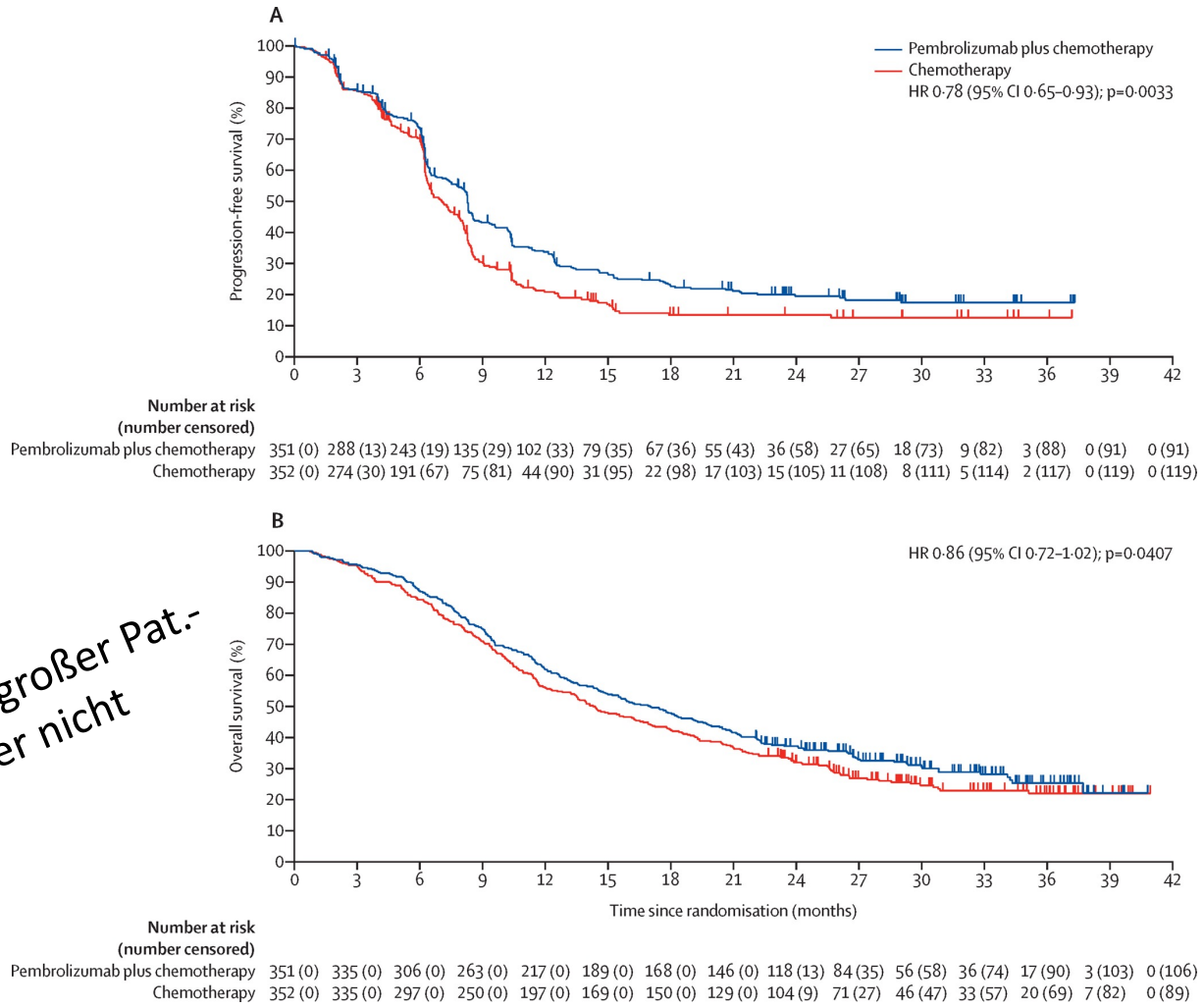




Balar AV et al (KEYNOTE-052), Lancet Oncol 2017;18:1483-1492
und J Clin Oncol 2020;38:2658-2666

Pembrolizumab + Chemo *vs* Chemo bei Pat. mit fortgeschrittenem Urothel-Ca.

- n = 1010; Pembrolizumab ± Cis-/Carboplatin (AUC 5) oder Chemotherapie allein

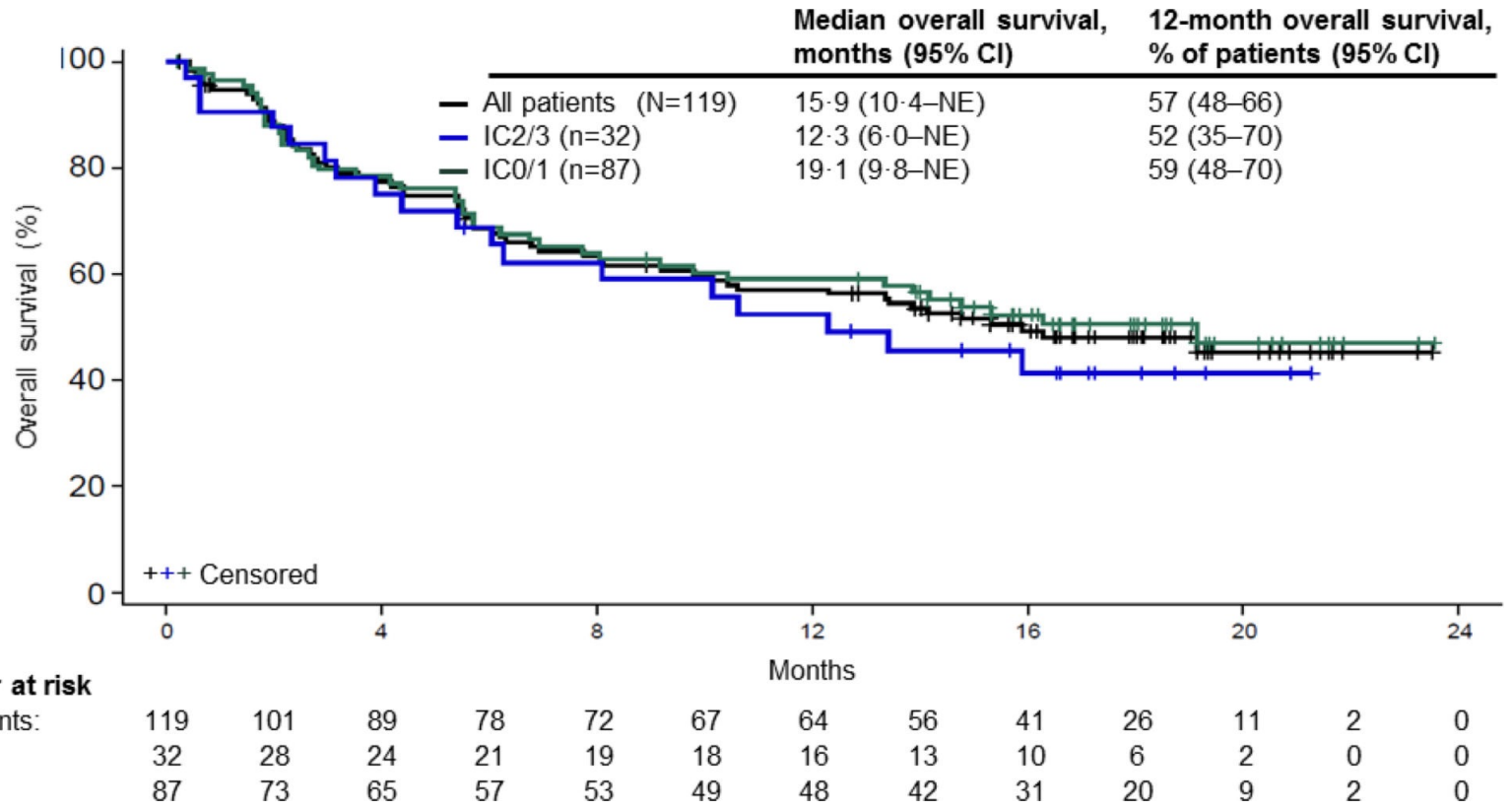


Sehr knapp (bei großer Pat.-zahl), aber sicher nicht schlechter

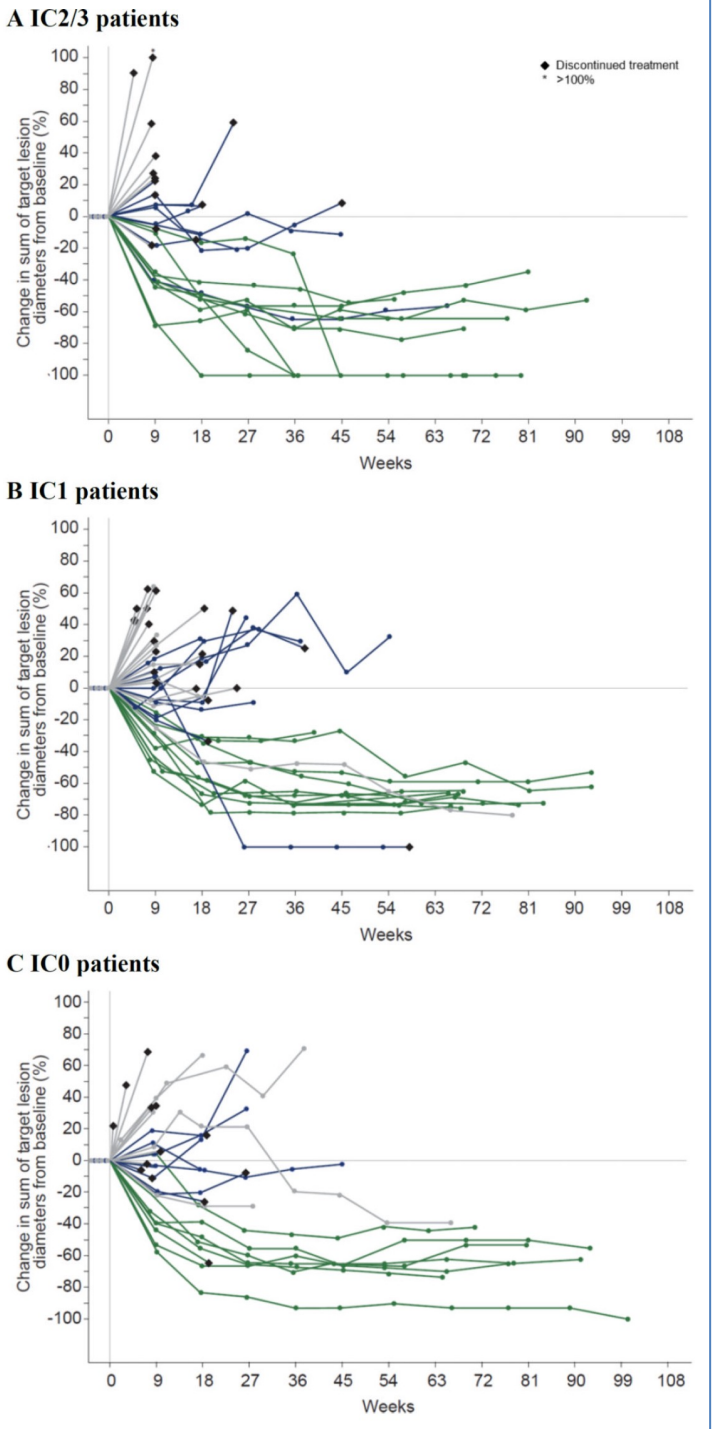
Powles T et al (KEYNOTE-361), Lancet Oncol 2021;22:931-945

Atezolizumab bei Pat. mit fortgeschrittenem Urothel-Ca., Cisplatin-ungeeignet

- n = 123; Cisplatin-ungeeignet
- **Phase II, einarmig**: Atezolizumab 1200 mg q3w



Balar AV et al (IMvigor210), Lancet 2017;389:67-76



IMvigor210: Ansprechen unabhängig von PD-L1-Expression (IC)

- n = 123; Cisplatin-ungeeignet
- Phase II, einarmig: Atezolizumab 1200 mg q3w

Balar AV et al (IMvigor210), Lancet 2017;389:67-76

EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer (2018)

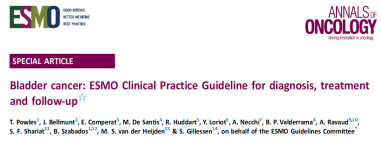
- **Data show lower survival in some patients with low levels of cancer protein PD-L1**
- Early data from two clinical trials … indicate that Keytruda and Tecentriq may not work as well as chemotherapy medicines in this group of patients
- As a result, the European Medicines Agency has recommended restricting the use of these medicines as first line-treatments for urothelial cancer
- Keytruda and Tecentriq should now **only be used for first-line treatment of urothelial cancer in patients with high levels of PD-L1**

https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer

Therapieempfehlungen (ESMO 2022)

Treatment of relapsed advanced/metastatic UC

- **Pembrolizumab** has the most robust data for treatment in the setting of progression of disease after platinum-based ChT
- Other ICIs such as **atezolizumab** can be given with less robust evidence
- **Erdafitinib** is an alternative to ICIs in tumours **with FGFR alterations**
- This has weaker levels of evidence than pembrolizumab
- ChT can be considered instead of best supportive care when other options are not available (vinflunine, taxanes)



Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Therapieempfehlung AWMF 2020

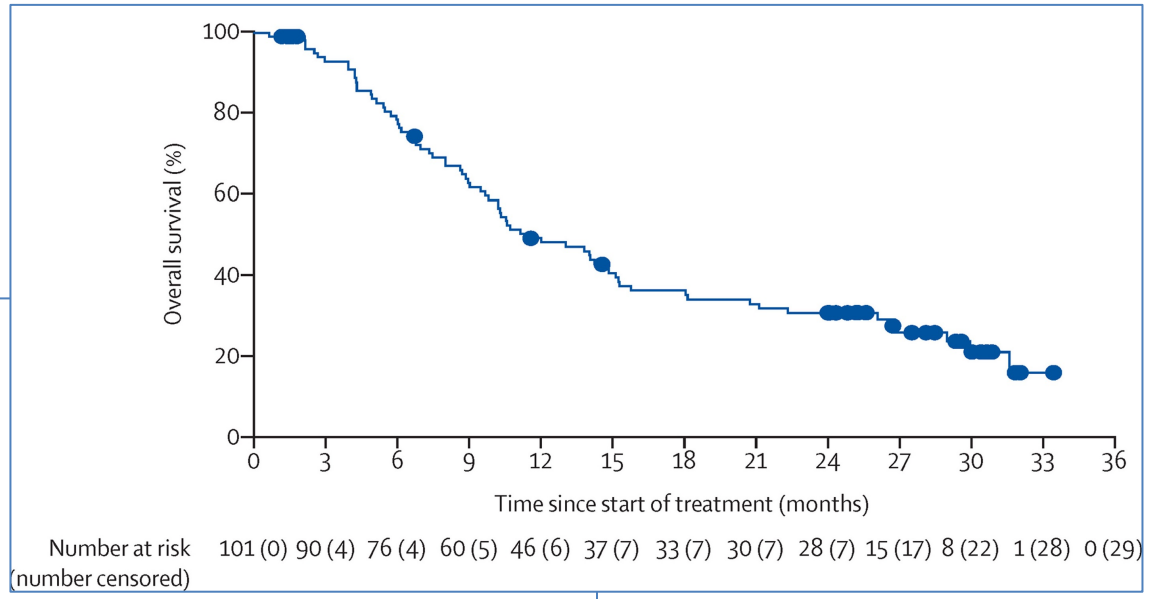
Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren und eine Kontraindikation gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren haben, sollten als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erhalten.	

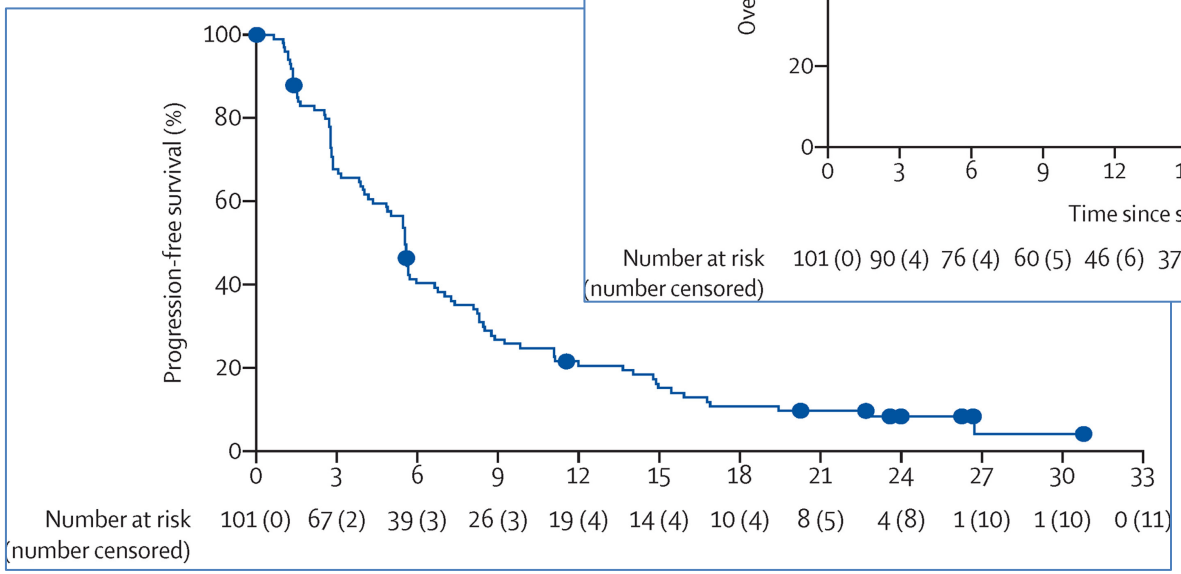
Überholt

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf

Erdafitinib bei rez. fortgeschr./met. Urothel-Ca.

- n = 99, ≥ 1 **FGFR3-Mutation oder FGFR2/3-Fusion;** Progreß nach ≥ 1 Zyklus systemischer Chemotherapie oder ≤ 12 Mo. nach (neo-) adjuvanter Chemotherapie **oder** Cisplatin-unfit
- Med. FU 24 Mo.:





Loriot Y et al (BLC2001), N Engl J Med 2019;381:338-348
und Siefer-Radke AO et al, Lancet Oncol 2022;23:248-258

Therapieempfehlungen (ESMO 2022)

Treatment of tumours that relapse after first-line single-agent immunotherapy

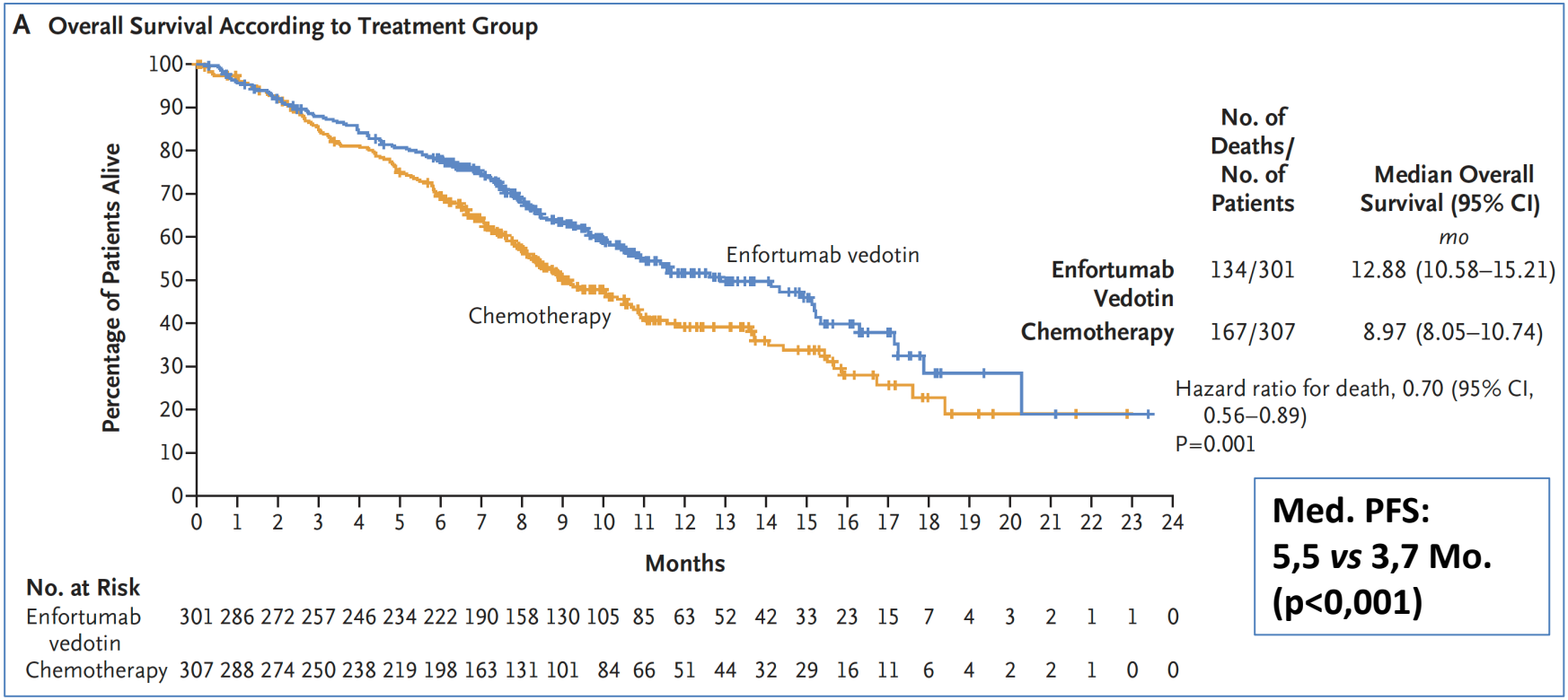
- Randomised data are lacking in immunotherapy-refractory disease
- **Enfortumab vedotin** or platinum-based ChT should be given

ESMO
ANNALS OF ONCOLOGY
SPECIAL ARTICLE
Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up
T. Powles, J. Bellmunt, E. Comperat, M. De Santis, R. Huddart, Y. Loriot, A. Necchi, B. P. Valderrama, A. Ravaud, S. F. Shariat, B. Szabados, M. S. van der Heijden, & S. Gillessen, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Enfortumab vedotin (anti-Nectin-4) bei Urothel-Ca.-Rezidiv nach Platin und 1L-Immuntherapie

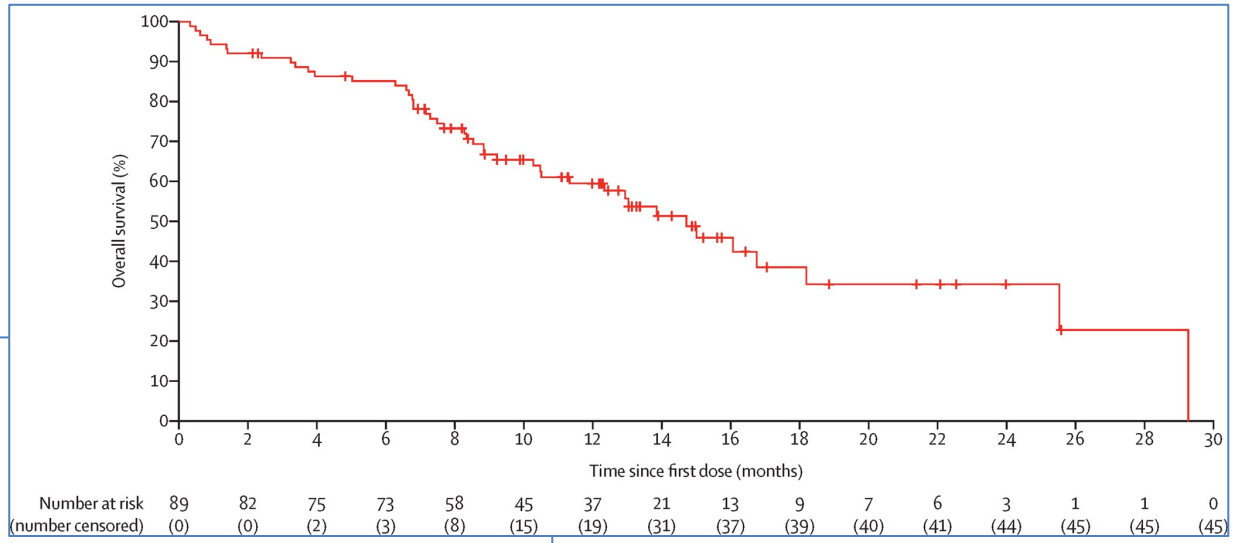
n = 608; 301 EV *vs* 307 Chemotherapie (Doce-/Paclitaxel, Vinflunin)

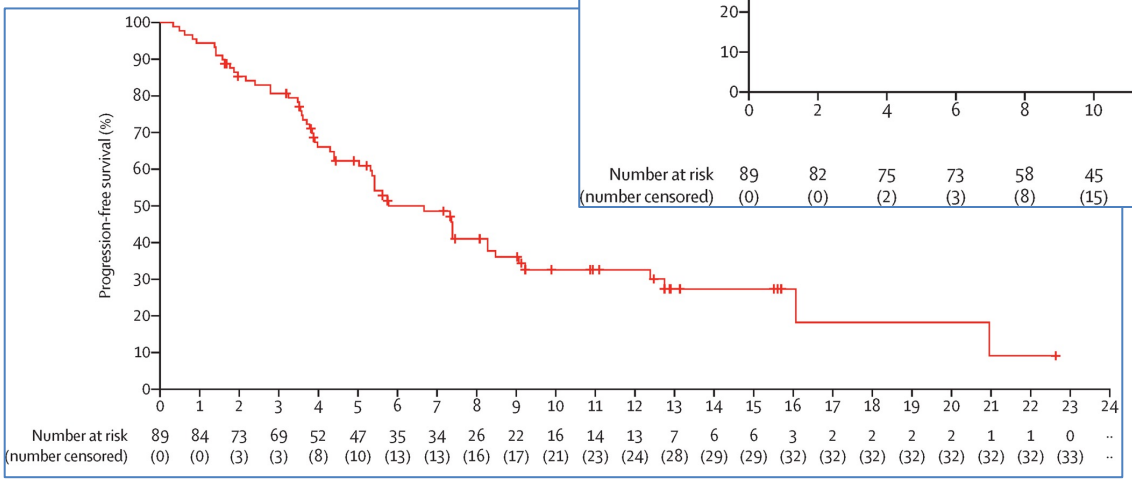


Powles T et al (EV-301), N Engl J Med 2021;384:1125-1135

Enfortumab vedotin bei Platin-ungeeigneten Pat. mit Urothel-Ca.-Rezidiv und 1L-Immuntherapie

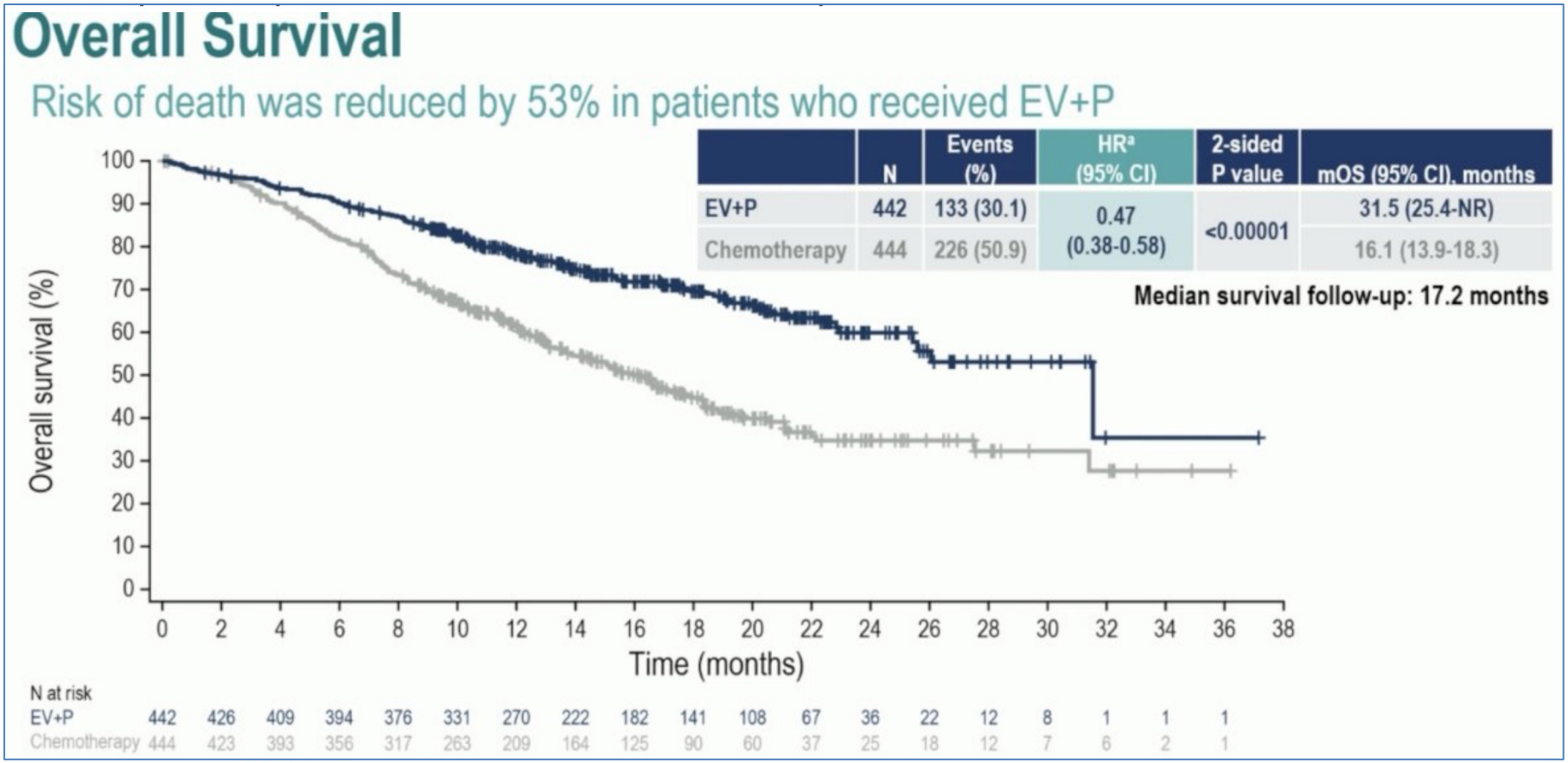
- n = 89; Phase II, einarmig
- Response 52%, med. OS 12,4 Mo., med. PFS 5,8 Mo.





Yu EY et al (EV-201), Lancet Oncol 2021;22:872-882

Enfortumab vedotin + Pembrolizumab: Neuer Standard für die Erstlinientherapie?



	N	Events (%)	HR[a] (95% CI)	2-sided P value	mOS (95% CI), months
EV+P	442	133 (30.1)	0.47 (0.38-0.58)	<0.00001	31.5 (25.4-NR)
Chemotherapy	444	226 (50.9)			16.1 (13.9-18.3)

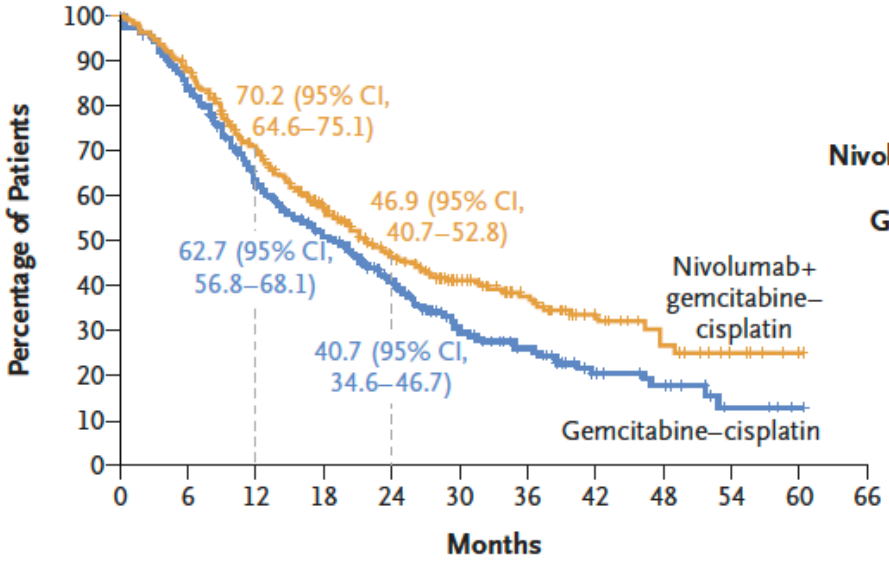
MADRID 2023 ESMO congress

MADRID SPAIN
20-24 OCTOBER 2023

Powles T et al (KEYNOTE-A39/EV-302), ESMO 2023;LBA-7

Nivolumab + Cis-Gem: Neuer Standard für die Erstlinientherapie?

A Overall Survival



	No. of Events/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI)
		mo
Nivolumab+Gemcitabine–Cisplatin	172/304	21.7 (18.6–26.4)
Gemcitabine–Cisplatin	193/304	18.9 (14.7–22.4)

Hazard ratio for death, 0.78 (95% CI, 0.63–0.96)
P=0.02

No. at Risk

Nivolumab+gemcitabine–cisplatin	304	264	196	142	97	69	48	25	15	7	2	0
Gemcitabine–cisplatin	304	242	166	122	82	49	33	17	13	4	1	0

MADRID 2023 ESMO congress

MADRID SPAIN
20-24 OCTOBER 2023

van der Heijden MS et al (CheckMate-901), ESMO 2023, N Engl J Med 22 Oct 2023

Therapieempfehlungen (ESMO 2022)

Treatment of ChT- and immunotherapy-relapsed disease

- **Enfortumab vedotin** is recommended as standard treatment in this population
- **Erdafitinib** is an alternative in patients with FGFR alterations with a weaker level of evidence
- ChT can be considered instead of best supportive care, if clinically appropriate
- Retreatment with ChT for those patients that relapse after all other treatment options can be considered
- **Single-agent taxane** therapy or **vinflunine** can be **considered**

ESMO
ANNALS of ONCOLOGY
SPECIAL ARTICLE
Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up

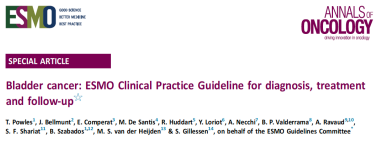
Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Therapieempfehlungen für Urothelkarzinome des **oberen** Urogenitaltraktes (ESMO 2022)

Treatment of Upper Tract Urothelial Cancer (UTUC)

- Kidney-sparing management should be offered to low-risk UTUC and radical nephroureterectomy with bladder cuff excision for high-risk UTUC
- Systemic therapy recommendations for advanced UTUC **should follow those for advanced bladder cancer**
- There is evidence to support the use of adjuvant cisplatin-based ChT based on the POUT* data and the OS meta-analysis for cisplatin-based treatment of UC

**Birtle A et al (POUT), Lancet 2020;395:1268-1277*



Powles T et al (ESMO guideline), Ann Oncol 2022;33:244-258

Nachsorgeempfehlungen bei **nicht-muskelinvasivem** Urothelkarzinom

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

onkopedia

onkopedia leitlinien

Urothelkarzinom

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

- **AWMF S3-LL 2020**: 14 Seiten, 14 Empfehlungen und 1 komplexe Tabelle

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf

Nachsorgeempfehlungen bei **muskelinvasivem** Urothelkarzinom

Nach Zystektomie bei ≤ pT2pN0

Diagnostik	Zeit nach Zystektomie in Monaten											
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	jährlich
Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blutgasanalyse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinkultur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinzytologie		X	X	X		X		X		X		X
Spülzytologie (defunktionalisierte Urethra)			X		X		X		X		X	
Vitamin B12							X		X		X	X
Sonographie	X	X	X	X								
CT Thorax/Abdomen inkl. Urographie	(X)	X	X	X								
Stomakontrolle	X	X	X	X								
Anamnese Kontinenz und Sexualfunktion	X	X	X	X								
Psychoonkologischer Sozialstatus	X	X	X	X								

onkopedia

onkopedia leitlinien

Urothelkarzinom

Nach Zystektomie bei ≥pT3 und/oder pN+, oder nach multimodaler Therapie

Diagnostik	Zeit nach Zystektomie in Monaten											
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	jährlich
Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blutgasanalyse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinkultur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinzytologie		X	X	X		X		X		X		X
Spülzytologie (defunktionalisierte Urethra)		X	X	X	X	X	X	X	X		X	
Vitamin B12							X		X		X	X
Sonographie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax/Abdomen inkl. Urographie	(X)	X	X	X	X		X		X		X	bei V.a. Rezidiv
Stomakontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Kontinenz und Sexualfunktion	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Psychoonkologischer Sozialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html

- **AWMF S3-LL 2020**: 13 Seiten, 10 Empfehlungen und 2 komplexe Tabellen

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf