



Behandling og opfølgning af T4b og metastatisk blærekræft

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

6. juni 2024 (DaBlaCa)

Administrativ godkendelse

4. september 2024 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 25. oktober 2024

INDEKSERING

DaBlaCa, Blærekræft, Metastatisk
sygdom, T4b, Onkologisk behandling,
Kemoterapi, Strålebehandling

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse.....	1
Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. anbefalinger (Quick guide).....	3
Systemisk onkologisk behandling.....	3
Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling.....	3
Småcellet blærecancer.....	5
Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling.....	5
Palliativ strålebehandling.....	6
Figur: Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling.....	7
2. Introduktion.....	8
3. Grundlag.....	9
Systemisk onkologisk behandling.....	9
Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling.....	11
Småcellet blærecancer.....	19
Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling.....	20
Palliativ strålebehandling.....	21
5. Metode.....	27
7. Bilag.....	31
8. Om denne kliniske retningslinje.....	32

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.3

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen. Der er foretaget mindre sproglige rettelser uden betydning for slevne anbefalingen. Større rettelser fremgår af nedstående ændringslog. Der er ligeledes foretaget ændringer af versionsnr. og opdateringsdato.

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
T4b tumorer og patienter med metastaser:	Afsnittet udgår da anbefalingerne indgår som en naturlig del af restens af retningslinjens anbefalinger. (Tidl. anbefaling 2 indgår nu som anbefaling 3)
Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling:	Ændret så sammenhængen med teksten i anbefalingerne sikres.
Anbefalinger:	Det er tilføjet at patienter med komplet respons, som ikke er cystektomeret, og som følges med cystoskopi hver 4. mdr i 2 år og herefter årligt, kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed. Dette da evidensen for at fortsætte de årlige kontroller ved recidivfrihed efter 5 år ikke er tilstede (se litteraturgennemgang og rationale herfor i retningslinjen om Ta tumorer og CIS)
Palliativ strålebehandling:	Afsnittet er flyttet ned som de nederste anbefalinger da dette giver mere kronologisk mening.
<u>Generelt:</u>	Ordlyden af anbefalingerne har gennemgået en omfattende opdatering efter ny litteraturgennemgang på området, dette dog uden større ændringer i betydningen (fraset det fremhævede ovenfor)

1. Anbefalinger (Quick guide)

Systemisk onkologisk behandling

1. Systemisk onkologisk behandling bør tilbydes til primært lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom, ved recidiv efter tidligere cystektomi eller inoperabelt recidiv efter strålebehandling (A)
2. Systemisk onkologisk behandling bør ikke tilbydes ved: (D)
 - Betydeligt nedsat performance status (PS 3-4)
 - Anden alvorlig påvirkning af patientens tilstand eller betydelig komorbiditet, hvor behandling ikke skønnes mulig
3. Patienter uden organmetastaser på diagnosetidspunktet (lokalavanceret inoperabel), som efter onkologisk behandling har billeddiagnostisk komplet respons, kan evt. tilbydes konsoliderende lokal behandling (cystektomi eller strålebehandling) (D)

Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling

Første linje behandling

4. Der anbefales kombinationskemoterapi frem for enkeltstofbehandling (A)
5. Der anbefales sekventiel behandling med kombinationskemoterapi efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med immunterapi (A)
6. Kombinationsbehandling med kemoterapi og immunterapi anbefales ikke (A)
7. Ved valg af første linje behandling skelnes mellem Cisplatin-egne og Cisplatin-uegne patienter (B)
Cisplatin-egnet defineres som performance status (PS) 0-1, GFR ≥ 50 ml/min, ingen signifikant hjertesygdom (NYHA ≤ 2), neuropati eller betydende høretab (≤ 2 grad).

- Cisplatin-egnede patienter:
 - Gemcitabin og Cisplatin (GC) anbefales.
- Cisplatin-uegnede patienter med GFR > 30 ml/min:
 - Kombinationsbehandling med Gemcitabin og Carboplatin (CaG) anbefales.
- Patienter uegnede til kombinationskemoterapi:
 - Hvis patienten i øvrigt vurderes egnet til behandling kan PD-1/PD-L1 targeteret immunterapi tilbydes ved:
 - PD-L1 positiv (grænseværdi afhænger af assay)
 - Ingen kontraindikationer for immunterapi
- Til patienter med GFR < 30 ml/min findes ingen etablerede systemiske behandlingstilbud.

Vedligeholdelsesbehandling efter kombinationskemoterapi:

8. Behandling med Avelumab skal tilbydes efter første linje platin-baseret kemoterapi med godt behandlingsrespons (stabil sygdom eller regression) såfremt:
(A)
 - PS 0-1
 - Ikke tidligere behandling med immunterapi
 - Ingen kontraindikationer for immunterapi
9. Behandlingen bør opstartes indenfor 10 uger efter afsluttet kemoterapi (A)
10. Behandling fortsætter til progression, uacceptabel toksicitet eller op til 2 år.
Behandling ud over 2 år kan vurderes på individuel basis (D)

Anden linje behandling

11. Patienter i PS 0-1, der er egnet til immunterapi og som ikke tidligere har modtaget immunterapi, kan tilbydes dette (A)

12. Patienter med recidiv/progression efter første linje kemoterapi med GC uden væsentlig toksicitet og med mindst 6 måneders progressionsfrit interval kan overvejes reinduktion med GC, såfremt de fortsat er Cisplatin-egnede (D)
13. Patienter i PS 0-1, der ikke er egnede til immunterapi eller tidligere har modtaget immunterapi, kan tilbydes Vinflunin (A)

Tredje linje behandling

14. Såfremt der foreligger protokolleret behandlingstilbud, bør dette overvejes (D)
15. Til patienter, der progredierer efter immunterapi, kan tilbydes Vinflunin (C)

Småcellet blærecancer

16. Patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom tilbydes 6 serier Etoposid + Carboplatin/Cisplatin (D)
17. Ved progression < 3 måneder efter første linje behandling kan anden-linje Topotecan eventuelt tilbydes. Ved progression eller recidiv > 3 måneder tilbydes reinduktion med Etoposid + Carboplatin/Cisplatin (D)
18. Immunterapi anbefales ikke (D)

Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling

19. Undersøgelser hos patienter efter behandling for metastatisk sygdom afhænger af sygdomsstatus og almentilstand (D)
 - Patienter i PS >2 skal ikke følges med kontroller, men tilbydes pallierende og understøttende foranstaltninger.
 -

- Patienter, der vurderes egnet til behandling ved sygdomsprogression, bør følges med CT-scanning af thorax og abdomen hver 3.- 4. måned i 2 år, herefter hver 6. måned i yderligere 3 år.

20. Patienter med systemisk komplet respons, som ikke er cystektomeret, kan følges med cystoskopi hver 4. mdr i 2 år. Herefter årlig kontrol indtil 5 års recidivfrihed (D)

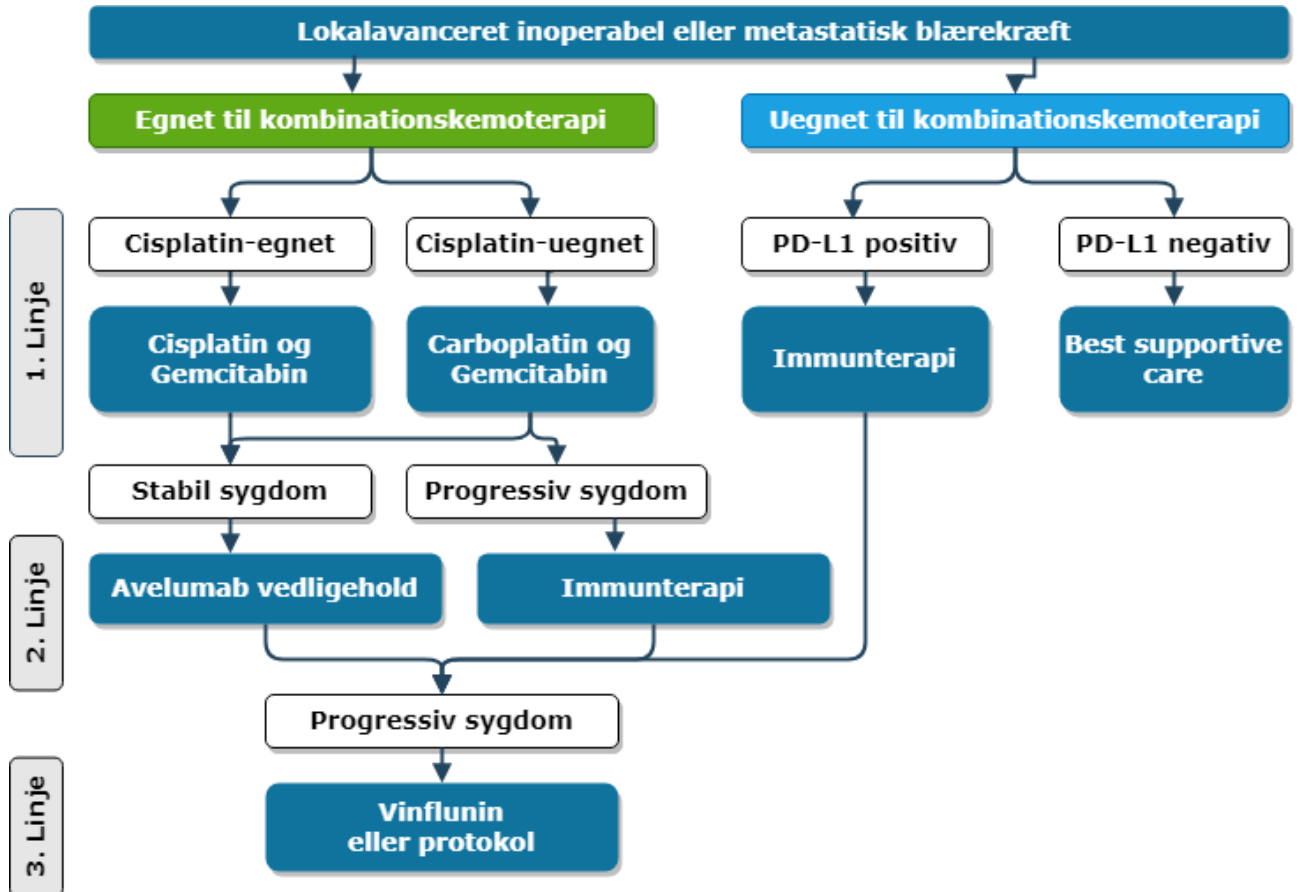
Palliativ strålebehandling

21. Kan tilbydes ved: (D)

- Vedvarende hæmaturi uden anden oplagt blødningsårsag (seponering af antikoagulerende eller trombocythæmmende behandling kan overvejes)
- Smertegivende blæretumor
- Smertegivende knogle- eller bløddelsmetastaser
- Medullært tværsnitssyndrom
- CNS metastaser

Figur: Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling

Behandlingsalgoritme er som følger:



2. Introduktion

Der diagnosticeres omkring 2200 nye tilfælde af blæretumorer om året i Danmark, og heraf påvises 75% hos mænd (1). Sygdommen optræder hos begge køn hyppigst mellem 50 og 80 år med toppunkt omkring 70 år.

For Patienter med primær lokalavanceret inoperabel blærekræft (T4b-tumorer, N2-N3), metastatisk (M+) blærekræft, recidiv efter tidligere cystektomi, eller inoperabelt recidiv efter strålebehandling er det primære behandlingstilbud systemisk onkologisk behandling.

Der foreligger ikke valide opgørelser over andelen af patienter med fremskreden eller metastatisk blærekræft, men formentlig er populationen ca. 130-140 patienter om året (2).

Denne retningslinje for behandling og opfølgning omfatter udelukkende lokalavanceret inoperabel blærekræft eller metastatisk blærekræft. (Udredning og diagnose, Ta og CIS, T1 tumorer samt lokaliseret muskelinvasiv blærekræft har særskilte retningslinjer - se [her](#))

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Det specifikke formål med denne retningslinje er at vurdere nyeste anbefalinger vedr. onkologisk behandling og opfølgning af inkurabel blærekræft.

Patientgruppe

Diagnosekode i Landspatientregistret: ICD-10 koder:

- DC679: Kræft i urinblæren

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Herunder specielt læger på urologiske og onkologiske hospitalsafdelinger samt læger i de cystektomerende centre.

3. Grundlag

Systemisk onkologisk behandling

- 1. Systemisk onkologisk behandling bør tilbydes til primært lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom, ved recidiv efter tidligere cystektomi eller inoperabelt recidiv efter strålebehandling (A)**
- 2. Systemisk onkologisk behandling bør ikke tilbydes ved: (D)**
 - **Betydeligt nedsat performance status (PS 3-4)**
 - **Anden alvorlig påvirkning af patientens tilstand eller betydelig komorbiditet, hvor behandling ikke skønnes mulig**
- 3. Patienter uden organmetastaser på diagnosetidspunktet (lokalavanceret inoperabel), som efter onkologisk behandling har billeddiagnostisk komplet respons, kan evt. tilbydes konsoliderende lokal behandling (cystektomi eller strålebehandling) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Et større retrospektivt kohortestudie med data fra 29 centre blev publiceret i 2018 (3) [2c]. Studiets formål var at belyse samlet overlevelse (OS) ud fra typen af kemoterapi som patienterne havde modtaget. I alt indgik data fra 1794 patienter med avanceret blærekræft (T4bN0M0, TxN + M0 og TxNxM+). Den mediane follow-up tid var 29,1 måned. 1333 patienter (74%) modtog første linje kemoterapi. Dette var associeret med længere OS: (hazard ratio (HR): 1,91 (95% CI; 1,67–2,20). De forskellige typer af første linje behandling var: Cisplatin-baseret 669 (50%), Carboplatin-baseret 399 (30%) og andre 265 (20%). Cisplatin viste sig at være en uafhængig favorabel faktor for OS (HR: 1,54 (95% CI; 1,35 –1,77)). Denne fordel var uafhængig af patient karakteristika ved baseline og comorbiditet, men var associeret med 'egnethed til Cisplatin'. Patienter der var egnede til Cisplatin, og modtog denne behandling, levede længere end dem som ikke var (HR: 1,74 (95% CI; 1,36 –2,21)). En sådan fordel blev ikke observeret blandt 'ikke egnede' patienter. En fjerdedel af de patienter, som opfyldte kriterierne for egnethed til Cisplatin, havde ikke modtaget Cisplatin. Den generelle OS for 'ikke Cisplatin-egnede' patienter var dårlig uafhængigt af det kemoterapeutikum der blev benyttet. Dog var OS samlet set længere hos patienter, som modtog første linje kemoterapi behandling i forhold til de patienter som ikke gjorde.

I studiet konkluderes, at Cisplatinholdig kemoterapi sikrer en bedre overlevelse end ikke-Cisplatinholdige kombinationsbehandlinger. Studiet er gennemført i en tid hvor immunterapi med check-point inhibitorer ikke var tilgængelig.

Et andet retrospektivt databasestudie (4) [2c] inkluderede 1739 blærekræftpatienter med klinisk påviselig, regional lymfeknudeinvolvering (TxN1-3M0), hvoraf 2/3 var cystektomerede (og af disse modtog 62% perioperativ kemoterapi) og den sidste 1/3 udelukkende behandlet med kemoterapi. Studiet viste 5 års overlevelse (OS) på 14% for kemoterapi alene, 19% for operation alene og 31% og 26% for henholdsvis præoperativ og postoperativ kemoterapi i forbindelse med cystektomi. Der påvistes en signifikant forbedring i overlevelsen med perioperativ kemoterapi (HR: 0,8), men på grund af studiets retrospektive karakter kan man ikke på basis af dette fastslå forskelle i effektivitet af de forskellige anvendte strategier. Studiet dokumenterer dog at langtidsoverlevelse kan opnås hos en signifikant andel af disse patienter og underbygger formodningen om at kombinationen af kemoterapi og radikal kirurgi er mere effektiv end de enkelte modaliteter hver for sig for patienter med regional lymfeknudeinvolvering.

Der foreligger ingen direkte litteratur på anbefaling nr. 2 ang. kontraindikationer for systemisk onkologisk behandling. Anbefalingen baserer sig på klinisk onkologisk erfaring generelt fra behandlingen af metastatisk kræftsygdom og international konsensus.

Der foreligger udelukkende et mindre, retrospektivt studie (5) [2c], som belyser effekten af radikal cystektomi hos patienter med lokalavanceret blærekræft (klinisk T4b). Studiet, som analyserer forløbet for 21 patienter fra en enkelt institution, behandlet over en 16 års periode, med anvendelse af enten præoperativ – eller postoperativ, Cisplatinbaseret kemoterapi, finder en sygdomsspecifik 5-års overlevelse (DSS) på 60 % og påviser dermed at man i selekterede tilfælde kan opnå overlevelsesresultater som er sammenlignelige med overlevelsen blandt uselekterede patienter med lavere sygdomsstadier. Der foreligger ikke randomiserede eller sammenlignende studier i denne patientpopulation.

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger således kun sparsom evidens for gevinsten ved konsoliderende cystektomi eller radikal strålebehandling efter systemisk onkologisk behandling. Der opnås dog, som det fremgår ovenfor, langtidsoverlevelse i enkelte tilfælde, både med og uden konsoliderende behandling (4, 5). Da såvel kirurgi som strålebehandling kan være forbundet med betydelige senfølger, vil patientpræferencer være centrale i beslutningen om behandlingsvalg i en situation med billeddiagnostisk komplet respons på den onkologiske behandling. Der foreligger ingen evidens vedrørende generelle patientpræferencer og baggrunden herfor, hvorfor behandlingsvalget må være individuelt.

Rationale

Der foreligger ikke evidens bag anbefalingerne i form af randomiserede eller klinisk kontrollerede forsøg. Anbefalingerne baserer sig derfor på konsensus underbygget af retrospektive databasestudier(3-5). Patienter med T4b tumorer bør ikke tilbydes cystektomi uden forudgående onkologisk behandling, med mindre det foretages af palliative årsager. Patienter med præoperativt påviste lymfeknudemetastaser eller organmetastaser bør heller ikke tilbydes cystektomi primært. Erkendes udbredte lymfeknudemetastaser først per-operativt, bør indgrebet afbrydes og patienten tilbydes onkologisk behandling med henblik på muligheden for downstaging og eventuel efterfølgende salvage cystektomi.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser til ovenstående anbefalinger.

Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling

Første linje behandling

4. Der anbefales kombinationskemoterapi frem for enkeltstofbehandling (A)
5. Der anbefales sekventiel behandling med kombinationskemoterapi efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med immunterapi (A)
6. Kombinationsbehandling med kemoterapi og immunterapi anbefales ikke (A)
7. Ved valg af første linje behandling skelnes mellem Cisplatin-egne og Cisplatin-uegne patienter (B).

Cisplatin-egnet defineres som performance status (PS) 0-1, GFR ≥ 50 ml/min, ingen signifikant hjertesygdom (NYHA ≤ 2), neuropati eller betydende høretab (≤ 2 grad).

- Cisplatin-egne patienter:
 - Gemcitabin og Cisplatin (GC) anbefales.
- Cisplatin-uegne patienter med GFR > 30 ml/min:
 - Kombinationsbehandling med Gemcitabin og Carboplatin (CaG) anbefales.
- Patienter uegne til kombinationskemoterapi:
 - Hvis patienten i øvrigt vurderes egnet til behandling kan PD-1/PD-L1 targeteret immunterapi tilbydes ved:
 - PD-L1 positiv (grænseværdi afhænger af assay)
 - Ingen kontraindikationer for immunterapi
- Til patienter med GFR < 30 ml/min findes ingen etablerede systemiske behandlingstilbud.

Vedligeholdelsesbehandling efter kombinationskemoterapi:

8. **Behandling med Avelumab skal tilbydes efter første linje platin-baseret kemoterapi med godt behandlingsrespons (stabil sygdom eller regression) såfremt:**
(A)
 - PS 0-1
 - Ikke tidligere behandling med immunterapi
 - Ingen kontraindikationer for immunterapi
9. **Behandlingen bør opstartes indenfor 10 uger efter afsluttet kemoterapi (A)**
10. **Behandling fortsætter til progression, uacceptabel toksicitet eller op til 2 år. Behandling ud over 2 år kan vurderes på individuel basis. (D)**

Anden linje behandling

11. **Patienter i PS 0-1, der er egnet til immunterapi og som ikke tidligere har modtaget immunterapi, kan tilbydes dette (A)**
12. **Patienter med recidiv/progression efter første linje kemoterapi med GC uden væsentlig toksicitet og med mindst 6 måneders progressionsfrit interval kan overvejes reinduktion med GC, såfremt de fortsat er Cisplatin-egnede (D)**
13. **Patienter i PS 0-1, der ikke er egnede til immunterapi eller tidligere har modtaget immunterapi, kan tilbydes Vinflunin (A)**

Tredje linje behandling

14. **Såfremt der foreligger protokolleret behandlingstilbud, bør dette overvejes (D)**
15. **Til patienter, der progredierer efter immunterapi, kan tilbydes Vinflunin (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Første linje behandling

Der skelnes mellem Cisplatin-egnede og Cisplatin-uegnede patienter. Dette baseres hovedsageligt på en tidligere EORTC definition(6) og senere opdaterede Galsky kriterier (7), som definerer "Cisplatin unfit" ud fra et

eller flere af følgende kriterier: PS 2, creatinin-clearance (målt eller beregnet) <60ml/min, CTCAE grad ≥ 2 neuropati, CTCAE grad ≥ 2 høretab, NYHA III-IV hjerteinsufficiens.

Praksis i Danmark er, at ved nedsat creatinin-clearance 50-60 ml/min, kan der benyttes "split course" Cisplatin, fordelt på 35mg/m² dag 1 og 2 i hver 3-uges cyklus. Dette princip er dog ikke undersøgt i prospektive undersøgelser (8, 9).

Cisplatin-egne patienter:

Et prospektivt, randomiseret studie af 269 patienter med metastatisk urotelialt karcinom påviste forbedret progressionsfri overlevelse (10,0 vs. 4,3 måneder) såvel som samlet median overlevelse (12,5 vs. 8,2) ved anvendelse af Cisplatinbaseret kombinationskemoterapi (MVAC) frem for Cisplatin som enkeltstof (10) [1b]. Den objektive responsrate var samtidig væsentlig forøget (39% vs. 12%, $p < 0,0001$).

Et senere randomiseret prospektivt studie har sammenlignet effekten af MVAC med kombinationen af Cisplatin og gemcitabin (GC) i en tilsvarende population på 405 patienter (11) [1b]. Der kunne i dette studie (og i en senere opdatering med længere follow-up (12)) ikke påvises forskelle i effektivitet på de to regimer målt på respons eller overlevelse, men en signifikant lavere forekomst af alvorlig toksicitet ved GC.

En Cochrane metaanalyse har analyseret alle foreliggende randomiserede studier af kombinationskemoterapi indeholdende gemcitabin til uroteliale karcinomer, og konkluderer i overensstemmelse med ovenstående, at GC kombinationen sammenlignet med MVAC er førstevalgs behandling på basis af lavere toksicitet (13) [1a]. Responsrater ved GC i nyere randomiserede studier, hvor GC var standard-armen, er angivet mellem 43,1%-48,7%. Generel overlevelse er angivet mellem 14,3-18,9 måneder (14, 15).

Cisplatin-uegne patienter:

Der foreligger ikke for Cisplatin-uegne patienter randomiserede prospektive studier, som kvantiterer gevinsten ved kemoterapi overfor understøttende behandling ("best supportive care"). Der er lavet et enkelt prospektiv, randomiseret, multicenter undersøgelse inkluderende 238 patienter (16) [1b]. Studiet sammenligner to kombinationsregimer baseret på Carboplatin og kombineret med henholdsvis gemcitabin (Carbo/Gem) og metotrexate + vinblastin (M-CAVI). Inklusionskriterium var GFR mellem 30-60. Studiet påviste ingen signifikant forskel i effektivitet mellem de to regimer, men en lavere frekvens af alvorlige bivirkninger med Carbo/Gem.

Patienter uegne til kombinationskemoterapi:

Effekten af immunterapi med PD-1 / PD-L1 rettede monoklonale antistoffer (pembrolizumab og atezolizumab) som første linje behandling til Cisplatin-uegne patienter er dokumenteret i 2 ikke randomiserede fase II studier (17, 18).

Atezolizumab-studiet (IMvigor210) inkluderede 123 patienter og påviste en objektiv responsrate (RR) på 23%, hvoraf 9% var komplette (17) [2b]. Den mediane progressionsfrie overlevelse var 2,7 måneder og den mediane, samlede overlevelse (OS) var på 15,9 måneder. Den mediane varighed af respons var ikke nået på opgørelsestidspunktet, som var med en median follow-up på 17,2 måneder. Respons på behandlingen sås inden for alle grader af ekspresion af biomarkøren PD-L1, men med flere respondere blandt patienter med højt biomarkør-udtryk.

Keynote-052 studiet undersøgte effekten af pembrolizumab på 374 patienter og fandt en RR på 24%, hvoraf 83% var "ongoing" på tidspunktet for opgørelsen med 5 måneders median follow-up (18) [2b]. Også i dette

studie sås respons inden for alle grader af biomarkør-ekspression men med højere RR blandt patienter med tumorer med høj ekspression.

I begge studier sås behandlingsrespons ikke at afhænge af kliniske faktorer som alder eller nyrefunktion. Baseret på 2 første linje-studier af kemo-immunterapi (se dette afsnit nedenfor), hvor hhv. Pembrolizumab og Atezolizumab monoterapi indgik som standardarm, blev data vurderet ved de europæiske myndigheder (EMA) og effekten ved PD-L1 negative patienter blev vurderet inferiøre sammenlignet med kemoterapi og kemo-immunterapi (14, 15). Dermed er Pembrolizumab og Atezolizumab som monoterapi begrænset til brug ved PD-L1 positive patienter (hhv. CPS \geq 10% og ICs \geq 5%).

Kemo-immunterapi

Tre fase-3, randomiserede studier af immunterapi i kombination med standardkemoterapi er publicerede (14, 15, 19).

IMVIGOR-130 undersøgte Atezolizumab i kombination med platin-baseret (Carboplatin eller Cisplatin) kemoterapi versus monoterapi Atezolizumab eller standard platin-baseret kemoterapi. 1213 patienter blev randomiseret 1:1:1. Median PFS var 8,2 måneder i den eksperimentielle arm versus 6,3 måneder for standard kemoterapi (P=0,007). Tilsvarende var median overlevelse 16,0 måneder versus 13,4 måneder (P=0,027). Grundet hierarkiske analysemetode, var der dog ikke tale om en statistisk signifikant forlænget overlevelse. KEYNOTE 361 undersøgte Pembrolizumab i kombination med platin-baseret (Carboplatin eller Cisplatin) kemoterapi versus monoterapi Pembrolizumab eller standard platin-baseret kemoterapi. 1010 patienter blev randomiseret 1:1:1. Median PFS var 8,3 måneder i den eksperimentielle arm versus 7,1 måneder for standard kemoterapi (P=0,0033). Tilsvarende var median overlevelse 17,0 måneder versus 14,3 måneder (P=0,04). Ligeledes grundet hierarkiske analysemetode, blev der ikke påvist hverken en statistisk signifikant forlænget PFS eller samlet overlevelse.

CHECKMATE-901 var et studie af Nivolumab i kombination med Cisplatin/gemcitabin (GC) versus standard GC. Efter afsluttet 6 serier GC og Nivolumab hver 3. uge, overgik patienterne til vedligeholdelsesbehandling med Nivolumab 480mg hver 4. uge i op til 2 år. Ca. 12% af patienterne i standard GC, modtog vedligeholdelsesbehandling med immunterapi (overvejende Avelumab).

608 patienter blev randomiseret 1:1. Der blev påvist signifikant forlænget median PFS og samlet overlevelse i den eksperimentielle arm (hhv. 7,9 vs 7,6 måneder, P=0,001 og 21,7 vs 18,9 måneder, P=0,02). Den objektive responsrate var 57,6% vs 43,1%.

Et fase-1B/2 studie har undersøgt Pembrolizumab i kombination med Enfortumab Vedotin (antistoflægemiddel-konjugat) som første linje behandling(20) til Cisplatin-uegnede patienter. Den objektive response rate var 73,3%, herunder 15,6% komplet respons. Median samlet overlevelse 26,1 måneder. Der er dog tale om et lille, ikke-randomiseret studie. Data fra et større fase-3 randomiseret studie (EV-302) afventes.

Vedligeholdelsesbehandling efter platin-baseret kemoterapi

Der foreligger et enkelt studie, Javelin Bladder 100 (JB100) (21, 22) [1b], hvor effekten af vedligeholdelsesbehandling med immunterapi efter platinbaseret kombinationskemoterapi i form af PD-L1 hæmmeren Avelumab er undersøgt.

JB100 var et randomiseret, ublindt fase 3 studie, der inkluderede 700 patienter i PS 0-1 med inoperabel lokalavanceret eller metastatisk urothelial kræft (ca. 70% blære, 30% øvre urinveje). Inklusionskriterium var at

patienterne som minimum opnåede stabil sygdom (SD) og ikke var progredieret efter behandling med op til 4-6 serier første linje platinholdig kombinationskemoterapi (Cisplatin eller Carboplatin).

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten Avelumab eller understøttende behandling (BSC) og opstartede Avelumab 4-10 uger efter afsluttet kemoterapi.

Den mediane OS i hele populationen var 22,1 (95%CI: [19,0; 26,1]) måneder for avelumab vs. 14,6 (95%CI [12,8; 17,8]) måneder for BSC svarende til en forskel på 7,5 måneder.

Ved 12 måneder var 71,9 % i live i avelumab armen vs. 57,7% for BSC.

PFS var ligeledes forlænget for avelumab armen med en median PFS på 3,7 (95%CI:[3,5;5,5]) måneder vs 2,0 måneder (95% CI: [1,9;2,7]) for BSC.

Data (figur 2A i artiklen) tyder på at en "hale" af patienter vil være uden progression på længere sigt, anslået ca. 20% i avelumab armen vs ca. 10% i BSC armen.

Der foreligger data opdelt på PD-L1 status (over/under 25% positive immunceller intratumoralt eller positive tumorceller; Ventana SP263). OS i den PD-L1 positive population var højere ved 12 måneder i forhold til BSC (79% vs 61%) sammenlignet med den PD-L1 negative population (62% vs 55%).

Anden linje behandling

Værdien af reinduktion med Cisplatinbaseret kombinations-kemoterapi, ved fravær af senbivirkninger og et langt (mere end 6 måneder) progressionsfrit interval, baserer sig på klinisk erfaring uden foreliggende evidensbasis i litteraturen. Anbefalingen har dog karakter af en international konsensus.

Effekten af PD-1 / PD-L1 rettet immunterapi som anden linje behandling er undersøgt i en randomiseret fase III undersøgelse samt flere single-arm fase II undersøgelser. Det er dog kun Pembrolizumab, Nivolumab og Atezolizumab der er godkendt til anden linje behandling i Danmark, i det Durvalumab ikke har været igennem en godkendelsesproces (23-27) [1b].

Overlevelsesgevinsten ved behandling med pembrolizumab efter svigt af Cisplatinbaseret behandling i forhold til kemoterapi (Vinflunin, paclitaxel eller docetaxel) er undersøgt på 542 patienter og var på 3 måneder (10,3 måneder vs. 7.4 måneder, $p < 0,002$)(23). Gevinsten var ikke afhængig af bio-markør ekspressionen. Studiet viste samtidig en betydelig lavere forekomst af alvorlige bivirkninger (CTCAE grad 3-5) ved immunterapien end ved kemoterapien (15% vs. 49%).

Responndata fra enkelt-arms studier foreligger desuden på nivolumab, atezolizumab og durvalumab.

Nivolumab som anden linje behandling er undersøgt på 270 patienter og viste en RR 19,6% i den samlede population med responsraten stigende med stigende biomarkørekspresion (hhv. 28,4%, 23,8% og 16,1% ved patienter med tumorer med højt, intermediært eller lavt/fraværende udtryk

Atezolizumab er undersøgt på 315 patienter og gav en RR på 15% i hele patientgruppen, også i denne undersøgelse med positiv sammenhæng mellem PD-L1 udtryk og sandsynlighed for effekt (26% vs. 18% ved højt eller lavt/fraværende udtryk) (24). Med en median observationstid på 11,7 måneder fandtes 84% af responserne fortsat at være tilstedeværende.

Durvalumab viste i undersøgelsen på 191 patienter en RR på 17,8% med 27%, 19% og 5% RR hos patienter med højt, intermediært og lavt/fraværende PD-L1 udtryk i tumorvævet (25).

Vinflunin som anden linje-behandling af uroteliale carcinomer er undersøgt i en randomiseret (2:1) undersøgelse overfor understøttende behandling ("best supportive care" (BSC)) (28) [1b]. Undersøgelsen

inkluderede 370 patienter. Analyseres resultatet af alle inkluderede patienter i studiet ("intention to treat" – populationen) viste undersøgelsen en ikke statistisk signifikant overlevelsesgevinst (6,9 måneder vs. 4,6 måneder, $p = 0.287$). Indskrænkes analysen derimod til at inkludere udelukkende de 357 patienter som faktisk opfyldte inklusionskriterierne, findes derimod en signifikant overlevelsesgevinst (6,9 vs. 4,3 måneder, $p = 0,040$). Resultatet af undersøgelsen er derfor kontroversielt, men har før til myndighedsgodkendelse af behandlingen og rutinemæssig anvendelse i en række europæiske lande. Responstrate (RR) og progressionsfri overlevelse (PFS) var dog signifikant bedre i Vinflunin-armen uanset valg af analysepopulation.

Tredje linje behandling

EV-301, et fase-3, randomiseret studie af Enfortumab Vedotin vs. standard kemoterapi (i Europa: Vinflunin) har undersøgt værdien af tredje linje behandling efter tidligere platin-baseret kemoterapi og immunterapi (29). Der blev i studiet påvist signifikant forlænget samlet overlevelse og PFS.

Opdaterede data med median opfølgningstid ca. 24 måneder(30) påviser konsistente resultater med forlænget samlet overlevelse i forhold til standard kemoterapi (12,91 vs 8,94 måneder; $P=0,00015$) og forlænget PFS (5,55 vs 3,71 måneder; $P= < 0.00001$).

Enfortumab Vedotin er godkendt af de europæiske myndigheder (EMA), men er ikke godkendt i Medicinrådet til ibrugtagen i Danmark.

Det bemærkes at effekten af Vinflunin ikke er undersøgt selvstændigt efter tidligere platin-baseret kemoterapi og immunterapi. Der foreligger dog indirekte data fra EV-301, hvor der angives inferior PFS og overordnet responstrate af Vinflunin sammenholdt med Enfortumab Vedotin (29) (supplementary).

Patientværdier og –præferencer

Behandling af såvel lokaliseret som dissemineret blærecancer er dokumenteret at have en signifikant indflydelse på patienternes livskvalitet (31). Der foreligger derimod ikke systematisk indsamlede data eller interventionsstudier som afklarer forskelle i udkomme målt på livskvalitet afhængigt af behandlingsvalg eller patientpræferencer angående disse.

Rationale

Systemisk onkologisk behandling forudsætter at patientens tilstand opfylder specifikke kriterier for behandlingen. Nedsat performance status (>2), aktiv infektion som kræver i.v. antibiotika, ustabile tromboemboliske tilstande og andre alvorlige påvirkninger af patientens tilstand kontraindicerer systemisk onkologisk behandling

Første linje behandling

Som det fremgår af ovenstående litteraturgennemgang, er kombinationskemoterapi indeholdende Cisplatin hjørnестenen i behandling af uroteliale karcinomer. Behandling med stoffet er imidlertid forbundet med en række bivirkninger som betyder, at kun patienter med tilstrækkelig god nyrefunktion, almentilstand og biologisk alder og uden en række comorbiditeter (alvorlig hjertesygdom, neuropatier, hørenedsættelse) er kandidater til behandlingen. Der skelnes således mellem Cisplatin-egnede og Cisplatin-uegnede patienter. Cisplatin-uegnede patienter udgør ca. 60% af patienterne (32).

Behandlingsstrategi ved første linje behandling

Cisplatin/gemcitabin i første linje viser højere responsrater og længere overlevelse sammenlignet med Carboplatin/gemcitabin eller immunterapi.

Data på første linje immunterapi er baseret på fase 2 studier med responsrater 23-24%, og EMA har som anført senere vurderet at effekten er lav ved PD-L1 negative patienter, hvorfor indikationen er indskrænket til PD-L1 positive patienter. Det bemærkes dog, at immunterapi sammenlignet med kemoterapi kan være mere veltolereret og at patienter med respons i nogle tilfælde kan have længerevarende respons.

Kemo-immunterapi viser blandede resultater med to principielt negative fase 3 studier og et studie der påviser forlænget PFS og samlet overlevelse. Kombinationerne er ikke på nuværende tidspunkt godkendt i Medicinrådet.

Data på monoterapi immunterapi som første linje behandling, herunder immunterapi monoterapi i komparator armene i

Rresponsrater for første linje behandling med platin-baseret kombinationskemoterapi (Cisplatin eller Carboplatin) i nyere studier er væsentlig højere sammenlignet med responsrater for monoterapi immunterapi, herunder også komparator arme i kemo-immunterapi studier. Vedligeholdelsesbehandling med Avelumab har påvist en betydelig overlevelsesegevinst ved patienter med stabil sygdom eller regression efter afsluttet kombinationskemoterapi. Samlet set anbefales en behandlingsstrategi med først kombinationskemoterapi og efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med Avelumab.

Cisplatin-egnede patienter:

Kombinationsbehandling med gemcitabin + Cisplatin (GC) har vist sig at være ligeværdigt med andre Cisplatinbaserede kombinationsbehandlinger (MVAC) hvad angår effekt, men med langt færre bivirkninger og er derfor nu standardbehandling til Cisplatin-egnede patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom (11-13).

Ved anvendelse af kemoterapi i form af GC vil ca. 50% af patienterne respondere, og ca. 15% vil opnå billeddiagnostisk komplet tumorsvind. For alle, der behandles med kemoterapi, er der en samlet median overlevelse på 13-14 måneder(33). De vigtigste prognostiske faktorer for overlevelsesegevinst er god performance status og fravær af viscerale metastaser(34-36). En række genetiske og immunhistokemiske markører har yderligere vist at have prædiktiv og prognostisk betydning ved avanceret blærecancer, men har endnu ikke vist sig at være klinisk anvendelige. Patienter i god performance status (0-1) uden tegn på viscerale metastaser har en 5-års overlevelse efter kemoterapi på ca. 15 – 20% (12, 35)

Cisplatin-uegnede patienter:

Der findes ikke nogen valideret standardkemoterapi til disse patienter. Forskellige ikke-nyretoksiske stoffer har vist effekt i fase II undersøgelser. I Danmark har man tidligere på baggrund af et fase 3 studie (16) valgt at anvende behandling med Carboplatin + gemcitabin (Carbo/Gem), der har vist effekt (RR 25-45%) og en acceptabel bivirkningsprofil. Kriterierne for behandling med Carbo/Gem er GFR >30 ml/min. Ved lokal-avanceret sygdom alene kan Carbo/Gem anvendes med håb om downstaging til operabel sygdom. Carboplatin/gemcitabin viser isoleret set lavere responsrater og kortere overlevelse sammenlignet med Cisplatin-behandling ved egnede patienter, men data fra JB100 studiet med vedligeholdelsesbehandling viser at effekten af vedligeholdelsesbehandling er uafhængig af Cisplatin eller Carboplatin i første linje.

De to fase II forsøg med immunterapi (immun check-point inhibitorer, PD-1 eller PD-L1 antistoffer) hos patienter, viser responsrater 23-24% og sammenlignet med kemoterapi færre bivirkninger (17, 18). Dog kan immunterapi-relaterede bivirkninger i nogle tilfælde være langvarige, alvorlige og kræve immundæmpende behandling i længere tid.

Ikke offentliggjorte, analyser af data fra igangværende fase III studier hvor man har sammenlignet immunterapi (Atezolizumab eller Pembrolizumab) overfor platinbaseret kemoterapi har vist en større effekt af kemoterapi end af immunterapi i første linje hos patienter med tumorer med beskedent eller fraværende PD-L1 udtryk. Dette har ført til en begrænsning i myndighedernes (EMA og FDA) anbefaling af anvendelsen af disse stoffer i første linje, så det kun anbefales til patienter med tumorer som udviser et tilstrækkeligt højt udtryk af PD-L1 (PD-L1 positive). Ved brug af atezolizumab er PD-L1 positivitet defineret ved IC score (immune cell score) \geq 5%. Ved brug af pembrolizumab er PD-L1 positivitet defineret ved CPS (combined positive score) \geq 10%.

Vedligeholdelsesbehandling efter platin-baseret kemoterapi

Patienter uden progression (stabil sygdom, partielt respons eller komplet respons) efter afsluttet første linje kemoterapi kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med Avelumab, såfremt der ikke er kontraindikationer for immunterapi. Dette baseret på forlænget OS og PFS i fase 3 JB 100 studiet (21). Til denne patientgruppe anbefaler Medicinrådet Avelumab uafhængigt af PD-L1 status.

Kemo-immunterapi

Som anført foreligger 3 randomiserede studier og 1 fase 1/2 studie med kombination af kemoterapi og immunterapi som første linje behandling. De to ud af studier med konventionel platin-baseret kemoterapi viser ikke signifikant forlængelse overlevelse, hvorimod kombinationen af Cisplatin/gemcitabin og Nivolumab har viser signifikant forlænget overlevelse. Denne kombination er ikke på nuværende tidspunkt godkendt i Danmark.

Anden linje behandling

Patienter med recidiv/progression efter første linje kemoterapi med GC uden væsentlig toksicitet og med mindst 6 måneders progressionsfrit interval kan eventuelt tilbydes reinduktion med GC, såfremt de fortsat er Cisplatin-egne.

Et randomiseret fase III forsøg har vist bedre effekt målt på overlevelse (OS) og færre bivirkninger ved behandling med immunterapi frem for kemoterapi (pembrolizumab) hos patienter, som progredierer efter første linje platinholdig kemoterapi (23). Resultaterne underbygges af andre fase II studier med PD-1/PD-L1 antistoffer som, sammenlignet med historiske kontroller, viser højere responsrater og længere progressionsfri overlevelse med immunterapi uanset biomarkør receptorstatus (24-27).

Patienter, der er egnede til immunterapi kan derfor tilbydes immunterapi som anden linje behandling.

Patienter, der ikke er egnede til immunterapi kan tilbydes Vinflunin som anden linje behandling(28).

Tredje linje behandling

Såfremt der foreligger protokolleret behandlingstilbud, bør dette overvejes.

Data fra et fase 3 studie af Enfortumab Vedotin (EV) viser signifikant forlænget overlevelse sammenlignet med Vinflunin eller taxan-baseret kemoterapi. EV er ikke godkendt af medicinrådet til ibrugtagning. Taxan-baseret kemoterapi er ikke godkendt i Europa.

Patienter som ikke tidligere har modtaget immunterapi og er egnede til immunterapi, kan tilbydes dette. Der findes på nuværende tidspunkt ingen valideret standardbehandling til patienter, der progredierer efter immunterapi. Behandling Vinflunin kan overvejes hos patienter der opfylder kriterierne(28). Der er ikke indikation for reinduktion med immunterapi eller skift til anden PD-1 eller PD-L1 hæmmer.

Bemærkninger og overvejelser

Talrige igangværende kliniske studier vil over de næste år bidrage med yderligere vigtig information om værdien af immunterapi og kombinationen af denne med andre systemiske onkologiske behandlinger. Andre kliniske studier undersøger samtidig effekten af andre targeterede systemiske behandlinger med lovende initiale resultater på uroteliale karcinomer. Feltet forventes således at være under løbende udvikling og retningslinjerne at have behov for hyppig revision.

Småcellet blærecancer

16. Patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom tilbydes 6 serier Etoposid + Carboplatin/Cisplatin (D)

17. Ved progression < 3 måneder efter første linje behandling kan anden-linje Topotecan eventuelt tilbydes. Ved progression eller recidiv > 3 måneder tilbydes reinduktion med Etoposid + Carboplatin/Cisplatin (D)

18. Immunterapi anbefales ikke (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ingen randomiserede kliniske undersøgelser, som kan danne basis for rekommandationer for behandlingen af småcellet blærecancer. Der er i nyere tid publiceret 3 små retrospektive opgørelser af enkeltcentres erfaringer(37-39) [4]. Studierne har inkluderet henholdsvis 25, 88 og 66 patienter og har medtaget både patienter med lokaliseret sygdom og patienter med primært dissemineret kræftsygdom. De konkluderer samstemmende at den mediane overlevelse for patienter uden tegn på metastaser på diagnosetidspunktet ligger i størrelsesordenen 12 – 26 måneder, at der er tale om en aggressiv, men også kemofølsom sygdom og at prognosen på lang sigt er dårlig.

Værdien af immunterapi ved småcellet blærekraft er ikke undersøgt i større studier, der foreligger dog enkelte case-reports (40). Behandlingen af småcellet blærekraft er hovedsageligt baseret på ekstrapolation af data fra behandling af andre typer af småcellet kræft, herunder udbredt småcellet lungekræft (SCLC). Immunterapi monoterapi har ikke vist signifikant forlænget overlevelse i denne population (41).

Patientværdier og – præferencer

Intet relevant at tilføje.

Rationale

Der er tale om blærecancer som indeholder en småcellet, neuroendokrint uddifferentieret komponent (minimum 10% af tumoren). Denne type blærekræft udgør kun få procent af de maligne blæretumorer. Disse tumorer er aggressive og metastaserer tidligt. Der findes ingen randomiserede kliniske undersøgelser, som kan danne basis for rekommandationer for behandlingen af småcellet blærecancer. Internationalt behandles sædvanligvis med kemoterapi efter samme retningslinjer, som anvendes ved behandling af småcellet lungecancer. Der foreligger på nuværende tidspunkt ikke evidens for at immunterapi har effekt ved småcellet/neuroendokrin blærekræft.

På baggrund af ovenstående samt de retrospektive opgørelser (37-39) anbefales at patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom behandles med etoposid + Carboplatin/Cisplatin hver 3. uge, i alt 6 serier. Ved behandlingseffekt kan overvejes konsoliderende cystektomi eller strålebehandling. Ved progression < 3 måneder efter første linje behandling kan anden linje behandling med topotecan eventuelt tilbydes. Ved progression eller recidiv > 3 måneder tilbydes reinduktion med etoposid + platin. Behandling med immunterapi anbefales ikke.

Bemærkninger og overvejelser

Det er vigtigt at have opmærksomhed på denne særlige undertype af blærekræft, da den anbefalede behandling adskiller sig fra, hvad der anbefales for de øvrige typer både hvad angår valg af kemoterapi og til hvilke T-stadier neoadjuverende kemoterapi tilbydes

Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling

19. Undersøgelser hos patienter efter behandling for metastatisk sygdom afhænger af sygdomsstatus og almentilstand (D)

- **Patienter i PS >2 skal ikke følges med kontroller, men tilbydes pallierende og understøttende foranstaltninger.**
-
- **Patienter, der vurderes egnet til behandling ved sygdomsprogression, bør følges med CT-scanning af thorax og abdomen hver 3.- 4. måned i 2 år, herefter hver 6. måned i yderligere 3 år.**

20. Patienter med systemisk komplet respons, som ikke er cystektomeret, kan følges med cystoskopi hver 4. mdr i 2 år. Herefter årlig kontrol indtil 5 års recidivfrihed (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ikke studier som dokumenterer værdien og effekten af opfølgning efter systemisk onkologisk behandling, hvorfor anbefalingerne bygger på ekspertvurdering.

Patientværdier og – præferencer

Da der ikke foreligger systematisk indsamlede data vedrørende patientpræferencer angående opfølgning, er det vigtigt, at baggrunden for valg af opfølgningsforløb åbent diskuteres med den enkelte patient, herunder at rationale bag vedvarende billeddiagnostisk opfølgning forudsætter, at der foreligger et relevant behandlingstilbud ved påvisning af udvikling i sygdommen, og at patienten i givet fald er indstillet på at modtage det. Er der alene tale om symptomlindrende behandlingsmuligheder, vil kun undersøgelser på foranledning af udvikling af behandlingskrævende symptomer være rationelt og relevant. Patienten har behov for (og krav på) at vide, hvem (patientansvarlig læge, praktiserende læge, lindrende behandlingsenhed) som har ansvar for undersøgelser og behandling på ethvert tidspunkt i forløbet.

Rationale

Da der ikke er publiceret studier som dokumenterer værdien og effekten af opfølgning efter systemisk onkologisk behandling, baserer anbefalingerne sig på den præmis, at kun patienter, hos hvem konstatering af recidiv/progression vil medføre et umiddelbart systemisk onkologisk behandlingstilbud, skal opfølges systematisk i hospitalsregi. Øvrige patienter følges i almen praksis og/eller i palliativt regi og kan genhenvises ved behov for eksempelvis palliativ strålebehandling. Patienter som afsluttes fra onkologisk regi på grund af nedsat almentilstand (PS >2) og som efterfølgende bedres alment i en sådan grad (PS ≤ 2) at fornyet behandling kan overvejes, kan ligeledes genhenvises til fornyet vurdering.

Bemærkninger og overvejelser

Erfaringerne med targeterede systemiske behandlinger og herunder specielt immunmodulerende behandlinger er fortsat sparsomme, og det må forventes at stigende erfaringsgrundlag baseret på igangværende studier kan ændre på indikationer for opfølgning efter systemisk onkologisk behandling over de kommende år. Samtidig kan den teknologiske udvikling indenfor serologiske tumormarkører ventes at påvirke behovet for kliniske og billeddiagnostiske undersøgelser i opfølgningsforløbet (42).

Palliativ strålebehandling

21. Kan tilbydes ved: (D)

- **Vedvarende hæmaturi uden anden oplagt blødningsårsag (seponering af antikoagulerende eller trombocythæmmende behandling kan overvejes)**
- **Smertegivende blæretumor**
- **Smertegivende knogle- eller bløddelsmetastaser**
- **Medullært tværsnitssyndrom**
- **CNS metastaser**

Litteratur og evidensgennemgang

Den bedste nyere evidens for palliativ strålebehandling af blærekræft, kommer fra et studie fra 2000 hvor man randomiserede mellem to hypofraktionerede regimer (43) [1b]. Formålet var at sammenligne effektiviteten og toksiciteten af to hypofraktionerede strålebehandlings-protokoller (35 Gy i 10 fraktioner og 21 Gy i 3 fraktioner). Dette med henblik på lindring af blæresymptomer hos patienter som ikke var kandidater til kurativt intenderet behandling enten pga sygdomsstadie eller komorbiditet.

De primære outcomes var generel forbedring af blærelaterede symptomer efter 3 måneder og ændringer i blære- og tarmrelaterede symptomer fra før behandlingsstart til behandlingsafslutning og efter 3 måneder. I studiet er 272 patienter analyseret. 68% af den samlede kohorte havde symptomatisk forbedring (71% af patienterne som fik 35 Gy og 64% af patienterne som modtog 21 Gy). Der var ingen signifikant forskel i effektiviteten eller toksiciteten mellem de to arme, og heller ingen forskel på overlevelsen [hazard ratio (HR) = 0,99 (95% CI: 0,82 -1,21,) p = 0. 933).

Studiet er det største af sin slags, der undersøger pallierende strålebehandling af blærekræft. Der konkluderes at 21 Gy i 3 fraktioner ser ud til at være lige så effektiv som 35 Gy i 10 fraktioner, men at konklusioner om forskelle i overlevelse, symptomatisk forbedring og toksicitet ikke med sikkerhed kan drages ud fra studiets resultater. Effekten af palliativ strålebehandling er genfundet i flere retrospektive opgørelser (44).

Patientværdier og – præferencer

Patienternes mobilitet, almentilstand og præferencer vil være medbestemmende i valg af fraktionering.

Rationale

Patienter med lokalavanceret eller metastaserende inkurabel blærekræft og patienter som på grund af nedsat almen tilstand eller comorbiditet ikke kan tilbydes kurativt intenderet behandling, kan tilbydes palliativ strålebehandling af blæren. Behandlingen gives med henblik på at udsætte eller lindre lokale symptomer specielt hæmaturi, pollakisuri, dysuri og smerter.

Halvdelen vil opleve symptomlindring ved afslutningen af behandlingen og 70% efter 3 måneder. Dette er mest udtalt mht reduktion af hæmaturi (43).

En tredjedel af patienterne vil opleve urogenital eller gastrointestinal forværring umiddelbart efter endt behandling som dog aftager efter 3 måneder og med lav risiko for grad 2-3 bivirkninger (43). Pallierende strålebehandling, efter ovenstående regime, anbefales på trods af dette, da det vurderes at gevinsten i forhold til lokal kontrol og smertelindring overstiger risikoen for bivirkninger og disses alvorlighed.

Der foreligger et enkelt randomiseret, klinisk kontrolleret forsøg som baggrund for af denne anbefaling (43). Studiet finder dog ikke signifikant forskel på hypofraktioneret og mere normofraktioneret strålebehandling. Ud fra patientpræference og vurdering af patientens forventede restlevetid, kan palliativ strålebehandling således tilbydes som hypofraktioneret eller mere normofraktioneret regime.

Anvendte regimer i Danmark til lignende palliative indikationer er typisk 20Gray /4 fraktioner, 30 Gray/10 fraktioner eller 25Gray/5 fraktioner.

Fra andre kræftsygdomme ved vi, at pallierende lokal strålebehandling er særdeles effektiv ved smerter fra knogle- eller bløddelsmetastaser. Behandles med samme stråleregimer som ved andre kræftsygdomme.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

4. Referencer

1. http://www.sst.dk/publ/tidsskrifter/nyetal/pdf/2008/04_08.pdf. 2009.
2. Medicineraadet. Medicinrådets vurderingsrapport, Avelumab <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/avelumab-bavencio-urotelialt-carcinom2021> [updated June 23 2021; cited 2024 may 5.]. Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/avelumab-bavencio-urotelialt-carcinom>.
3. Bamias A, Tzannis K, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, Kumar Pal S, et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Ann Oncol*. 2018;29(2):361-9.
4. Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, Mehrazin R, Diefenbach M, Mohamed N, et al. Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2627-35.
5. Black PC, Dinney CP, Brown GA, Kassouf W, Siefker-Radtke AO, Munsell MF, et al. The role of radical cystectomy in patients with clinical T4b bladder cancer. *Urologic oncology*. 2011;29(2):157-61.
6. de Wit R. Overview of bladder cancer trials in the European Organization for Research and Treatment. *Cancer*. 2003;97(8 Suppl):2120-6.
7. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):211-4.
8. Hussain SA, Palmer DH, Lloyd B, Collins SI, Barton D, Ansari J, James ND. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*. 2012;3(4):855-9.
9. Hussain SA, Stocken DD, Riley P, Palmer DH, Peake DR, Geh JI, et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(5):844-9.
10. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(7):1066-73.
11. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(6):1050-5.
12. von der MH, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4602-8.
13. Shelley M, Cleves A, Wilt TJ, Mason M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(4):Cd008976.
14. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(7):931-45.
15. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-89.

16. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-9.
17. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67-76.
18. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483-92.
19. Galsky MD, Arijá JA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547-57.
20. Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, Friedlander TW, Bilen MA, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(1):22-31.
21. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(13):1218-30.
22. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf.
23. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.
24. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1909-20.
25. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):e172411.
26. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1590-8.
27. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(3):312-22.
28. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4454-61.
29. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125-35.
30. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2023;34(11):1047-54.
31. Smith AB, Jaeger B, Pinheiro LC, Edwards LJ, Tan HJ, Nielsen ME, Reeve BB. Impact of bladder cancer on health-related quality of life. *BJU international.* 2018;121(4):549-57.
32. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2432-8.

33. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2003;3(1):11-9.
34. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(17):3068-77.
35. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(10):3173-81.
36. Sengelov L, Kamby C, Geertsen P, Andersen LJ, von der Maase H. Predictive factors of response to cisplatin-based chemotherapy and the relation of response to survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2000;46(5):357-64.
37. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M, Pos F, van Boven H, Meinhardt W, Horenblas S. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology*. 2005;65(2):295-9.
38. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *JUrol*. 2004;172(2):481-4.
39. Meijer RP, Meinhardt W, van der Poel HG, van Rhijn BW, Kerst JM, Pos FJ, et al. Local control rate and prognosis after sequential chemoradiation for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol*. 2013;20(8):778-84.
40. Wilde L, Ali SM, Solomides CC, Ross JS, Trabulsi E, Hoffman-Censits J. Response to Pembrolizumab in a Patient With Chemotherapy Refractory Bladder Cancer With Small Cell Variant Histology: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):e521-e4.
41. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csósz T, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(21):2369-79.
42. Birkenkamp-Demtröder K, Christensen E, Nordentoft I, Knudsen M, Taber A, Høyer S, et al. Monitoring Treatment Response and Metastatic Relapse in Advanced Bladder Cancer by Liquid Biopsy Analysis. *Eur Urol*. 2018;73(4):535-40.
43. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, Trevor Roberts J, Graham JD, Hoskin PJ, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;47(2):379-88.
44. Raby SEM, Hoskin P, Choudhury A. The role of palliative radiotherapy in bladder cancer: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2020;9(6):4294-9.
45. Taarnhøj GA, Lindberg H, Johansen C, Pappot H. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. *J Patient Rep Outcomes*. 2019;3(1):56.

5. Metode

Litteratursøgning

De danske nationale kliniske retningslinier for behandling af patienter med blæretumorer er udarbejdet og opdateres af Dansk BlæreCancer Gruppe, DaBlaCa, der er den multidisciplinære cancergruppe for kræft i urinblæren.

Udarbejdelsen af retningslinjerne for behandling og opfølgning af T4b samt metastatisk blærekræft er sket ved konvertering og opdatering af gældende retningslinjer på området.

Litteraturen er søgt ved ad hoc søgning over allerede eksisterende referenceliste på gældende retningslinje. Følgende databaser er benyttet i søgningen: PubMed, Cochrane Library og Web of Science.

Der er bl.a søgt på følgende keywords: Bladder cancer; Metastatic; locally advanced; Chemotherapy; Immunotherapy; Follow-up; Radiotherapy; Cystectomy; Prognosis.

Og MeSH term: Urinary Bladder Neoplasms/therapy*

Studier på engelsk og dansk er inkluderet. Det er tilstræbt at inkludere studier af højeste evidensniveau, som vigtigste parameter, og efterfølgende hensyntagen til nyeste dato.

Litteraturgennemgang

Evidensniveauet er vurderet ud fra Oxfordskalaen. Anbefalingernes styrke er bestemt af evidensniveauet på den litteratur, som ligger til grund for anbefalingen.

Ansvar for litteratursøgning og litteraturgennemgang til aktuelle retningslinje påhviler DaBlaCas medlemmer.

Bestemmelse af evidensniveau og anbefalingernes styrke på baggrund heraf er gjort i samarbejde med reservelæge Linea Blichert-Refsgaard.

Formulering af anbefalinger

De konkrete anbefalinger er fremkommet ved en opdatering af de allerede eksisterende retningslinjer fra DaBlaCa: *Behandling og opfølgning af T4b og metastatisk blærekræft*. Denne opdatering er foretaget af DaBlaCas medlemmer i samarbejde med reservelæge Linea Blichert-Refsgaard.

På DaBlaCa styregruppemøderne i oktober 2023, er det faglige indhold samt den litterære evidens diskuteret, og den endelige ordlyd og formulering af anbefalingerne er fremkommet ved konsensus.

Der sker årligt revurdering af anbefalingerne og evt (større) ændringer vil fremgå af ændringsloggen.

Interessentinvolvering

Aktuelle retningslinje er udarbejdet uden sparring med patientpanel eller deltagelse af andre ikke-DMCG'ere.

Høring

DaBlaCa's retningslinjegruppe har deltagere fra alle regioner og specialer, der dermed sikrer, at forskellige interesser og arbejdsgange allerede er hørt i forbindelse med udarbejdelsen af retningslinjerne. Herudover gennemfører DaBlaCa ad hoc høring i brugergruppen af specielt yngre læger på urologiske og onkologiske afdelinger for at sikre, at retningslinjerne er nemt tilgængelige, forståelige samt kendt af brugergruppen. DaBlaCa mener ikke at det giver mening at gennemføre international høring af de danske retningslinjer, da de er udarbejdet på dansk og det ikke formodes at give et input der står mål med et eventuelt omfattende oversætningsarbejde udelukkende til en høringsproces. Herudover er der forhold i det danske sundhedssystem, som adskiller sig fra anden international standard, som ikke nødvendigvis vil være kendt i en høringsproces.

Godkendelse

DaBlaCas styregruppemedlemmer har alle hovedansvar for særskilte retningslinjer. Såfremt der foretages ændringer, tilføjelser eller opdateringer til disse vil det blive gennemgået på styregruppemøde i DaBlaCa hvor alle styregruppens medlemmer tager stilling til det nye materiale og en ny retningslinje fremkommer således ved konsensusbeslutning.

Den endelige godkendelse af retningslinjen påhviler DaBlaCa.

Administrativ godkendelse:

4. september 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne i denne konkrete retningslinje udløser betydelig merudgift i forhold til allerede gældende procedure.

Behov for yderligere forskning

Den systemiske, onkologiske behandling er i generel udvikling. Nye forskningsresultater skaber løbende behov for yderligere viden på området, og det må derfor forventes, at der i den kommende årrække vil være et hyppigt behov for revidering af retningslinjen som følge af nye forskningsresultater. Der kan dog ikke, på nuværende tidspunkt, redegøres for et egentligt konkret forskningsbehov.

Der foregår aktuelt forskning vedrørende benyttelse af patient-reported outcomes (PRO's) i cancerbehandling. Et nyligt publiceret dansk studie har fokuseret på PRO items til blærekræft patienter i kemo- og immunterapibehandling(45), der henstilles til at man benytter disse fremkomne PRO'er ved kommende kliniske forsøg på området.

Forfattere og habilitet

DaBlaCa består af:

Fra Dansk Urologisk Selskab:

Jørgen Bjerggaard Jensen, professor, overlæge, dr.med., Aarhus Universitetshospital (formand)

Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital
Astrid Helene Livbjerg, overlæge, Aarhus Universitetshospital
Juan Luis Vásquez, overlæge, PhD, Roskilde Sygehus Region Sjælland
Ulla Nordström Joensen, overlæge, PhD, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

Mads Agerbæk, overlæge, Aarhus Universitetshospital
Line Hammer Dohn, afdelingslæge, PhD, Herlev Hospital
Andreas Carus, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Patologi og Cytologi:

Thomas Hasselager, overlæge, Herlev Hospital
Mie Emilie Kristensen, overlæge, Aarhus universitetshospital

Fra Dansk Radiologisk Selskab:

Claus V. Jensen, overlæge, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Molekylær Medicin:

Lars Dyrskjøl Andersen, professor, PhD, Aarhus Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:

Helle Westergren Hendel, overlæge, Herlev Hospital

Konverteringen og opdatering af retningslinjerne er gjort i samarbejde med:

Linea Blichert-Refsgaard, reservelæge, PhD, Aalborg Universitetshospital

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Nogle af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2023. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet. Der henvises til registrering af de enkelte forfattere på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Plan for opdatering

Forud for DaBlaCas årsmøde i juni er retningslinjerne kritisk gennemlæst af gruppens medlemmer. Hvor det er fundet relevant, er der foretaget ny litteratursøgning som kan danne grundlag for evt ændring af retningslinjerne. Til årsmødet fremlægges ny viden for gruppens øvrige medlemmer, og ændringer af retningslinjerne, incl. selve ordlyden af anbefalingerne, litteratur- og evidensgennemgang, rationale og øvrig tekst, kan ske ved konsensusbeslutning. Alt tekst rettes efter de, til årsmødet indgået aftaler, og sendes til gennemlæsning hos alle DaBlaCas medlemmer. Endelig version af retningslinjerne offentliggøres herefter. Opdatering af blærecancer retningslinjerne foregår på samme måde hvert år i forbindelse med efterårs mødet i DaBlaCa, og der forventes således ny version af blærecancer retningslinjerne hvert år omkring årsskiftet.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DaBlaCa-Data i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer. For yderligere information om monitorering af blæretumorer og blærekræft i Danmark, henvises til DaBlaCa-Datas hjemmeside. <https://www.rkkp-dokumentation.dk/Public/Databases.aspx?db2=1000000637>

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indicatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der foreligger ingen eksakt søgestreng på denne retningslinje på nuværende tidspunkt.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.