

Urologie 2025 · 64:584–587
<https://doi.org/10.1007/s00120-025-02592-8>
 Angenommen: 1. April 2025
 Online publiziert: 29. April 2025
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2025

DGU URO EVIDENCE



Sekundärer Blasenkrebs nach Radiatio eines Prostatakarzinoms: Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zu Inzidenz und Folgen

Annemarie Uhlig^{1,2}

¹ Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Originalpublikation

Matsukawa A, Yanagisawa T, Miszczyk M, Parizi MK, Fazekas T, Tsuboi I, Mancon S, Schulz RJ, Litterio G, Laukhtina E, Rajwa P, Urabe F, Mori K, Miki J, Karakiewicz PI, Chlosta P, Kimura T, Cussenot O, Shariat SF (2025) Incidence and outcomes of secondary bladder cancer following radiation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Focus :S2405–4569(24)00262-1

Hintergrund und Ziele. Es besteht ein evidenzbasierter Zusammenhang zwischen sekundärem Blasenkrebs (sBC) und einer Strahlentherapie (RT) des Prostatakarzinoms (PCa), der von relevantem Interesse ist. Unser Ziel war es, die Evidenz zur sBC-Inzidenz über verschiedene RT-Modalitäten hinweg zu aktualisieren und die onkologischen Folgen bei Patienten mit sBC mit denen von Patienten mit primärem Blasenkrebs (pBC) zu vergleichen.

Methoden. Wir haben MEDLINE, Scopus und Web of Science nach Studien zu sBC nach PCa durchsucht. Es wurden paarweise Metaanalysen durchgeführt, um die sBC-Inzidenz anhand von Odds Ratios (OR) zwischen RT-Modalitäten (externe Strahlentherapie [EBRT], Brachytherapie [BT] und BT + EBRT) sowie die pBC-Inzidenz nach radikaler Prostatektomie (RP) zu vergleichen. Die sBC-Inzidenzdaten werden als Proportionen dargestellt. Paarweise Metaanalysen wurden verwendet, um das Gesamtüberleben (OS) zwischen sBC und pBC

anhand von Hazard Ratios (HR) zu vergleichen.

Hauptergebnisse und Limitationen. Es wurden 31 Studien ($n = 576.341$) eingeschlossen. Alle RT-Modalitäten erhöhten signifikant das Risiko von sBC im Vergleich zu RP allein zu allen untersuchten Zeitpunkten. BT allein hatte ein ähnliches langfristiges sBC-Risiko im Vergleich zur EBRT (OR 0,56, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,25–1,23 nach 10 Jahren; OR 0,51, 95 %-KI 0,24–1,06 nach 15 Jahren). Es gab keinen signifikanten Unterschied im OS zwischen sBC und pBC in der Gesamtkohorte. Allerdings ging sBC im Vergleich zu pBC bei Patienten, die eine radikale Zystektomie (RC) benötigten, mit einer signifikanten Verringerung des OS einher (HR 1,55, 95 %-KI 1,06–2,26; $p = 0,02$).

Schlussfolgerungen und klinische Implikationen. Alle RT-Modalitäten erhöhten das Risiko von sBC zu jedem untersuchten Zeitpunkt nach der RT. SBC-Patienten, die eine RC benötigen, haben eine schlechtere Überlebenschance als Patienten mit pBC. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Überwachung und Früherkennung. Trotz der Seltenheit von sBC sollten Ärzte die Blasensymptome bei PCa-Patienten nach RT kontrollieren. Diese Daten müssen in den gemeinsamen Entscheidungsprozess mit den Patienten bezüglich therapeutischer Entscheidungen einbezogen werden, um

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

das Bewusstsein für sBC in diesem Setting zu schärfen.

Kommentar

Jährlich erkranken deutschlandweit knapp 75.000 Männer an Prostatakrebs [1]. Im Jahr 2016 erhielten ca. 20.000 Patienten eine RT der Prostata. Für das Jahr 2030 wird ein Bedarf von 25.356 Behandlungen erwartet [2]. Zu den möglichen Spätfolgen der RT bei PCa zählen u.a. Inkontinenz, Strahlenzystitis, Strahlenproktitis, erektile Dysfunktion, Harnröhrenstrikturen aber auch sekundäre Krebserkrankungen wie Rektum- und Harnblasenkarzinome. Insgesamt sind sekundäre Harnblasenkarzinome nach RT eines PCa jedoch selten. Das Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Patienten nach RP wird von den Autoren der vorgestellten Metaanalyse auf das bis zu 2,79-Fache erhöht eingeschätzt. Nieder et al. schätzten die standardisierte Inzidenzrate im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt der USA auf 1,10–1,42, je nach Bestrahlungsmodalität [3].

Der demographische Wandel und das zunehmend längere Überleben von PCa-Patienten könnten in den nächsten Jahren, trotz zuletzt konstanter oder gar sinkender altersstandardisierter PCa-Inzidenzraten, eine Zunahme der Inzidenz sekundärer Harnblasenkarzinome bewirken [1, 4].

Die vorgestellte Metaanalyse zeigt klar ein erhöhtes Risiko für sekundäre Harnblasenkarzinome bei Patienten, die sich einer RT bei PCa unterziehen, im Vergleich zu Patienten, die eine RP erhalten. Das erhöhte Risiko ist dabei unabhängig von der Bestrahlungsmodalität und über alle beobachteten Zeitpunkte hinweg. Zusätzlich fand sich bei Patienten, die aufgrund des sekundären Harnblasenkarzinoms eine Zystektomie erhielten, ein schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit einem primären Blasenkarzinom.

Insgesamt ist die Metaanalyse als hochwertig einzustufen. Empfohlene Standards wie eine Registrierung des Studienprotokolls, PRISMA- und AMSTAR2-Kriterien sowie eine Veröffentlichung der Suchstrategie wurden eingehalten.

Mit Blick auf die Einschlusskriterien hätte man mit dem Einschluss von Abstracts und nicht-englischsprachiger Lite-

ratur möglicherweise noch mehr Studien auswerten können.

Bezüglich der Studiendaten fällt auf, dass das mittlere Follow-up mit 3,1–11,4 Jahren möglicherweise etwas kurz ist, um die erst relativ spät auftretenden sekundären Harnblasenkarzinome zu detektieren. Die Metaanalyse selbst zeigt einen deutlichen Abfall der „number needed to harm“ (NNH) im Intervall von 5–10 Jahren nach RT. Auch Keehn et al., deren Arbeit nicht Gegenstand der Metaanalyse ist, fanden den Erkrankungsgipfel für sekundäre Harnblasenkarzinome nach 10 Jahren [5]. Für zukünftige Arbeiten zu dem Thema wäre daher ein längeres Follow-up wünschenswert, um Langzeitriskiken, aber auch Überlebensdaten exakter zu erfassen. Gerade für die Patientenkohorte, in die neben den fortgeschrittenen sekundären Harnblasenkarzinomen auch alle anderen Stadien eingeschlossen wurden, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Allerdings wurden hier nur 2 Studien gepoolt und es ergab sich ein Punktschätzer mit einem relativ breiten KI (HR 1,05; 95%-KI 0,78–1,41). So liegt die Vermutung nahe, dass diese Analyse underpowered ist.

In der vorgestellten Arbeit sind keine randomisiert kontrollierten Studien enthalten, was möglicherweise eine Verzerrung der Ergebnisse bedeutet. Diese Limitation muss aber der insgesamt dünnen Evidenzlage von randomisiert kontrollierten Studien zu Radiatio vs. Prostatektomie angelastet werden.

Die Autoren kritisieren selbst, dass in den meisten von ihnen untersuchten Studien keine Adjustierung für Risikofaktoren für Blasenkrebs wie Raucherstatus durchgeführt wurde. Sollten sich unter den RT-Patienten mehr Raucher befinden, als unter den Patienten mit RP, könnte ein Bias induziert worden sein [6]. Allerdings untersucht dies eine Studie von Monda et al. und kommt zu dem Schluss, dass Rauchen (gemessen am Surrogatparameter der Lungenkrebsfälle) nicht für das erhöhte Risiko für sekundäre Harnblasenkarzinome unter den RT-Patienten verantwortlich ist [7]. Korrespondierend zeigten auch Shiohara et al., dass Rauchen ein signifikanter prädiktiver Faktor für sekundäre Harnblasenkarzinome in einer Patientenkohorte mit Teletherapie („external beam radia-

tion therapy“, EBRT) war, nicht aber in der Kohorte mit RP [8].

Umgekehrt wie beim Risikofaktor Rauchen verhält es sich mit der als protektiv gewerteten Androgendeprivationstherapie (ADT). In die vorgestellte Metaanalyse wurden auch Studien mit einer RT und begleitender ADT eingeschlossen. Die ADT verringert aber wahrscheinlich das Risiko für Blasenkrebs und stellt somit ebenfalls eine mögliche Biasquelle dar, die in der vorgestellten Arbeit nicht weiter untersucht wurde [9, 10].

Ob es für Subgruppen der verfügbaren strahlentherapeutischen Verfahren wie die EBRT mit z.B. 2D- oder 3D-konformaler RT oder intensitätsmodulierter RT und die Brachytherapie (BT mit z.B. „low-dose-rate BT“, „high-dose-rate BT“) Unterschiede gibt, konnte bei geringen Fallzahlen nicht weiter untersucht werden. Auch eine genauere Betrachtung der applizierten Strahlendosis und deren Korrelation mit dem Risiko für sekundäre Harnblasenkarzinome wäre von Interesse.

Die Daten der ersten in die analysierten Studien eingeschlossenen Patienten reichen zurück ins Jahr 1973. Vier Studien präsentieren ausschließlich Daten von vor dem Jahr 2000. Da sich in Bezug auf die RT seither maßgebliche Verbesserungen ergeben haben, wäre eine Sensitivitätsanalyse für das Publikationsjahr angebracht gewesen.

Nicht in der Metaanalyse enthalten ist eine Unterscheidung histologischer Subtypen von Harnblasenkarzinomen und entsprechende Subgruppenanalysen z.B. für Plattenepithelkarzinome. Vergleiche von Inzidenz und Prognose in Patientengruppen mit primärem und sekundärem Harnblasenkarzinom könnten Gegenstand von Folgeprojekten sein.

Das Biasrisiko der ausgewerteten Studien schätzen die Autoren insgesamt als moderat ein.

Aus den Ergebnissen der Metaanalyse lässt sich schlussfolgern, dass die Inzidenz von sekundären Harnblasenkarzinomen niedrig ist und die Radiatio beim PCa weiterhin ein wichtiger Therapiepfiler bleibt. Dennoch sollten die Patienten über dieses Risiko explizit aufgeklärt werden, um die individuelle Symptomatik für Blasenkrebs wie eine Makrohämaturie zu

kennen und zeitnah eine Abklärung zu suchen.

Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen, dass die Kombination von BT und stereotaktischer Bestrahlung (SBRT) im Vergleich zu BT oder SBRT allein wohl das Langzeitrisiko für sekundäre Harnblasenkarzinome noch weiter erhöht. Daher sollte, laut der Autoren der Metaanalyse, die Kombination von BT+SBRT nur Patienten angeboten werden, die wahrscheinlich von einer Krankheitskontrolle und/oder verbesserten Überlebenschancen profitieren und das sind insbesondere Patienten mit einem ungünstigen Mittel- oder Hochrisiko-PCa.

Vor allem aber sollten die Behandler sensibel für eine Blasenkrebsymptomatik sein und bei entsprechender Symptomatik rasch eine Diagnostik einleiten, u.a. vor dem Hintergrund, dass laut der vorgestellten Metaanalyse sekundäre Harnblasenkarzinome aggressiver sind als primäre Tumoren und möglicherweise mit einem schlechteren Patientenüberleben einhergehen. Auch sei bedacht, dass eine RC nach RT besondere operative Schwierigkeiten wie Adhäsionen und Gewebefibrosierung bergen kann.

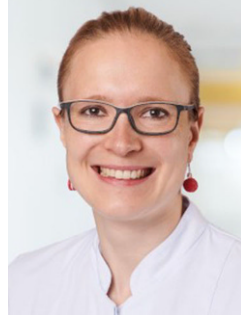
Internationale Fachgesellschaften wie die American Urological Association (AUA) bzw. die European Association of Urology (EAU) oder auch die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) empfehlen bislang keine spezielle Früherkennung für sekundäre Harnblasenkarzinome bei Patienten nach RT eines PCa. Angesichts des aufgezeigten Risikos wäre es jedoch sinnvoll, eine regelmäßige Urinanalyse auf Hämaturie und gegebenenfalls eine Zystoskopie in die Nachsorge aufzunehmen, insbesondere für Patienten ab dem 5. Jahr nach RT.

Neben der ärztlichen Sensibilisierung für sekundäre Harnblasenkarzinome ist eine umfassende Patientenaufklärung essenziell: Patienten sollten über das potenzielle Risiko für sekundäre Harnblasenkarzinome aufgeklärt werden, um bei Symptomen wie Makrohämaturie oder Dysurie frühzeitig zu reagieren. Des Weiteren scheint es ratsam, Patienten auf modifizierbare Risikofaktoren wie z.B. Rauchen hinzuweisen.

Die Metaanalyse ist zudem ein Appell an die strahlentherapeutische Forschung, die Modalität weiter zu verbessern, um eine gute Dosisaussparung des Urothels zu

erreichen. Auch innovative therapeutische Ansätze wie Protonentherapie oder die adaptive RT könnten künftig zur Reduktion des Risikos für sekundäre Harnblasenkarzinome beitragen.

Korrespondenzadresse



Annemarie Uhlig

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie

Martin-Buber-Straße 10, 14163 Berlin, Deutschland

annemarie.uhlig@med.uni-goettingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Uhlig gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. - (2023) Krebs in Deutschland für 2019/2020. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin
2. Böhmer D, Wirth M, Miller K, Budach V, Heidenreich A, Wiegel T (2016) Radiotherapy and Hormone Treatment in Prostate Cancer. Dtsch Arztebl Int 113(14):235–241
3. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS (2008) Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. J Urol 180(5):2005–2009 (discussion 9–10)
4. Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, Bray F, Jemal A (2020) Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol 77(1):38–52
5. Keehn A, Ludmir E, Taylor J, Rabbani F (2017) Incidence of bladder cancer after radiation for prostate cancer as a function of time and radiation modality. World J Urol 35(5):713–720
6. Teoh JY-C, Huang J, Ko WY-K, Lok V, Choi P, Ng C-F et al (2020) Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. Eur Urol 78(6):893–906

1. Yajima S, Hirose K, Masuda H Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2025 Mar 3;8(3):e250250.

Fazit: In this systematic review and meta-analysis, enfortumab vedotin plus pembrolizumab showed high response rates in first-line settings, while enfortumab vedotin monotherapy was associated with clinical benefit in later lines of therapy. These findings underscore the importance of personalized treatment approaches, and future research is warranted to refine enfortumab vedotin-based therapies for metastatic urothelial carcinoma management.

■ **Schwerpunkt:** Oncology - Genitourinary

■ **Relevanz für die Praxis:** ■■■■■■□

■ **Ist das neu?:** ■■■■■■□□

2. Kishan AU, Sun Y, Tree AC, et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer (HYDRA): an individual patient data meta-analysis of randomised trials in the MARCAP consortium. Lancet Oncol. 2025 Mar 17:S1470-2045(25)00034-8.

Fazit: Isodose moderately hypofractionated radiotherapy (MHFRT) and dose-escalated MHFRT both have similar efficacy compared with conventionally-fractionated radiotherapy, but dose-escalated MHFRT is associated with higher physician-scored and patient-reported bowel toxicity. Isodose regimens, eg, 60 Gy in 20 fractions, should be the standard MHFRT regimen for localised prostate cancer.

■ **Schwerpunkt:** Oncology - Genitourinary

■ **Relevanz für die Praxis:** ■■■■■■□

■ **Ist das neu?:** ■■■■■■□□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

7. Monda S, Pratsinis M, Lui H, Noel O, Chandrasekar T, Evans CP et al (2024) Secondary Bladder Cancer After Prostate Cancer Treatment: An Age-matched Comparison Between Radiation and Surgery. *Eur Urol Focus* 10(3):448–453
8. Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Inokuchi J, Tatsugami K, Ohga S et al (2016) Smoking effect on secondary bladder cancer after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 46(10):952–957
9. Kim A, Kim MS, Ahn J-H, Choi WS, Park HK, Kim HG et al (2020) Clinical significance of 5- α reductase inhibitor and androgen deprivation therapy in bladder cancer incidence, recurrence, and survival: a meta-analysis and systemic review. *Aging Male* 23(5):971–978
10. Bárcena PGQ, Aprikian AG, Dragomir A (2024) Secondary bladder and colorectal cancer after treatments for prostate cancer: A population based study. *Cancer Med* 13(3):e6922

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.