



Behandling og opfølgning af ikke-invasive blæretumorer (Ta tumorer og CIS)

Version 1.2

GODKENDT

Faglig godkendelse

29. oktober 2021 (DaBlaCa)

Administrativ godkendelse

6. maj 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 28 oktober 2022

INDEKSERING

Ikke-invasiv Blæretumor, Ta Blæretumor, CIS, DaBlaCa, Behandling, Kontrol

Indholdsfortegnelse

Nyt siden version 1.1 (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	4
Ikke dysplastiske tumorer	4
Ta Tumorer.....	4
Flade læsioner.....	5
2. Introduktion	7
3. Grundlag	9
Ikke dysplastiske tumorer	9
Ta Tumorer.....	9
Flade læsioner.....	18
4. Referencer	22
5. Metode	25
6. Monitoreringsplan.....	27
7. Bilag	28
8. Om denne kliniske retningslinje.....	29

Nyt siden version 1.1 (ændringslog)

Ændring	Beskrivelse	Implikationer
I afsnittet <i>Ta Tumorer:</i> Behandling af recidiv af mellemrisiko Ta tumorer	Der er indført ny anbefaling 8: Primær kemoablation med mitomycin er indført som mulighed ved recidiverende Ta mellemrisikotumorer frem for standard TURB med efterfølgende adjuverende mitomycin.	Dette vil omlægge behandling for en del patienters vedkommende, hvor man kan forvente at reducere antallet af TURB'er generelt. Samtidig er der en lidt større logistik omkring det, idet primær kemoablation skal gives over kortere tid end de nuværende adjuverende instillationer.
I afsnittet <i>Ta Tumorer:</i> Specificering af tidspunkt for BCG	Det er udspecificeret mht tidspunkt for administration af vedligeholds-BCG.	Det fremgik ikke klart tidligere, hvornår tidsperioden mellem forskellige BCG serier skulle tælles – det er nu specificeret. Har ikke indflydelse på indikationer eller antal mv.
I afsnittet <i>Ta Tumorer:</i>	I anbefaling 10 (tidl. Anbefaling 9) er behovet for BCG vedligeholdelsesbehandling forstærket.	Vedligeholdelsesbehandling med BCG er allerede anbefalet i behandlingen af NMIBC. Det forventes derfor ikke at denne ændring i anbefaling vil medføre implikationsproblemer.
I afsnittet <i>Flade læsioner</i>		

Under Metaplasi:	Tidl. Anbefaling 14 er udgået <i>Spredte foci giver ikke anledning til opfølgning.</i>	
Under CIS:	<p>Ved revision af retningslinjerne i 2020 blev verificeret manglende evidens på området vedr. kontrol med cystoskopi med biopsi efter endt BCG behandling hos CIS patienter. Dette er nu undersøgt og på baggrund heraf er ordlyden af anbefaling 17 (tidligere anbefaling 18) ændret:</p> <p>Fra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Første cystoskopikontrol efter BCG induktion bør udføres med PDD- eller NBI-guidede biopsier af suspekterede områder samt selected site biopsier. <p>Til:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Første cystoskopikontrol efter BCG induktion bør udføres med PDD eller NBI med biopsi af suspekterede områder. Ved normal cystoskopi og negativ urincytologi kan biopsier undlades. 	<p>Det forventes udelukkende at denne ændring vil lette den kliniske hverdag, samt efterlade patienterne med færre bivirkninger. Således forventes problemfri implementering uden øget ressourceforbrug.</p>

1. Anbefalinger (Quick guide)

Ikke dysplastiske tumorer

Benigt urotelialt papillom og inverteret urotelialt papillom [D]:

1. Hvis resterende tumor ikke mistænkes, er der ikke anledning til opfølgning. Det anbefales, at man udelukkende anvender diagnoserne ved de klassiske tilfælde.

Ta Tumorer

2. Efter TUR-B, og når histologien kendes, klassificeres tumor som enten lav-, mellem- eller højrisiko tumor. Yderligere behandling og opfølgning af patienten skal foregå i henhold til denne inddeling. [A]

Lavrisiko tumorer:

(førstegangs (primær) solitær, mindre end 3 cm stor, low grade Ta/PUNLMP tumor):

3. Der er ikke indikation for adjuverende skyllebehandling fraset evt. allerede administreret perioperativ Mitomycin C. [A]
4. Følges op efter 4-8-12 modellen. Kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed. [B]

Mellemrisiko tumorer:

(multiple eller recidiverende low grade Ta tumorer, solitære Ta high grade tumorer under 3 cm og primære Ta low grade tumorer over 3 cm):

5. Efter TUR-B skal man overveje adjuverende skyllebehandling (Mitomycin C ved low grade tumorer og BCG ved high grade tumorer). [A]
6. Mitomycin C bør ikke gives: [D]
 - ved makroskopisk hæmaturi
 - efter traumatisk kateterisation
 - ved symptomatisk urinvejsinfektion
7. Følges op efter 4-8-12 modellen. Opfølgningen er som udgangspunkt livslang, men udvalgte patienter kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed. [B]

8. Ved fund af overfladisk udseende recidiv efter tidligere Ta low grade tumor, hvor der ikke er givet adjuverende Mitomycin, kan forsøges kemoresektion med Mitomycin med 3 instillationer om ugen i 2 uger(A).

Højrisiko tumorer:

(multiple/recidiverende Ta high grade tumorer, Ta high grade tumorer over 3 cm):

9. Der skal kun foretages re-resektion ved mistanke om inkomplet primær resektion. [D]
10. Patienter med højrisiko tumorer bør tilbydes adjuverende BCG skylninger med vedligehold. [A]
11. Opfølgning af patienter med højrisiko tumorer bør være hver 4 måned i 2 år, som kan tilpasses tidspunkt for evt. vedligeholds BCG. Herefter bruges 4-8-12 modellen. Opfølgningen bør fortsætte livslangt. [B]
12. Urincytologi bør anvendes som led i opfølgningen i forbindelse med cystoskopi. [B]
13. BCG bør IKKE gives: [D]
- de første 2 uger efter TUR-B
 - ved makroskopisk hæmaturi
 - efter traumatisk kateterisation
 - ved symptomatisk urinvejsinfektion
 - til immunkompromitterede patienter (konfereres med relevant specialafdeling)
 - til patienter med aktiv TB

Flade læsioner

Metaplasi:

14. Patienterne bør ikke følges, undtagen patienter med keratiniserende planocellulær metaplasi som bør følges livslangt med årlig cystoskopi. [D]

Dysplasi:

15. Ved fladeformet dysplasi som eneste fund bør patienterne følges som patienter med low grade tumorer. [D]

CIS

16. Behandles med BCG skylninger incl. vedligehold. [A]
17. Første cystoskopikontrol efter BCG induktion bør udføres med PDD eller NBI med biopsi af suspekterede områder. Ved normal cystoskopi og negativ urincytologi kan biopsier undlades. [B]
18. Ved fortsat CIS efter første induktionskur, bør ny induktionskur overvejes. [D]
19. Kontrolleres forud for hver vedligeholdsbehandling med flexcystoskopi. Herefter hver 4. måned indtil 2 år efter induktionsbehandling. Herefter årlig kontrol. Kontrollen bør fortsætte livslangt. [D]
20. Ved manglende effekt af skyllebehandling på CIS eller ved tegn på progression må cystektomi overvejes. [A]
21. Urincytologi skal benyttes til kontrol af CIS. [B]

2. Introduktion

Der diagnosticeres ca. 2000 nye tilfælde af blæretumorer om året i Danmark. Heraf påvises 75% hos mænd(1). Sygdommen optræder hos begge køn hyppigst mellem 50 og 80 år med toppunkt omkring 70 år.

På diagnositidspunktet vil omkring 50% af alle blæretumorer være invasive, og halvdelen af de invasive tumorer er tillige muskelinvasive.

Blæretumorer dækker over ikke-invasive papillomatøse uroteltumorer (Ta) samt invasive tumorer (T1-T4b). Kun sidstnævnte betegnes blærekræft i Danmark.

Ikke-muskelinvasive tumorer omfatter Ta-tumorer samt blærekræft uden muskelinvasion (T1-tumorer).

Invasive tumorer/blærekræft opdeles i T1-tumorer samt muskelinvasiv blærekræft ($\geq T2$).

Væsentligste risikofaktorer: Cigaretrykning, eksponering for benzenderivater og aromatiske aminer samt kronisk irritative tilstande i blæren.

Erhvervsmæssig sammenhæng med blæretumorer er anmeldelsespligtig til arbejdsskadestyrelsen. Link til diagnose og udredning [her](#).

Behandling af blæretumorer inkluderer oftest flere af følgende procedurer: Endoskopisk resektion (TUR-B), intravesikal kemo- eller BCG-skylning, radikal cystektomi, strålebehandling, systemisk kemoterapi eller systemisk immunterapi.

Det primære mål i blæretumorbehandling er overlevelse. Da overlevelse er relateret til progression af stadie er behandlingsanbefalingerne overvejende baseret på risikofaktorer for sygdomsstadie progression. Disse risikofaktorer er tumorstørrelse, recidivrate, T-stadie, primær/sekundær CIS, og tumorgrad(2, 3) .

Ikke-invasive blæretumorer opdeles i lavrisiko, mellemrisiko og højrisiko tumorer ud fra risikoen for **progression**. Internationalt vælges ofte, at inddele både ud fra risikoen for recidiv og ud fra risikoen for progression og således kan patienten placeres i to forskellige tabeller(2). For at gøre redskabet klinisk anvendeligt, har man i Danmark valgt at inddele ud fra progressionsrisikoen alene, jf. at det netop er progression som har størst betydning for patienternes overlevelse.

Lavrisiko: Førstegangs (primær) solitær, mindre end 3 cm stor, low grade Ta/PUNLMP tumor

Mellemrisiko: Multiple eller recidiverende low grade Ta tumorer, solitære Ta high grade tumorer under 3 cm og primære Ta low grade tumorer over 3 cm

Højrisiko: Multiple/recidiverende Ta high grade tumorer, Ta high grade tumorer over 3 cm og CIS

På baggrund af T-stadiets prognostiske betydning varierer den danske inddeling af blæretumorer fra den internationale. I international litteratur anvendes ofte betegnelsen non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), som omfatter Ta-tumorer samt blærekræft uden muskelinvasion (T1-tumorer). Ligeledes anvendes

betegnelsen "bladder cancer" for alle stadier af sygdommen inkl. ikke-invasive tumorer. Dette bruges ikke i Danmark, idet patienter med Ta-tumorer typisk skal udredes og behandles meget anderledes end patienter med invasive tumorer(4).

Denne retningslinje for behandling og kontrol omfatter de **ikke-invasive tumorer** – dvs. Ta tumorer og CIS (behandling og kontrol af T1-tumorer og muskelinvasive tumorer har særskilte retningslinjer [her](#)).

Formål

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

Det konkrete formål ved retningslinjen for de ikke-invasive blæretumorer er ydermere, at skabe et arbejdsredskab som er nemt at gå til i den kliniske hverdag. En stor del af disse patienter går erfaringsmæssigt i lange behandlings- og kontrolforløb, og det er derfor af stor vigtighed at gøre forløbet så målrettet og ensartet som muligt.

Patientgruppe

Aktuelle retningslinje omhandler patienter med ikke-invasive blæretumorer. Dvs. Ta tumorer og CIS.

Diagnosekode i Landspatientregistret: ICD-10 koder:

- DD095: Non-invasiv papillær tumor (Ta) i urinblæren (først anvendt efter 1/1-2016)
- DD090: Carcinoma in situ i urinblæren
- DD303: Godartet tumor i urinblæren (fraset uroteliale Ta-tumorer) Inkl. inverteret papillom (blev anvendt til non-invasive Ta tumorer indtil 31/12-2015)

Der er altså tale om patienter i behandlings- og kontrolforløb for ikke-invasive blæretumorer med **kendt** histologi. (Udredning af blæretumorer har særskilt retningslinje [her](#))

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 hospitalslæger på urinvejskirurgiske afdelinger.

3. Grundlag

Ikke dysplastiske tumorer

Benigt uroteliale papillom og inverteret uroteliale papillom [D]:

1. **Hvis resterende tumor ikke mistænkes, er der ikke anledning til opfølgning. Det anbefales, at man udelukkende anvender diagnoserne ved de klassiske tilfælde.**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen vedr. ikke dysplastiske tumorer bygger på en konsensus rapport fra 2004 (5)[5] og WHO's klassifikation fra 2016 (6)[5].

Patientværdier og – præferencer

Det er i patientens interesse, at der kun gennemføres nødvendige kontrolforløb og at man ikke laver kontrolforløb ved patienter uden risiko for tilbagefald.

Rationale

Benigne uroteliale papillomer uden dysplasi og inverterede papillomatøse uroteliale papillomer (uden dysplasi) udgør < 5% af alle uroteliale neoplasier(6). Det anbefales, at man udelukkende anvender diagnosen ved de klassiske tilfælde, dvs. velafgrænsede tumorer uden infiltrativ vækst. Der må kun være ringe eller minimal cytologisk atypi. Holder man sig til dette, vil risikoen for recidiv og progression være yderst beskedent(5).

Bemærkninger og overvejelser

For den uerfarne patolog kan skelnen mellem helt benigne tumorer og tumorer med et minimalt malignitetspotentiale være vanskelig, hvorfor patologirevision bør anvendes i tvivlstilfælde.

Ta Tumorer

2. **Efter TUR-B, og når histologien kendes, klassificeres tumor som enten lav-, mellem- eller højrisiko tumor. Yderligere behandling og opfølgning af patienten skal foregå i henhold til denne inddeling. [A]**

Lavrisiko tumorer:

(førstegangs (primær) solitær, mindre end 3 cm stor, low grade Ta/PUNLMP tumor):

3. Der er ikke indikation for adjuverende skyllebehandling fraset evt. allerede administreret perioperativ Mitomycin C. [A]
4. Følges op efter 4-8-12 modellen. Kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed. [B]

Mellemrisiko tumorer:

(multiple eller recidiverende low grade Ta tumorer, solitære Ta high grade tumorer under 3 cm og primære Ta low grade tumorer over 3 cm):

5. Efter TUR-B skal man overveje adjuverende skyllebehandling (Mitomycin C ved low grade tumorer og BCG ved high grade tumorer). [A]
6. Mitomycin C bør ikke gives: [D]
 - ved makroskopisk hæmaturi
 - efter traumatisk kateterisation
 - ved symptomatisk urinvejsinfektion
7. Følges op efter 4-8-12 modellen. Opfølgningen er som udgangspunkt livslang, men udvalgte patienter kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed. [B]
8. Ved fund af overfladisk udseende recidiv efter tidligere Ta low grade tumor, hvor der ikke er givet adjuverende Mitomycin, kan forsøges kemoresektion med Mitomycin med 3 instillationer om ugen i 2 uger(A).

Højrisiko tumorer:

(multiple/recidiverende Ta high grade tumorer, Ta high grade tumorer over 3 cm):

9. Der skal kun foretages re-resektion ved mistanke om inkomplet primær resektion. [D]
10. Patienter med højrisiko tumorer bør tilbydes adjuverende BCG skylninger med vedligehold. [A]
11. Opfølgning af patienter med højrisiko tumorer bør være hver 4 måned i 2 år, som kan tilpasses tidspunkt for evt. vedligeholds BCG. Herefter bruges 4-8-12 modellen. Opfølgningen bør fortsætte livslangt. [B]
12. Urincytologi bør anvendes som led i opfølgningen i forbindelse med cystoskopi. [B]

13. BCG bør IKKE gives: [D]

- **de første 2 uger efter TUR-B**
- **ved makroskopisk hæmaturi**
- **efter traumatisk kateterisation**
- **ved symptomatisk urinvejsinfektion**
- **til immunkompromitterede patienter (konfereres med relevant specialafdeling)**
- **til patienter med aktiv TB**

Litteratur og evidensgennemgang

I behandlingen af ikke-muskelinvasive blæretumorer er der i litteraturen stærk evidens for, at dette bør foregå i henhold til bl.a. den histologiske inddeling af tumorerne. Dette både med henblik på forebyggelse af recidiv og progression. I år 2006 er publiceret en metaanalyse af 7 klinisk randomiserede kontrollerede forsøg, alle fra EORTC (European Organization for Research), og med i alt 2596 patienter(2) [1a]. I denne er udarbejdet en risikoscore for dels recidiv og dels progression baseret på karakteristika for hver patients sygdom. Modellen er fundamental for inddelingen af tumorer både i Danmark og internationalt og er valideret i flere efterfølgende kohorter. Metaanalysens største svaghed er, at kun meget få patienter, 171, har modtaget BCG behandling. I år 2009 udgav den spanske CUETO gruppe (Spanish Urological Club for Oncological Treatment) en metaanalyse hvor der netop er taget højde for, at en del patienter modtager BCG-behandling. Metaanalysen er baseret på 4 klinisk randomiserede kontrollerede forsøg med i alt 1062 patienter(3) [1a]. På basis af denne metaanalyse har CUETO foreslået en ny model til risikoscoring for recidiv og progression. Ved at tage højde for at en del patienter modtager BCG-behandling vil progressionsraten på denne baggrund være lavere end i ovenstående EORTC model. Dette betyder også at modellen er mere relevant for danske nutidige forhold. De vægtede parametre der indgår i CUETO modellen er, for recidiv: Køn, alder, histologigrad, tumor status, multiplicitet og associeret CIS. For progression: Alder, histologigrad, tumor status, T-kategori, multiplicitet og associeret CIS.

Lavrisiko tumorer:

I år 2016 udgav Sylvester et al. et systematisk review med metaanalyse på individual patient data fra 11 RCT'er. med det formål at bedømme betydningen af single instillation (TUR-B alene vs TUR-B + single instillation)(7) [1a]. Det er den største metaanalyse på individuelle patient data på området. I alt er studiet på 2278 patienter og man fandt at lavrisikopatienter er tilstrækkeligt behandlet med lav recidivrisiko uden at modtage yderligere adjuverende instillationsbehandling. Studiet viste også, at recidivraten kun blev reduceret vha perioperativ kemoterapi ved selekterede patienter mens det ikke anbefales ved pt med hyppige recidiver eller tumorer af høj malignitetsgrad.

Data på alle blæretumorpatienter fra 2 sygehuse i Danmark (Aarhus Universitets Hospital og Herlev Hospital) i perioden 1987 – 1994 er opgjort i en retrospektiv kohorteopgørelse i 1997(8) [2b]. Denne afdækker i alt 742 patienter (840-(65+33)= 742 patienter). Af disse patienter progredierede 2,3% (6 af 255 patienter) med Ta Bergkvist grad I/II tumorer til invasiv blærecancer (stadie T1 eller højere stadie), mens 23% (14 ud af 62

patienter) med Ta Bergkvist grad III tumorer progredierede til invasiv sygdom. Man fandt desuden at recidivrisikoen er størst ved første kontroller efter TUR-B, mens risikoen for recidiv reduceres betydeligt over tid. På basis af dette danske studie blev der defineret et follow-up regime for lav risiko og middel risiko tumorer kaldet 4-8-12 mdr. modellen (Fig 1).

At lavrisiko patienter kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed konkluderes i et studie fra år 2005(9) [2c]. Resultaterne bygger på en database med patienter som fik konstateret lavrisiko sygdom i årene 1978-1985. Databasen blev registeret prospektivt og fulgt i 25 år (mean follow-up tid var 19,4 år). I alt blev 115 patienter registeret. Af de patienter, der ikke havde haft recidiv de første 5 år forblev 98,3% tumor-frie i 20 år.

Mellemlisikotumorer:

Et større multicenter RCT på i alt 502 patienter med 7 års follow-up blev publiceret i år 1996(10) [1b]. Alle var de patienter med nydiagnosticeret overfladisk blærekræft og de blev, efter komplet resektion ved TUR-B, randomiseret til én af følgende tre grupper: Ingen efterbehandling, efterbehandling i form af én single instillation af kemoterapi i forbindelse med TUR-B eller decideret adjuverende kemoterapi med i alt 5 instillationer. Der blev fundet en bedre effekt af adjuverende intravesical kemoterapi end single instillation og TUR-B uden instillationer.

To store metaanalyser har siden undersøgt effekten af kemoterapi vs BCG. Den første er fra år 2004 og er en metaanalyse af 7 RCT'er med i alt 2410 patienter(11) [1a]. Der blev demonstreret en fordel mht progressionfri overlevelse ved at bruge BCG frem for Mitomycin – dog kun i ptt hvor der blev anvendt vedligeholdelses BCG. Studiet udmærker sig ved at være den største metaanalyse på området, der fokuserer på progression. I år 2011 publicerede Shang PF. et al den hidtil største metaanalyse på kemoterapi (her Epirubicin) vs BCG som også analyserer bivirkningsgraden ved de to behandlinger(12) [1a]. Metaanalysen dækker 5 RCT'er med i alt 1111 patienter. Studiets vigtigste fund er, at ved HG Ta samt T1 er recidivraten lavere ved brug af BCG mens det virker mere ligeværdigt ved LG Ta. Der var signifikant flere bivirkninger ved behandling med BCG.

Mitomycin kan, udover som adjuverende behandling, også anvendes som primær behandling i form af kemoresektion ved overfladiske blæretumorer. Et italiensk RCT med i alt 54 patienter fra 2012 undersøgte effekten af to forskellige regimer med enten 6 instillationer med én ugentlig i 6 uger eller et intensivt regime med 3 instillationer per uge i 2 uger(13). Man fandt her, at regimet med ugentlig instillation gav en komplet responsrate på 44% mens den var 70% i den intensive gruppe. Et engelsk RCT multicenterstudie publiceret i 2020 randomiserede 82 patienter mellem TURB eller kemo-ablation, hvor man anvendte et regime med kun 4 instillationer med ugentlig instillation(14). Den komplette responsrate var her 37% og studiet blev afbrudt præmaturt på baggrund af dette. Et senere dansk studie randomiserede 120 patienter mellem en standardarm med TURB og adjuverende instillation versus kemoinstillation og kun TURB ved inkomplet respons(15). Her blev anvendt det intensive regime med 3 instillationer per uge i 2 uger, som resulterede i en komplet responsrate på 57%. Studiet fandt herudover en tendens til færre bivirkninger i forbindelse med instillationsbehandlinger givet uden forudgående TURB. Der foreligger langtidsresultater fra både det danske og det engelske studie, som viser, at patienter med komplet respons også har en bedre recidivfri overlevelse end patienter uden respons. På baggrund af dette findes behandlingen sikker og effektiv ved patienter, hvor man ikke mistænker invasiv sygdom og den kan med fordel anvendes som primære behandlingsforsøg ved

patienter, der har ko-morbiditet, og hvor generel anæstesi udgør en forøget risiko, samt ved patienter, hvor man alligevel påtænker adjuverende instillationsbehandling efter kirurgisk intervention.

Højrisiko tumorer:

For at undersøge effekten af en tidlig re-TUR-B for højrisiko tumorer er der i 2018 lavet et stort review af litteraturen på området(16) [3a]. I alt indgår 31 studier og heri 8409 patienter. Det konkluderes at resttumor er et hyppigt fund ved re-TUR-B, mens risikoen for stadieprogression næsten udelukkende er et fænomen hvis der er fundet T1 tumor ved primær TUR-B. Der blev fundet residual tumor hos 17-67% af patienterne med Ta og hos 20-71% af patienterne med T1. De fleste residual tumorer (36-86%) blev fundet i det oprindelige resektionssted. Stadieprogression blev kun fundet hos 0-8% af Ta tumorerne (Ta til \geq T1) og hos 0-32% af T1 tumorerne (T1 til \geq T2).

BCG med vedligehold er antageligvis bedre end BCG induktion alene mht recidivfri og progressionsfri overlevelse ved højrisiko tumorer. Dette er konklusionen på en stor metaanalyse fra år 2018 omhandlende BCG +/- vedligeholdelses behandling(17) [1a]. I alt indgår 10 RCT'er med tilsammen 1402 patienter. Metaanalysen viser, at induktions BCG efterfulgt af vedligeholdelses BCG kunne reducere risikofaktorerne for tumorrecidiv med 21% (RR = 0,79; 95% CI. 0,70-0,89; P < 0.0001) og forlænge den recidivfrie overlevelse med 33% (HR: 0,67; 95% CI. 0,54-0,82; P < 0.001), sammenlignet med ikke-vedligeholdelses BCG. Vedligeholdelses BCG reducerede også risikofaktoren for tumor progression (RR = 0,81; 95% CI 0,68-0,97; P = 0.02). Dog påpeges, at der er stor klinisk heterogenitet på de inkluderede studier mht intervaller og varighed, hvilket kan have påvirket resultaterne af metaanalysen. Samtidig har de fleste studier i metaanalysen ikke kunne påvise en fordel ved vedligeholdelsesbehandling og kun et enkelt af de inkluderede studier har således reelt kunnet indikere en fordel for vedligeholdelsesbehandling. Dette studie anvender antageligvis en kombination af intravesical og subcutan BCG i vedligeholdelsesregimet, hvilket ingen af de øvrige studier har anvendt. Idet man kun anvender intravesical BCG i nuværende danske praksis, er det således tvivlsomt, hvorvidt ren intravesical vedligeholdelsesbehandling giver en fordel frem for induktionsbehandling alene. Hvorvidt man supplerer induktionsbehandlingen med vedligeholdelsesbehandling bør altid være en afvejelse af patientfaktorer samt risikoen for bivirkninger, der øges markant ved vedligeholdelsesbehandling. Dette taler bla. for, at en vedligeholdelsesbehandling afbrydes ved patienter med mange bivirkninger og kun ved yngre patienter med mange risikofaktorer fortsættes ud over det første års behandling.

Med henblik på at undersøge værdien af hyppige kontroller efter behandling for blærekræft, blev i 2012 lavet et review af litteraturen på området(18) [4]. De medtagne studier bygger på i alt 6430 patienter. Man fandt, at kontrol er vigtig og bør ved patienter med hyppige recidiver fortsætte formentlig livslangt pga en risiko for recidiv i mange år ved hyppige recidiver. Samtidig fandt man at evidensen på området er yderst sparsom og der er et stort behov for randomiserede studier på området. I mangel af bedre er dette review med "expert opinion" bedste studie på området.

Et prospektivt registreringsstudie vedr sensitivitet og specificitet af urincytologi på i alt 109 patienter, blev publiceret i 2015 (19) [2b]. Det er det nyeste større studie på området og konklusionen er, at cytologi kan anvendes som supplement til skopikontrol ved tidligere HG tumor eller CIS, mens det ikke giver værdi ved

tidligere LG tumorer. Sensitiviteten ved tidligere HG tumorer var 84% og 16% ved tidligere LG. Specificiteten på urincytologi var 86%.

Patientværdier og – præferencer

Den kliniske erfaring viser, at der kan være stor variation i patienternes præferencer i forhold til kontrolregimer. Nogen er kede af de mange kontroller, mens andre finder en sikkerhed og tryghed i det.

Enhver cystoskopi kan have bivirkninger i form af risiko for cystitis, hæmaturi samt svie og smerte ved de første vandladninger ligesom fyldningen af blæren for nogen kan være lettere ubehagelig. Patienterne bør inden indgrebet informeres om disse risici og kontrollerne bør holdes på et nødvendigt minimum mht. hyppighed og varighed.

Kemoresektion med Mitomycin C kan, som ovenfor beskrevet, være et helt ligeværdigt alternativ til patienter med recidiv efter tidligere Ta low grade, som ikke tidligere har fået adjuverende skyllebehandling med Mitomycin C, da behandlingen kun netop er indført i retningslinjerne kendes endnu ikke patientpræferencer på området. Af det randomiserede forsøg fremgår dog ingen forøget risici forbundet med kemoresektionen frem for konventionel behandling(15).

Rationale

På baggrund af metaanalyser klassificeret ud fra EORTC risikotabeller for recidiv og progression, konkluderes at inddelingen af den enkelte patient ud fra risikofaktorer er et uundværligt redskab i forhold til at give den bedst mulige behandling(2). Det fremgår af metaanalysen, at inddelingen i risikogrupper bør ske i to særskilte tabeller: én for risikoen for recidiv, og én for progression. Da progression i T stadie er den vigtigste faktor for overlevelse, og overlevelse netop er målet med behandling af ikke-invasive blæretumorer, er det i Danmark vedtaget at man udelukkende inddeler patienterne på baggrund af risikoen for **progression**. Dette for at gøre redskabet anvendeligt i en klinisk hverdag.

Risikotabellerne fra EORTC, hvor ud fra de danske risikoinddelinger udspringer, tager hverken højde for re-resektion ved high grade tumorer eller brug af instillations behandling i form af enten et kemoterapeutikum eller BCG. Den spanske CUETO gruppe har lavet et scoringssystem der beskriver recidiv og progressionsrisiko efter skyllebehandling med BCG. Det tyder på at den reelle risiko for recidiv og progression er noget mindre end EORTCs risikotabeller viser(3). Dette ændrer dog ikke på, at behandlingen af Ta tumorer bør foregå i henhold til den histologiske inddeling.

Lav risiko tumorer:

Endoskopisk resektion (TUR-B) og evt. perioperativ intravesikal kemoterapi inden for 24 timer efter operationen er almindeligvis tilstrækkelig behandling(7), hvorfor dette afspejles i de danske retningslinjer.

På baggrund af ovenstående litteratur(9) vurderes det fuldt forsvareligt at afslutte lavrisikopatienterne efter 5 års recidivfrihed. Om end studiet er af ældre dato, er det det patientmateriale med mest pålidelig langtidsopfølgning på området.

Mellem risiko tumorer:

Endoskopisk resektion (TUR-B) er den primære behandling. Ambulant postoperativ blæreskyllebehandling i form af kemoterapi eller BCG skal overvejes(10). Der er formentlig samme effekt af de to blæreskyllebehandlinger ved low grade tumorer mht reduktion af recidiv, men kemoterapi er første valg på

grund af færre bivirkninger(12). Ved manglende effekt af kemoterapi kan skiftes til BCG blæreskyllinger. Ved high grade tumorer er BCG førstevalget.

I sjældne tilfælde kan Ta tumorer være så udbredte at disse ikke kan behandles med endoskopisk resektion og skyllebehandlinger. Cystektomi må overvejes i sådanne tilfælde.

Høj risiko tumorer:

Endoskopisk resektion (TUR-B) er den primære behandling. Ambulant postoperativ BCG skylning bør tilbydes for at reducere risiko for både progression og recidiv (se nedenfor ang BCG behandling og vedligehold). Re-resektion bør kun foretages i tilfælde med mistanke om inkomplet primær TUR-B. Dette skyldes, at risikoen ved endnu en operation skønnes at overstige den forventede effekt da stadi progression ved re-resektion af Ta tumorer er yderst lille(16). En re-resektion vil således ikke få behandlingsmæssige konsekvenser i form af mere radikal behandling. Studier, der finder en høj grad af resttumor ved re-resektion, har typisk ikke korrigeret for formodet radikalitet ved første resektion. På denne baggrund anbefales det udelukkende at udføre re-resektion hvis operatøren ved primær TUR-B ikke har anset indgrebet for værende radikalt, dette på trods af den store teoretiske risiko for residual tumor der fremgår af ovennævnte litteratur.

Ambulant intravesikal kemoterapi

Af kemoterapeutika anvendes Mitomycin C (40 mg), Epirubicin (50-80 mg), og Doxorubicin (50 mg). Der er ikke væsentlige forskelle på de forskellige stoffers effekt. I Danmark anvendes overvejende Mitomycin C, der udøver sin effekt ved at hæmme DNA syntesen. Mitomycin C anvendes i doser på 40 mg opløst i 50 ml NaCl. Opløsningen skal helst holdes i blæren i mindst én time. De hyppigste bivirkninger er hududslet i håndfladerne og i genital området og dysuri og pollakisuri. Patienter der har fået intravesikal kemoterapi kan forlade afdelingen og tømme blæren på normale toiletter.

Regimet ved skyllebehandling har empirisk bestået af 6-8 skylninger med én uges interval efterfulgt af endoskopisk kontrol, som tidsmæssigt bør ligge ca 4 mdr efter en tidligere TUR-B dog mindst én måned efter endt skyllebehandling. Skyllebehandlingen kan fortsættes med én månedlig skylning i op til 12 eller eventuelt 36 måneder som vedligeholdelsesbehandling. Der er dog ikke sikker dokumentation for effekt ud over 6 måneder.

Skylregimet med ugentlige skylninger kan gentages, hvis den ønskede effekt ikke er opnået eller der kan skiftes til skylning med BCG.

Kemoresektion bør gives i et intensivt regime med 3 instillationer om ugen i 2 uger med opfølgende skopi ca. 2 måneder efter sidste instillation. Ved fortsat synlig tumorvækst her bør det resterende tumorvæv fjernes ved TURB eller ambulant biopsi med koagulation.

EMDA- og hypertermi-medieret kemoterapi

Adjuverende skyllebehandling af overfladisk blærekræft er standardiseret og effekten velkendt. De senere år er strøminduceret Mitomycin optagelse i blæres slimhinde, EMDA (electromotive drug administration) og opvarmning af blærevæggen samtidig med Mitomycin skylninger undersøgt. Begge modaliteter nedsætter recidivfrekvensen mere effektivt end passiv diffusion af Mitomycin (20). De få prospektive randomiserede studier der foreligger viser effekt på niveau med BCG som induktion og vedligeholdelses behandling hos højrisiko patienter(21, 22). Der mangler dog fortsat evidens for metodernes effekt og bivirkninger, hvorfor dette ikke anbefales som standard praksis aktuelt.

Intravesikal BCG skylning

BCG anses for førstevalgs præparat ved intravesikal skyllebehandling af højrisiko tumorer (Ta high grade, TIS/CIS og T1 blæretumorer), idet BCG ved disse tumorer reducerer recidivfrekvensen mere effektivt end de anvendte kemoterapeutika samt reducerer progressionsrisikoen.

BCG fremkalder en inflammatorisk reaktion i blæreslimhinden og via denne en formodet immunologisk reaktion, som modvirker dysplasi i blæreslimhinden. Virkningsmekanismen er ukendt, men antages at være antigen-uspecifik. Der findes flere BCG-stammer som synes at have samme terapeutiske effekt. Behandlingen består i, at der installeres én ampul BCG opløst i 50 ml NaCl. Patienten tilrådes at holde opløsningen i blæren i 2 timer. Patienter der har fået BCG kan forlade afdelingen og tømme blæren på normale toiletter.

Bivirkningerne til skyllebehandling med BCG er mere udtalte end ved skyllebehandling med kemoterapi. BCG kan give lokale, irritative blæresymptomer som dysuri og pollakisuri og hæmaturi, samt mere generelle komplikationer som feber, kvalme, utilpashed og kulderystelser (BCGitis). I et EORTC studie fik 69,4% af patienterne bivirkninger og 7,8% stoppede behandlingen før tid på grund af bivirkninger(23).

Sjældne men alvorlige komplikationer som BCGitis, BCG hepatitis, pneumoni og sepsis må behandles i samarbejde med medicinske specialister.

BCG-skylnings regime består af 6 skylninger med én uges interval efterfulgt af kontrol med skopi og cytologi, som tidsmæssigt bør ligge ca 4 mdr efter en tidligere TUR-B dog mindst én måned efter endt skyllebehandling. Er der tidligt recidiv kan der gives yderligere en serie med 6 skylninger med én uges interval. Ved fortsat manglende respons bør patienten evalueres med henblik på cystektomi, da der da er høj risiko for udvikling af stadieprogression. Ved komplet respons kan behandlingen fortsættes som vedligeholdelses behandling.

Længden af **vedligeholdelsesbehandling** er ikke sikkert dokumenteret. I et nyligt randomiseret kontrolleret studie fra EORTC findes en lille reduktion i recidiv frekvensen ved vedligeholdelsesbehandling i 3 år overfor 1 år. Der var dog ingen signifikant forskel med hensyn til progression eller overlevelse (23, 24).

Sammenholdt med ovenstående metaanalyse(17) anbefales vedligeholdelsesbehandling på minimum et år. Hos patienter med mange risikofaktorer kan 3 års vedligeholdelsesbehandling overvejes under hensyntagen til gener og compliance.

Behandlingen kan gives i form af 3 skylninger med én uges interval som opstartes 3 måneder efter påbegyndelse af induktionsbehandlingen og herefter yderligere 3 måneder efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling (ca. 6 måneder efter påbegyndt induktionsbehandling) og derefter hver 6. måned i 1-3 år i alt fra påbegyndelse af induktionsbehandling. Forud for påbegyndelse af hver skylleserie foretages skopisk kontrol. Efter endt vedligeholdelsesbehandling fortsættes kontrol hver 4. måned indtil 2 år efter seneste TURB/recidiv og herefter i hht 4-8-12 modellen.

(Grafisk fremstilling af follow-up ud fra 4-8-12 modellen: [se bilag 2](#)).

Modellen udføres praktisk ved, at kontrolcystoskopi udføres hver 4. måned indtil der ikke er recidiv. Derefter udføres **én** cystoskopi efter 8 måneder. Er der ikke recidiv ved denne cystoskopi, udføres cystoskopi fremover hver 12. måned. Ved recidiv gentages regimet.

Anbefalingerne bygger på den nævnte studierapport fra 1997(8). 4-8-12 modellen har gennem mere end de sidste 10 år dannet grundlag for de danske kontrolregimer. Selv om studiet bygger på data af ældre dato, så findes ingen studier af højere kvalitet på området.

Det antages, at mange tumorrecidiver skyldes insufficient TUR-B med efterladelse af tumorvæv og manglende identifikation og fjernelse af små tumorer/dysplasi. Efter hyppige tidlige kontroller vil fremtidige tumorer være "de novo" tumorer, som antages at udvikle sig over længere tid, og derefter kan cystoskopiintervallerne øges væsentligt.

Internationalt anbefales første kontrol efter TUR-B at være ved 3 måneder. Det er i flere studier vist, at denne kontrol er vigtig for prognosen hos den enkelte patient, men ikke hvorfor der er valgt et 3 måneders interval(25). Der findes generelt ingen evidens for nuværende europæiske eller danske kontrolregimer ud over ovenstående(8). Der er kun publiceret et enkelt randomiseret studie på området, hvor skopisk kontrol var ens i begge grupper mens interventionen bestod i hyppigere UL-kontroller i den ene studie-arm(26). Der kunne ikke påvises forskel i recidivhyppighed mv i dette studie.

I DaBlaCa er det bevidst valgt at afvige fra EAU's follow-up regime og det anbefales at følge patienterne som beskrevet i 4-8-12 modellen. Dette skyldes at EAU's anbefalinger vil afstedkomme en del flere cystoskopier pr patient over tid og den evidens, hvorpå dette er bygget er meget svag med udgangspunkt i patientkohorter behandlet i 1980'erne og 1990'erne. Der er siden denne tidsperiode sket en betydelig forbedring af kikkertudstyr og behandling af blæretumorer og således formodes det, at tilbageværende tumorvæv efter cystoskopi, og dermed tidlig recidivrate generelt er faldet. Dette retfærdiggør et kontrolregime med færre cystoskopier. Hertil må desuden medregnes den betydning på patienternes livskvalitet som gentagende undersøgelser har. Ved enhver cystoskopi er der risiko for urinvejsinfektion og blod i urinen samt svie og smerte ved de første vandladninger efterfølgende. Kan antallet af cystoskopikontroller nedsættes vil dette ikke udelukkende have en positiv samfundsøkonomisk betydning, det må således også formodes at have en positiv effekt for patienternes livskvalitet.

Bemærkninger og overvejelser

Det bør bemærkes, at der fra producentens side er generelle kontraindikationer for intravesical benyttelse af både Mitomycin C og BCG. Foruden de nedenfor nævnte, skal det desuden anføres, at fertile kvindelige patienter og mandlige patienter med partner i fertil alder, skal anvende sikker kontraception eller være seksuelt afholdende under skyllebehandlingsforløb og 6 måneder efter ved behandling med Mitomycin C. I den første uge efter intravesical BCG behandling bør mandlige patienter benytte kondom under samleje.

Yderligere generelle kontraindikationer for benyttelse af Mitomycin C og BCG:

- Overfølsomhed over for produktet
- Graviditet og Amning
- Perforering af blærevæg
- Cystitis

Desuden skal det generelt bemærkes ved Ta tumorerne, at det er et problem med international litteratur hvor Ta oftest undersøges og opgøres sammen med T1 tumorerne under: Non muscle invasive bladder cancer, NMIBC. Der er her tale om meget prognostisk forskellige tumortyper hvor der oftest bør vælges forskellig behandlingsstrategi.

I fremtiden kan man forvente at et opfølgingsforløb kan individualiseres yderligere ved fx at blive afhængigt af hvilken behandling patienterne har modtaget eller med hvilken teknik de er behandlet (fx flex. PDD, NBI og lignende).

Det er både i patienternes interesse og samfundsøkonomisk en fordel hvis antallet af opfølgingscystoskopier kan nedsættes. Yderligere forskning på området er tiltrængt.

Flade læsioner

Metaplasi:

14. **Patienterne bør ikke følges, undtagen patienter med keratiniserende planocellulær metaplasi som bør følges livslangt med årlig cystoskopi. [D]**

Dysplasi:

15. **Ved fladeformet dysplasi som eneste fund bør patienterne følges som patienter med low grade tumorer. [D]**

CIS

16. **Behandles med BCG skylninger incl. vedligehold. [A]**
17. **Første cystoskopikontrol efter BCG induktion bør udføres med PDD eller NBI med biopsi af suspekte områder. Ved normal cystoskopi og negativ urincytologi kan biopsier undlades. [B]**
18. **Ved fortsat CIS efter første induktionskur, bør ny induktionskur overvejes. [D]**
19. **Kontrolleres forud for hver vedligeholdsbehandling med flexcystoskopi. Herefter hver 4. måned indtil 2 år efter induktionsbehandling. Herefter årlig kontrol. Kontrollen bør fortsætte livslangt. [D]**
20. **Ved manglende effekt af skyllebehandling på CIS eller ved tegn på progression må cystektomi overvejes. [A]**
21. **Urincytologi skal benyttes til kontrol af CIS. [B]**

Litteratur og evidensgennemgang

Metaplasi og dysplasi:

Der er i 2008 lavet et review på keratiniserende planocellulær metaplasi(27)[1a-]. Det konkluderes, at der

på nuværende tidspunkt ikke foreligger tilstrækkelig litteratur til at kunne betegne keratiniserende planocellulær metaplasi som en præmalign tilstand, men at der alligevel bør foretages opfølgning hos disse patienter.

WHO's klassifikation fra 2016 danner ligeledes baggrund for anbefalingerne i dette afsnit(6)[5].

CIS:

Den største metaanalyse vedr. Mitomycin vs. BCG skyllebehandlinger på NMIBC, herunder CIS, er lavet i 2009 på i alt 9 studier og 2820 patienter. Studiet er lavet på individuelle patient data(28) [1a]. Recidivrisikoen var mindre for patienter, der havde modtaget behandling med BCG inkl. vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med Mitomycin (en reduktion på 35% ($p < 0,0001$)). Det konkluderedes, at vedligeholdelsesbehandlingen var nødvendig efter BCG for at opnå denne effekt.

Med henblik på at undersøge den bedste måde til diagnosticering af CIS og flad dysplasi er i 2017, i DaBlaCa regi, lavet et stort multicenterstudie(29) [2b]. Der er tale om et prospektivt ikke-randomiseret single-arm studie, hvor man anvender in-patient evaluation af hhv. hvidt lys, NBI og PDD mht. diagnostik af CIS. I alt er 171 patienter fra 4 forskellige centre i Danmark og Norge inkluderet. Man fandt en signifikant bedre sensitivitet mht. diagnostik af CIS ved både NBI og PDD sammenlignet med hvidt lys, mens der ikke var forskel mellem fund ved NBI og PDD. Studiet er det største af sin slags som laver direkte sammenligning mellem NBI og PDD mht. CIS diagnostik.

Med det formål at opbygge evidensbaserede guidelines for diagnosticeringen og behandlingen af Ta tumorer og CIS, er der i 2005 publiceret en konsensusrapport baseret på struktureret reviews på området(30) [5]. I alt er gennemset 100 publikationer med ca. 6093 ptt. Man kom frem til, at anbefale ny induktionskur ved manglende effekt af første induktionskur med BCG. Det forventes at 50% af patienterne vil respondere på den efterfølgende induktionskur. Det er den eneste litteratur på området som ikke er en lille retrospektiv patientserie, men anbefalingerne ang. CIS bygger bl.a. på 'ekspert vurderinger' grundet manglende litteratur med højere evidensniveau.

Patienter, der ikke responderer på behandlingen med BCG har en meget høj risiko for at dø af sin sygdom pga. progression. Dette er konklusionen på et større RCT med BCG induktion vs. BCG + vedligeholdelse fra 2009 (31) [1b]. I alt indgår 593 patienter i studiet. Patienter der opnåede et komplet respons under induktionsbehandlingen med BCG havde en 5-års overlevelse på 70%. For patienter uden komplet respons var dette 62% [hazard ratio (HR) 0,60; 95% CI 0,44 – 0,81; $P = 0,0008$].

Evidensen for rutinemæssig biopsi efter BCG induktion ved CIS er meget beskedent og de internationale Guidelines giver ikke rekommandationer hverken for eller imod rutinemæssig biopsi efter BCG-induktion. Et retrospektivt studie fra 2012 finder at der ved normal cystoskopi og negativ cytologi (75 patienter) findes positive biopsier hos 6% ved første kontrol efter BCG for CIS(32). Ved en kumulativ analyse af 6 studier (790 patienter) finder de, i studiet, positive biopsier hos 5% ved normal cystoskopi og negativ cytologi. Det konkluderes at patienter der efter BCG induktion har normal flexcystoskopi og urincytologi ikke behøver biopsi i GA.

Patientværdier og – præferencer

Patienterne bør tilbydes den behandling, der medfører mindst mulig risiko for progression, men som samtidig tager hensyn til sequelae og den enkelte patients ko-morbiditet og præferencer.

Rationale

Metaplasi:

Metaplasi betegner ændring af et epitel til en anden og ofte mere robust type af epitel. Metaplasi forekommer ofte i blæreslimhinden og ses bl.a. ved f.eks. gentagen irritation eller ved infektion. Metaplasi, af både planocellulær, glandulær og nefrogen type, ses hyppigt og er oftest fokal, reversibel og ikke præmalign. Det anbefales derfor ikke at kontrollere spredte foci med metaplasi. Er der derimod tale om keratiniserende planocellulær metaplasi eller meget udbredt metaplasi, anbefales at ptt. følges livslangt med årlig cystoskopi(6, 27).

Keratiniserende pladeepitelmetaplasi er formentlig den type metaplasi, der er tættest associeret med udviklingen af karcinom og foruden kronisk inflammation er bilharziose (schistosomiasis) kraftigt forbundet hermed. Et karcinom udviklet i slimhinde med planocellulær metaplasi bliver af planocellulær type.

Ved glandulær metaplasi bliver en eventuel malign omdannelse til et adenokarcinom.

Risikoen for udvikling af karcinom i en metaplasi synes at være afhængig af metaplasiens udbredelse. Derfor skal metaplasi og dennes udbredelse altid vurderes og beskrives. Det anbefales derfor at udbredt metaplasi kontrolleres som en Ta tumor(27, 33-36).

Dysplasi:

Urotelial dysplasi (dvs. fladeformet low grade dysplasi) forekommer sjældent som isoleret fund uden ledsagende blæretumor. Samtidig er diagnosen vanskelig at stille, idet de relativt diskrete urotelforandringer skal adskilles fra reaktivt betinget (ikke-dysplastisk) urotel atypi. Interobservatørvariationen blandt patologer er betydelig og der er kun få studier som har undersøgt risikoen for at urotelial dysplasi progredierer til et værre sygdomsstadie, dvs. til enten CIS (fladeformet high grade dysplasi) eller Ta low grade tumor eller ekstremt sjældent til invasivt urotelialt karcinom. For dysplasi er angivet 15-20% progressionsrisiko, både til CIS og Ta low grade, men der foreligger ingen store studier på området. Ved primær dysplasi, dvs. uden ledsagende eller tidligere urotelsygdom, kan ptt. følges som for low grade tumorer, dvs. efter 4-8-12 modellen. Ved sekundær dysplasi (dvs. kendt tidligere urotelsygdom), bør kontrolforløbet planlægges med hensyntagen til den tidligere type af urotelsygdom. Ptt. kan med fordel drøftes på blære MDT.

CIS:

Uden behandling vil ca 60% af patienterne med CIS progrediere til invasiv sygdom(37), hvorfor der klart er indikation for aktiv behandling af CIS. Cystektomi på baggrund af CIS alene giver glimrende cancerspecifik overlevelse, men vil betyde en overbehandling i op mod 50% af tilfældene(30). Hertil kommer den betydning en cystektomi må formodes at have på patienternes livskvalitet. Cystektomi anbefales derfor ikke som førstevalg hos patienter alene med CIS.

CIS behandles primært med BCG-skylning. Er der ikke komplet respons herefter anbefales endnu en induktionskur inden cystektomi overvejes. Dog må ønsket om en blærebevarende behandling ikke overskygge behovet for en cystektomi såfremt patienten ikke responderer på BCG skyllebehandlingerne. På baggrund af

ovenfor gennemgået litteratur må konkluderes, at disse patienters risiko for progression og død af muskelinvasiv blærekræft er betydende og cystektomi bør her overvejes på vide indikationer.

Ved komplet respons efter induktionsbehandling bør patienter med CIS modtage vedligeholdelsesbehandling (se regimet for BCG vedligehold under Ta tumorer, afsnittet Intravesikal BCG skylning)

Kontrol af CIS bør udføres som PDD- eller NBI-guidede biopsier af suspekterede områder. Dette konkluderes på baggrund af det danske multicenterstudie som viste, at såvel PDD som NBI er bedre end hvidt lys alene til at påvise CIS mens man ved brug af PDD hhv. NBI fandt det samme antal patienter med CIS(29) Der skal mindst være et interval på 4-6 uger mellem sidste skyllebehandling og PDD for at undgå falsk positiv fluorescens og svært vurderbar histologi grundet skylningsinduceret inflammation(38).

I forhold til rutinemæssige selected site biopsier efter endt BCG behandling for CIS er evidensen svag, studierne retrospektive men det bedste studie der ligger(32) konkluderer alligevel, at ved normal cystoskopi og normal cytologi kan man undlade at bedøve patienten og tage biopsier.

Studierne der ligger til grund for Swieteks arbejde er alle af ældre dato op til 2009. Siden da har vi fået bedre udstyr samt NBI og PDD i ambulant regi som nok styrker argumentet om ikke at biopserer alle. På baggrund heraf anbefales at første cystoskopikontrol efter BCG induktion bør udføres med PDD eller NBI med biopsi af suspekterede områder, men at der ved normal cystoskopi og negativ urincytologi kan undlades biopsier.

På grund af det store progressionspotentiale ved CIS (selv efter BCG behandling er den komplette responsrate kun på 70%-80%(30)) bør CIS kontrolleres hyppigt. Litteraturen er gennemgået under Ta tumorer, og da CIS pr definition er en højrisiko sygdom bør de kontrolleres som dette. Kontrollen bør fortsætte livslangt.

Ved påvisning af CIS i urethra prostatica eller i prostatas udførsels gange bør cystektomi kraftigt overvejes. Vælges konservativ strategi, foretages transurethral resektion for at åbne blærehalsen før skyllebehandling samt for at vurdere affektionen nøjere. Findes der stromal invasion er der indikation for mere radikal behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Urincytologi i månederne umiddelbart efter skyllebehandling kan være vanskelig at vurdere på grund af inflammation. Det anbefales dog fortsat at CIS kontrolleres med urincytologi.

4. Referencer

1. DaBlaCaData. https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablacadata_aarsrapport_2017_v2_endelig.pdf 2017 [
2. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
3. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182(5):2195-203.
4. Bryan RT, Wallace DM. 'Superficial' bladder cancer - time to uncouple pT1 tumours from pTa tumours. *BJU Int.* 2002;90(9):846-52.
5. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE. *Bladder biopsy interpretation.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. 67-74 p.
6. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
7. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *EurUrol.* 2016;69(2):231-44.
8. Hermann GG. *BCR BLÆRE-CANCER-REGISTRET.* 1997.
9. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol.* 2005;173(4):1108-11.
10. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *The Journal of Urology.* 1996;155(4):1233-8.
11. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004;63(4):682-6; discussion 6-7.
12. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, Jiang L, Yang K, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2011(5):Cd006885.
13. Colombo R, Rocchini L, Suardi N, Benigni F, Colciago G, Bettiga A, et al. Neoadjuvant short-term intensive intravesical mitomycin C regimen compared with weekly schedule for low-grade recurrent non-muscle-invasive bladder cancer: preliminary results of a randomised phase 2 study. *Eur Urol.* 2012;62(5):797-802.
14. Mostafid AH, Porta N, Cresswell J, Griffiths TRL, Kelly JD, Penegar SR, et al. CALIBER: a phase II randomized feasibility trial of chemoablation with mitomycin-C vs surgical management in low-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2020;125(6):817-26.
15. Lindgren MS, Bue P, Azawi N, Blichert-Refsgaard L, Sundelin MO, Dyrskjøt L, et al. The DaBlaCa-13 Study: Short-term, Intensive Chemoresection Versus Standard Adjuvant

- Intravesical Instillations in Non-muscle-invasive Bladder Cancer-A Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2020;78(6):856-62.
16. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2018;73(6):925-33.
 17. Chen S, Zhang N, Shao J, Wang X. Maintenance versus non-maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation for non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of surgery (London, England).* 2018;52:248-57.
 18. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012;62(2):290-302.
 19. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol.* 2015;33(2):66.e25-31.
 20. Slater SE, Patel P, Viney R, Foster M, Porfiri E, James ND, et al. The effects and effectiveness of electromotive drug administration and chemohyperthermia for treating non-muscle invasive bladder cancer. *AnnRCollSurgEngl.* 2014;96(6):415-9.
 21. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(1):43-51.
 22. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de CO, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *EurUrol.* 2016;69(6):1046-52.
 23. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van AG, et al. Side Effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the Treatment of Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Bladder: Results of the EORTC Genito-Urinary Cancers Group Randomised Phase 3 Study Comparing One-third Dose with Full Dose and 1 Year with 3 Years of Maintenance BCG. *EurUrol.* 2014;65(1):69-76.
 24. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van AG, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *EurUrol.* 2013;63(3):462-72.
 25. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71(3):447-61.
 26. Olsen LH, Genster HG. Prolonging follow-up intervals for non-invasive bladder tumors: a randomized controlled trial. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum.* 1995;172:33-6.
 27. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int.* 2008;81(3):247-51.
 28. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56(2):247-56.
 29. Drejer D, Beji S, Oezeke R, Nielsen AM, Hoyer S, Bjerklund Johansen TE, et al. Comparison of White Light, Photodynamic Diagnosis, and Narrow-band Imaging in Detection of Carcinoma In

- Situ or Flat Dysplasia at Transurethral Resection of the Bladder: the DaBlaCa-8 Study. *Urology*. 2017;102:138-42.
30. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):90-107.
 31. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2009;27(2):155-9.
 32. Swietek N, Waldert M, Rom M, Schatzl G, Wiener HG, Susani M, et al. The value of transurethral bladder biopsy after intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a retrospective, single center study and cumulative analysis of the literature. *J Urol*. 2012;188(3):748-53.
 33. Ozbey I, Aksoy Y, Polat O, Bicgi O, Demirel A. Squamous metaplasia of the bladder: findings in 14 patients and review of the literature. *International urology and nephrology*. 1999;31(4):457-61.
 34. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, Loftus B, Butler MR. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *European Urology*. 2002;42(5):469-74.
 35. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R, et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2002;440(1):3-11.
 36. Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2006;30(7):883-91.
 37. Zieger K, Jensen KM. Long-term risk of progression of carcinoma in situ of the bladder and impact of bacille Calmette-Guerin immunotherapy on the outcome. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(6):411-8.
 38. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, Jonges TN, van Swol CF, Bosch JL. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*. 2010;57(4):655-60.

5. Metode

Litteratursøgning

De danske nationale kliniske retningslinjer 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 2021 retningslinjerne for behandling og kontrol af ikke-invasive blæretumorer er sket ved en opdatering af gældende retningslinjer på området samt ved sammenligning med EAU guidelines.

Litteraturen er søgt ved ad hoc søgning over allerede eksisterende referenceliste på gældende retningslinje. Følgende database er benyttet i søgningen: PubMed.

Der er bl.a søgt på følgende keywords: Bladder cancer; Diagnosis; European Association of Urology; Guidelines; Bacillus Calmette-Guérin (BCG); Intravesical chemotherapy; Prognosis; Recurrence; Transurethral resection (TUR); Urothelial carcinoma; Non-muscle-invasive; Maintenance. 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 ikke-invasive blæretumorer (Ta og CIS)* af 2020. Denne opdatering er foretaget af DaBlaCas medlemmer i samarbejde med reservelæge Linea Blichert-Refsgaard.

På DaBlaCa styregruppemøderne d. 28-29 oktober 2021, 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 og 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.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne i denne konkrete retningslinje udløser betydelig merudgift i forhold til allerede gældende procedure. En ændring fra TURB ved alle recidivtumorer til en strategi med primær kemoablation vil ikke umiddelbart udløse merudgift i de tilfælde, hvor en TURB alligevel ville medføre adjuverende instillationsbehandling. I de tilfælde, hvor man ikke ville tilbyde adjuverende instillationsbehandling vil udgifter til skyllebehandling delvist kunne dækkes af reduktion i behovet for TURB i general anæstesi. Der vil endvidere potentielt være flere logistiske udfordringer med indførelse af kemoablation pga det mere intense skylle regime over kort tid.

Behov for yderligere forskning

Ved gennemgang af litteraturen har man identificeret et behov for yderligere forskning vedrørende det optimale opfølgingsregime for ikke-invasive blæretumorer. Der foreligger således ikke sufficient forskning på hvornår cystoskopikontrollerne bør placeres for at være mest hensigtsmæssige – både i forhold til sygdomsopfølgning og behandling, men også i forhold til patienternes livskvalitet og det samfundsmæssige aspekt i denne store patientgruppe. I forhold til hvilke patienter i mellemrisikogruppen som kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed, er dette heller ikke videnskabeligt belyst. Man må for nuværende lave denne vurdering på baggrund af klinisk fornuft, men yderligere forskning på området er anbefalelsesværdigt.

Det forventes, at man i fremtiden vil kunne tilrettelægge opfølgning og behandlingen baseret på både kliniske, histopatologiske og molekylære karakteristika. Der er dog et klart behov for yderligere forskning på området. I tillæg hertil mangler, både nationalt og internationalt, forskningsmæssig vished om de eventuelle konsekvenser behandlingen for ikke-invasive blæretumorer kan have på selve blærefunktionen. Dette aspekt er relevant da blærefunktionen har stor betydning for patienternes efterfølgende livskvalitet.

Forfattere

DaBlaCa består af:

Fra Dansk Urologisk Selskab:

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

Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital

Knud Fabrin, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Juan Luis Vásquez, afdelingslæge, PhD, Roskilde Sygehus Region Sjælland

Ulla Nordström Joensen, afdelingslæge, PhD, Rigshospitalet

Thor Knak Jensen, overlæge, Odense Universitetshospital

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

Fra Dansk Radiologisk Selskab:

Claus V. Jensen, overlæge, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Molekylær Medicin:

Lars Dyrskjøt Andersen, professor, PhD, Aarhus Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:

Helle Westergren Hendel, overlæge, Herlev Hospital

Konverteringen af retningslinjerne er gjort i samarbejde med:

Linea Blichert-Refsgaard, reservelæge, PhD-studerende, Aarhus Universitetshospital

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Nogle af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. 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.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Overholdelse af retningslinjen monitoreres af DaBlaCa-Data. 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=1000000501>

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Aktuelt foreligger ingen eksakt søgestreng på denne retningslinje.

Bilag 2 – Follow-up af fra 4-8-12 modellen:

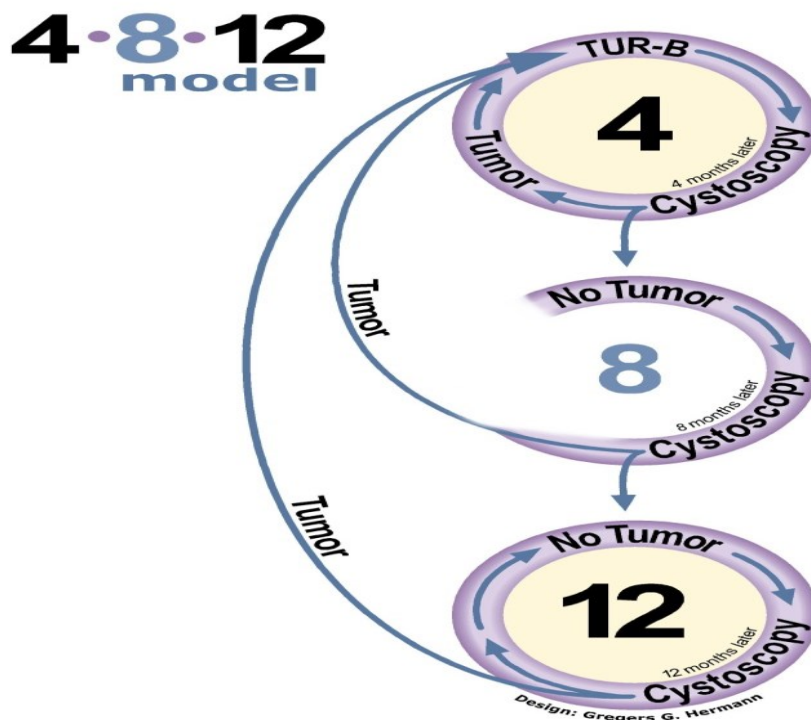


Fig. 1: 4-8-12 model til follow-up af lav-risiko og mellem-risiko tumorer. Design GG Herman

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.