



Udredning af blæretumorer

– Patologi, histologi og diagnostik

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

25. oktober 2019 (DaBlaCa)

Administrativ godkendelse

20. februar 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 23. oktober 2020

INDEKSERING

DaBlaCa, blærekræft, blæretumorer,
udredning, patologi, histologi, diagnostik

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Anmeldelsespligt	3
Tumorbeskrivelse	3
Histologisk undersøgelse	3
Kodning til Patobank.....	4
Udredningsforløb og pakkeforløb	4
Billeddiagnostik.....	5
Cystoskopi, TUR-B og Cytologi	5
2. Introduktion	7
3. Grundlag	10
Anmeldelsespligt	10
Tumorbeskrivelse	11
Histologisk undersøgelse	12
Kodning til Patobank.....	15
Udredningsforløb og pakkeforløb	16
Billeddiagnostik.....	19
Cystoskopi, TUR-B og Cytologi	23
4. Referencer	31
5. Metode	38
6. Monitoreringsplan.....	40
7. Bilag	41

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 sygdoms område: <https://www.sst.dk/>

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Anmeldelsespligt

1. Tumorer udgående fra blæren er anmeldelsespligtige til Cancerregistret. (D)
2. Erhvervsmæssig sammenhæng med blæretumorer er anmeldelsespligtig til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring (www.aes.dk). (D)

Tumorbeskrivelse

T-stadie

3. Tumors udbredelse/dybdevækst klassificeres i henhold til 8. udgave af TNM klassifikationen fra Union International Contre le Cancer (UICC) fra 2016, dog bør stadie T1 tumorer subklassificeres i T1a og T1b (figur 1 og tabel 1, bilag 2). (D)

Klassifikation og malignitetsgrad

4. Blæretumorer inddeles i hht. WHO's klassifikation. Således anføres den morfologiske variant af tumor ligesom der angives en malignitetsgrad. (D)

Histologisk undersøgelse

Væv udtaget ved endoskopisk biopsi/ resektion (TUR-B)

5. Alt materiale bør indstøbes, dog max. 10 vævsblokke pr tumor. (D)

Cystektomi præparatet

6. Forholdene vedr. resektionsrande (inkl. urethra og ureteres) bør beskrives. (D)
7. Rutinemæssig frysesnitsundersøgelse af urethra/ureter resektionsrandene anbefales ikke. (B)

PDL1-bestemmesle

8. Såfremt det kan have behandlingsmæssig betydning for patienten, bør PDL-1 bestemmelse foretages på væv fra tumor eller metastaser. (D) (Se yderligere i afsnittet om immunterapi, retningslinjen findes [her](#))

Kodning til Patobank

9. Alle vævsbeskrivelser kodes efter de retningslinjer, der er anbefalet af Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi. (D)

Kodebeskrivelsen ses [her](#).

Udredningsforløb og pakkeforløb

10. Patienter henvist med makroskopisk eller mikroskopisk hæmaturi, hvor der findes normale forhold ved CT-urografi og cystoskopi kan afsluttes mht kræftmistanken. (C)
- Skal evt. yderligere symptomudredes
 - Anbefales fornyede undersøgelser, hvis der senere optræder symptomer fra urinvejene eller fornyet makroskopisk hæmaturi.
11. Asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi udredes ikke. (B)
12. Patienter skal henvises til udredning i pakkeforløb ved mindst et af nedenstående kriterier, der giver begrundet mistanke om kræft: (B)

(Efter Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for kræft i blære og i nyrer")

- Patienter med synligt blod i urinen uden anden åbenbar årsag*
- Ikke synligt blod i urinen hos patienter over 60 år fundet ved udredning af symptomer i form af smerter i blæreregionen og/eller irritative vandladningsgener eller flanksmerter og/eller palpabel udfyldning
- Patienter med billeddiagnostisk mistanke om tumor i nyre, nyrebækken, urinleder eller blære ved undersøgelse udført på radiologisk afdeling (Se nedenstående afsnit)
- Patienter med tidligere tumor i blæren, urinleder eller nyrebækken, der som del af opfølgingsregime med skopi eller billeddiagnostik får påvist ny tumor i blæren, nyrebækken eller urinleder.

Patienter, der følges i et fast opfølgingsprogram i henhold til de landsdækkende kliniske retningslinjer på grund af tidligere ikke-invasiv blærekræft (Ta-tumorer), skal ikke henvises til nyt pakkeforløb.

*Anden åbenbar årsag kan f.eks. være dysreguleret antikoagulansbehandling, 1. gangs dyrkningsverificeret urinvejsbetændelse og hæmaturi efter urinretention.

Hele kræftpakkedokumentet kan downloades fra sundhedsstyrelsen på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Billeddiagnostik

Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi)

13. CT-urografi bør foretages hos patienter hvor der mistænkes nyre- eller urinvejscancer. (B)
14. MR-urografi eller MR-hydrografi suppleret med diffusionsvægtet MR af nyrer (og evt urinveje) kan være et alternativ hvis CT-urografi ikke kan gennemføres. (B)
15. Stadietinddeling af urinvejscancer
16. Hvor radikal behandling overvejes bør patienten få foretaget FDG-PET/CT-scanning af thorax og abdomen med henblik på metastaser. (B)
17. Fund ved FDG-PET/CT-scanning af thorax, som ikke kan klassificeres yderligere på grund af ringe størrelse bør ikke have opsættende virkning på en eventuel behandling, men bør kontrolleres ved de opfølgende undersøgelser af patienten efter kirurgi. (D)
18. Stadietinddelingen bør ikke være mere end fire uger gammel ved behandlingsstart. (D)

Opfølgning efter cystektomi

19. CT-scanning af thorax og abdomen anbefales. (B)

Cystoskopi, TUR-B og Cytologi

20. Tumor beskrives mht: (B)
 - a. Antal
 - b. Størrelse
 - c. Karakteristika (papillifere, solide, ulcerende eller nekrotiske).
21. Øvrige slimhinde i blære og urethra beskrives. (B)

22. Slimhinden i forvæggen ned mod blærehalsen kan være vanskelig at overskue, eventuelt skiftes til 30 eller 70 graders optik under TUR-B. (D)
23. Der laves altid bimanuel palpation ved TUR-B til vurdering af klinisk tumorstadiet og forhold i bækkenet mhp evt klinisk T4b tumor. (D)
24. Der laves komplet tumorresektion hvis tumor skønnes ikke-invasiv. (D)
25. Den primære resektion bør indeholde detrusor muskel med mindre det klinisk drejer sig om en mindre tumor af lav malignitetsgrad. (B)
26. Ved oplagt malign tumor, hvor radikal tumorresektion ikke skønnes mulig, kan spånbiopsier til bekræftelse af histologisk diagnose være tilstrækkelig. (D)
27. Fluorecensguidet cystoskopi (PDD) og Narrow Band Imaging (NBI) påviser flere CIS forandringer og giver en mere komplet tumorresektion sammenlignet med hvidt lys. (B)
28. Ved primær resektion tages enten PDD guidede, NBI guidede eller selected site biopsier. (B)
29. Indikationer for PDD eller NBI: (B)
 - a. Førstegangsbæretumor mhp komplet resektion og som alternativ til selected site biopsier mhp påvisning af CIS
 - b. Første kontrol efter BCG pga. CIS
 - c. High grade/malignitetssuspekterede celler i urinen ved normale fund ved cystoskopi og CT-urografi
30. Urincytologi anbefales til kontrol ved højrisiko tumorer og CIS. (A)
31. Perioperativ instillation af mitomycin C bør tilbydes patienter med lav risiko tumorer, hvor kriterierne i anbefaling 32 ikke er tilstede. (A)
32. Perioperativ Mitomycin C skylning bør IKKE anvendes ved følgende: (A)
 - mere end 7 primære tumorer.
 - mere end én primær tumor hvis mindst én er >3 cm
 - mere end én recidivtumor
 - under 1 år siden sidste recidiv

2. Introduktion

Der nydiagnosticeres omkring 2000 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.

På diagnosetidspunktet vil omkring 50% af alle blæretumorer være invasive, og halvdelen af de invasive tumorer er tillige muskelinvasive(2, 3). Invasiv vækst er tegn på aggressiv tumor med stor tendens til progression. Disse tumorer bør derfor behandles med særlig opmærksomhed med henblik på tidlig radikal kirurgisk behandling.

Begrebet overfladiske blæretumorer refererer både til non-invasive tumorer og til tumorer der invaderer lamina propria. Da begrebet således i prognostisk sammenhæng inkluderer to meget forskellige tumortyper, er begrebet ikke hensigtsmæssigt (2). I det følgende vil der derfor blive skelnet mellem non-invasive og invasive blæretumorer.

Betydningen af forskellige prognostiske faktorer med hensyn til recidiv og progression er undersøgt i flere studier (4-8). Den vigtigste prognostiske faktor ved blæretumor har vist sig at være T-stadie, fastlagt enten histologisk eller klinisk.

Af mere detaljerede prognostiske faktorer findes histologisk gradering, tumorstørrelse, simultan carcinoma in situ og multiplicitet (9).

Uspecifikke faktorer, der påvirker prognosen i negativ retning, er fund af lav hæmoglobin og stase af øvre urinveje.

Kardinal symptomet ved blæretumorer er blod i urinen. Hæmaturi i varierende grad og oftest intermitterende optræder hos 80-90% af patienter med blæretumor (10). Monosymptomatisk hæmaturi er det hyppigste symptom, men hos en del patienter optræder tillige trykken eller smerter bag symfyen eller irritative vandladningsgener (urge og dysuri) samt recidiverende cystitis.

Asymptomatiske patienter er typisk patienter med tidligere blæretumor, der får påvist recidiv/ny tumor ved kontrol, men kan også være førstegangstumorer, der tilfældigt påvises i forbindelse med anden undersøgelse.

Urologisk udredning ved hæmaturi eller ved mistanke om blæretumor omfatter følgende:

- Anamnese med vægt på urinvejssymptomer, tobaksforbrug og erhvervseksposering
- Objektiv undersøgelse med palpation af abdomen, rectaleksploration/GU samt vurdering af performance status
- Urinstix og urindyrkning ved tegn på UVI
- Biokemi: s-kreatinin
- CT-urografi
- Cystoskopi

Påvises blæretumor eller anden form for patologi i blæren foretages cystoskopi i anæstesi med, så vidt det er muligt, transurethral resektion af tumor, selected site biopsier og bimanuel palpation af blæren. I kombination med den histologiske vævsundersøgelse opnås et relativt sikkert billede af tumorstadiet og grad. I mange tilfælde vil dette indgreb være den definitive behandling af blæretumoren.

Primær cancer i nyrer og urinveje har i de fleste tilfælde en todelt diagnostik, hvor det primære symptom, hæmaturi, udredes med cystoskopi og CT-urografi med henblik på at differentiere mellem tumorer i nyrer og tumorer i urinveje (og patienter uden sygdom eller med anden sygdom) og en efterfølgende, hovedsageligt billeddiagnostisk vej, hvor patienten stadiet inddeles og der foretages en klinisk operabilitetsvurdering.

Der er flere kendte risikofaktorer for udvikling af blæretumorer. Cigaretrykning per se er forbundet med en 3 gange øget risiko for udvikling af blæretumor. Antal pakkeår er i sig selv ligefrem proportional med øget risiko og tilsyneladende mere aggressiv sygdom (11, 12).

Af andre kendte ætiologiske faktorer findes benzenderivater og aromatiske aminer, som man kan blive eksponeret for i bl.a. transportsektoren, i stål- og aluminium industrien samt i farve-, gummi, tekstil- og kemikalieindustrien (13). Pga. kronisk eksponering for forskellige farvestoffer har frisører en øget risiko for udvikling af blæretumor (14). Derimod har det ikke været muligt at påvise en øget forekomst af blæretumor ved personer, der hyppigt får farvet hår sammenlignet med personer, der aldrig har været eksponeret for hårfarveprodukter (15). Tidligere strålebehandling mod bækkenet samt indtag af fenacetin og cyklofosamid er ligeledes kendte risikofaktorer for udvikling af transitiocellulær tumor i urinvejene (16, 17).

Patogenesen ved planocellulære blæretumorer kan oftest tilskrives irritative tilstande i blæren så som tidligere bilharzia infektion, anvendelse af blærekateter gennem lang tid eller kronisk blæreinfektion (18). Patogenesen ved adenomatøse blæretumorer kendes ikke, men urachus-rest er beskrevet som udgangspunkt for op mod en tredjedel af alle adenocarcinomer (19).

Kostfaktorer er kun minimalt associeret med udvikling af tumorer i blæren. Der er således kun fundet holdepunkt for en minimalt øget risiko ved lavt indtag af frugt og grønt samt højt fedtindtag (20).

Formål

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

Formålet med denne specifikke retningslinje er, at danne et håndterbart arbejdsredskab til brug i den kliniske hverdag under udredningen af blæretumorer. Den korrekte udredning, herunder patologi, histologi og diagnostik, er afgørende for at patienten modtager den rette behandling.

Patientgruppe

Diagnosekode i Landspatientregistret: ICD-10 koder:

- DZ031H2: Observation pga mistanke om kræft i urinblæren.
- DD095: Non-invasiv papillær tumor (Ta) i urinblæren
- DD090: Carcinoma in situ i urinblæren
- DD303: Godartet tumor i urinblæren (fraset uroteliale Ta-tumorer) Inkl. (inverteret) uroteliale papillom

- DC679: Kræft i urinblæren

Der er altså tale om patienter i udredningsforløb på mistanken om kræft i urinvejene. Når der foreligger svar på histologi, behandles patienterne efter retningslinjen svarende til den specifikke histologi. Der er særskilte retningslinjer for Ta og CIS, T1, Muskelinvasive blæretumorer og endelig for T4b og Metastatisk sygdom som alle kan findes [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.

For denne specifikke retningslinje er dette i særdeleshed læger, der har en rolle i udredningen og diagnostikken af blæretumorer. Dette værende alment praktiserende læger, hospitalslæger på urinvejskirurgiske, patologiske og billeddiagnostiske, nuklearmedicinske og onkologiske afdelinger samt læger i de cystektomerende centre.

3. Grundlag

Anmeldelsespligt

1. **Tumorer udgående fra blæren er anmeldelsespligtige til Cancerregistret. (D)**
2. **Erhvervsmæssig sammenhæng med blæretumorer er anmeldelsespligtig til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring (www.aes.dk). (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ikke en egentlig gennemgang af litteratur og evidens da ovenstående anbefalinger udelukkende bygger på lovtekst.

Patientværdier og – præferencer

Ovenstående anbefalinger vedrørende anmeldelsespligt er reguleret via lov. Der er derfor ikke taget hensyn til patientværdier eller præferencer.

Rationale

Landspatientregisteret

Jvf ”Bekendtgørelse om lægers anmeldelse til Cancerregisteret af kræftsygdomme m.v.” af 23. januar 2004 er diagnosekoderne DC64* - DC68* anmeldelsespligtige i LPR. Dermed er tumorer udgående blæren anmeldelsespligtige.

Principper for og krav til indberetningen ved anmeldelsespligtige kræftsygdomme er nøje beskrevet i [Fællesindhold for basisregistrering af sygehuspatienter](#).

Arbejdsmarkedets erhvervssikring

Alle læger har pligt til at anmelde sygdomme, som kan skyldes patientens arbejde. Det er vigtigt at vide, at pligten til at anmelde indtræder allerede, når man som læge vurderer, at en sygdom muligvis er arbejdsbetinget.

Det er ikke et krav for at anmelde, at sygdommen står på fortegnelsen over erhvervssygdomme – eller at betingelserne for at anerkende den enkelte sygdom er opfyldt.

Sygdommen skal anmeldes, uanset om den tilskadekomne har givet samtykke. Tilskadekomne kan på et hvilket som helst tidspunkt under sagens behandling bede Arbejdsmarkedets Erhvervssikring om ikke at behandle sagen videre.

Erhvervssygdomsfortegnelsen er en liste over erhvervssygdomme og de arbejdsmæssige påvirkninger, der kan give en bestemt sygdom.

For blærecancer er eksponering for følgende stoffer og arbejdsopgaver optaget på Erhvervssygdomsfortegnelsen.

Stoffer

- 2-Naphthylamin
- 4-Aminobifenylyl
- 4-Klor-ortho-toluidin og dets stærke (hydroklorid) salte
- 4-4'-metylbiskloranilin (MOCA)
- Arsen og dets forbindelser
- Benzidin og benzidinbaserede farvestoffer
- Ortho-toluidin
- Stenkulstjære og stenkulstjærebeg
- Tetrakloretylen
- Udstødningsgasser fra dieselmotorer

Arbejdsopgaver

- Aluminiumsfremstilling
- Auraminfremstilling
- Frisørarbejde
- Kulforgasning
- Gummiindustri
- Maler (erhverv)
- Magentafremstilling
- Støvle- og skofremstilling og -reparation

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Tumorbeskrivelse*T-stadie*

3. **Tumors udbredelse/dybdevækst klassificeres i henhold til 8. udgave af TNM klassifikationen fra Union International Contre le Cancer (UICC) fra 2016, dog bør stadie T1 tumorer subklassificeres i T1a og T1b (figur 1 og tabel 1, bilag 2). (D)**

Klassifikation og malignitetsgrad

4. **Blæretumorer inddeles i hht. WHO's klassifikation. Således anføres den morfologiske variant af tumor ligesom der angives en malignitetsgrad. (D)**

Ovenstående vedr. T-stadie og klassifikation fremgår også af den danske kodevejledning:

<http://www.patobank.dk/fundanemt/files/snomed/vejledninger/B. Blaerecancer.pdf>

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne vedr. tumorbeskrivelse bygger på en systematisk klassifikation af sygdomme (TNM) (21) [5] og en WHO godkendt ekspert klassifikation/subklassifikation af uroteliale tumorer (22) [5]. En decideret litteraturgennemgang giver således ikke mening i dette afsnit.

Patientværdier og –præferencer

Patientværdier og –præferencer er ikke relevante i disse anbefalinger vedr. tumorbeskrivelse.

Rationale

Langt hovedparten af blæretumorer er af urotelial type. Kun en mindre del af blæretumorer er af planocellulær eller adenomatøs type, mens øvrige primære blæretumorer er ekstremt sjældne. Dog ses småcellet karcinom, eller en komponent heraf, ikke helt sjældent.

For alle tumorer gælder at der skal anføres både et T-stadie og en tumortype/klassifikation samt en malignitetsgrad (tumorgrad)

Tumorgrad er i Danmark tidligere blevet beskrevet ved hjælp af Bergkvists inddeling (grad 1, 2, 3 og 4), men den 1. januar 2009 erstattede WHO's 2004 klassifikation (hhv. low grade og high grade) Bergkvist-graderingen, og nu anvendes kun WHO 2004-klassifikationen. Graderingen fremgår af Tabel 2, bilag 3. WHO klassifikationen fra 1973 (hhv. grad I, II og III) er aldrig anvendt i Danmark, men er i det nedenstående medtaget i tabellerne (Bilag 3, tabel 2), da den har været anvendt internationalt og i internationale studier. Begrundelsen for at skifte graderingssystem i Danmark var at anvende internationale klassifikationer. I disse anvendes betegnelserne hhv. "high grade" og "low grade" for tumorgrad, sv.t. SNOMED-kodernes danske oversættelse hhv. "høj malignitetsgrad" og "lav malignitetsgrad".

DaBlaCa anbefaler derfor, at man anvender den internationale SNOMED klassifikation, dog med de danske udgaver af kodeteksten.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Histologisk undersøgelse

Væv udtaget ved endoskopisk biopsi/ resektion (TUR-B)

5. Alt materiale bør indstøbes, dog max. 10 vævsblokke pr tumor. (D)

Cystektomi præparatet

6. Forholdene vedr. resektionsrande (inkl. urethra og ureteres) bør beskrives. (D)

7. Rutinemæssig frysesnitsundersøgelse af urethra/ureter resektionsrandene anbefales ikke. (B)

PDL1-bestemmesle

8. Såfremt det kan have behandlingsmæssig betydning for patienten, bør PDL-1 bestemmelse foretages på væv fra tumor eller metastaser. (D) (Se yderligere i afsnittet om immunterapi, retningslinjen findes [her](#))

Litteratur og evidensgennemgang

Der er hovedsageligt tale om international konsensus vedr. histologisk undersøgelse af vævet fra TUR-B samt fra cystektomi præparater (23)[5]. Således foreligger ingen egentlig litteraturgennemgang.

Hvad angår den rutinemæssige frysesnitsundersøgelse af urethra og ureter resektionsrandene i forbindelse med cystektomi, er der i 2016 publiceret et databasestudie hvor patologidata fra i alt 2047 patienter gennemgås, data er fra tidsperioden 1971 til 2009 (24)[2c]. Den mediane follow-up var 12,4 år. I studiet findes en lav sensitivitet for yderligere patologi i perioperativ fryseundersøgelse (59,1%).

Et andet databasestudie fra 2010 identificerede 1397 patienter som blev cystektomeret fra 1980 til 1998 (25)[2c]. Der blev ikke fundet signifikant sammenhæng mellem en positiv frysesnitsundersøgelse på den distale ureterstump og overall og cancer specifik overlevelse. 4,9 % af de 1397 patienter fik upper tract recidiv (median tid til recidiv: 3,1 år), hos disse var positiv margin på frysesnit associeret med større risiko for upper tract recidiv.

Patientværdier og – præferencer

Patientværdier og – præferencer er ikke relevante i anbefalingerne angående histologisk undersøgelse af væv fra TUR-B og cystektomi præparater.

Rationale

Formålet med den histologiske undersøgelse er at fastslå tumortype, invasionsdybde og tumors malignitetsgrad. Desuden skal det af prognostiske hensyn undersøges om der findes dysplasi eller carcinoma in situ i den del af slimhinden som er uden synlig tumor.

Materialet kan være væv udhentet ved endoskopisk biopsi/resektion, et operationspræparat (ofte cystektomi), exairese af lymfeknuder eller biopsi fra andet organ.

Væv udtaget ved endoskopisk biopsi/ resektion (TUR-B)

Væv udhentet ved endoskopi danner i langt de fleste tilfælde grundlaget for planlægning og videre kontrol af patientforløbet hos patienter med blæretumor og det anbefales derfor, at man indstøber alt materiale, dog max. 10 vævsblokke. Er der klinisk eller makroskopisk stor mistanke om muskelinvasiv tumor, kan man primært udtage færre vævsblokke.

Den histologiske undersøgelse vil fastslå tumortype og malignitetsgrad. Det kan være vanskeligere at afgøre invasionsdybden. Det beskrives om vævet inkluderer tunica muscularis (detrusor) og det vurderes om der er invasion i lamina propria eller i detrusor muskulaturen. Lamina propria invasion bør opdeles i superficiel invasion (tæt under basalmembranen, stadie T1a, ca. 75% af T1 tumorerne eller dyb invasion (dybere invasion, i nærheden af større kar eller muscularis mucosae, stadie T1b, 25% af T1 tumorerne (26)). Evt.

muskelinvasion angives som pT2, idet man på TUR-B materiale ikke kan skelne mellem pT2a og pT2b. Man vurderer ligeledes, om der er invasion af lymfe- og/eller blodkar.

Foreligger der partiel blæresektion, divertikulektomi eller cystektomi, foretages af patologen primært en grundig makroskopisk vurdering og beskrivelse af tumors udbredning samt relation til resektionsrande. Herefter udtages relevante vævssnit mhp. at fastlægge tumors type, malignitetsgrad, dybdevækst og evt. spredning til naboorganer/strukturer samt evt. spredning til lymfeknuder. Der udtages også randomsnit samt vævssnit fra både urethrale og ureterale rande og hvis relevant snit fra øvrige resektionsrande.

Cystektomipræparatet

Tumoren eller det tidligere resektionssted i blæren undersøges med flere snit, og tumors invasion og differentieringsgrad samt evt. invasion i lymfe- og blodkar beskrives. Snit svarende til selected sites (randomsnit) undersøges for dysplasi/CIS. Ureteres og pars prostatica urethrae undersøges ligeledes for dysplasi/CIS og evt. invasiv tumor. Påvises invasiv tumor i urethrastromaet, må det vurderes, om tumor udgår fra udførselsgangene i prostata eller skyldes nedvækst af primær uroteltumor enten fra urethra eller fra blæren. Prostata undersøges endvidere for forekomst af prostata karcinom. Alle fjernede lymfeknuder undersøges for metastaser. Det totale antal lymfeknuder, heraf antal med metastaser, diameter af største metastase, metastasers lokalisation samt forekomst af kapselgennemvækst angives.

Ved cystektomier kan der foretages peroperativ histologisk undersøgelse i form af frysensnitsundersøgelse af urethras resektionsrand for at afgøre, om der skal udføres urethrectomi (27). Værdien af peroperativ frysensnitundersøgelse af både ureterrande og urethras rand er dog kontroversiel og der er både falsk positive og falsk negative svar (24, 25). Frysensnitsmikroskopien fanger kun ca. 2/3 af dysplasierne, og der vil være enkelte falsk positive fund (28). Der findes ingen større studier som anbefaler undersøgelsen rutinemæssigt.

Undersøgelse af lymfeknuder ved nålebiopsi

Ved mistanke om metastase i lymfeknuder anbefales mellemnålsbiopsi, idet disse biopsier ofte giver bedre tumormateriale til vurdering samt mulighed for at klassificere tumurvævet immunhistokemisk – ligesom der kan foretages supplerende undersøgelser på tumurvævet, herunder PD-L1 analyse og molekylærbiologiske undersøgelser.

(Ultralydsvejledt) finnålsaspiration fra vanskeligt tilgængelige lymfeknuder anses for en mindre egnet diagnostisk metode, idet man ofte udhenter mere sparsomt materiale og kun har ringe muligheder for supplerende undersøgelser på dette tumormateriale som ikke sjældent er for sparsomt til diagnostik.

Bemærkninger og overvejelser

Da det kan være vanskeligt at vurdere den eksakte invasionsdybde histologisk, kan det i nogle tilfælde være af værdi at foretage en ekstern revision af biopsi/TUR-B præparatet på anden patologiafdeling. Der vil dermed være en del af patienterne, der får et højere tumorstadium mens andre vil få et lavere stadium (29). Dette gælder især ved T1 tumorer hvor man er i tvivl om der er tale om T1a eller T1b og hvor radikal behandling kan komme på tale (30).

Kodning til Patobank

9. Alle vævsbeskrivelser kodes efter de retningslinjer, der er anbefalet af Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi. (D)

Kodebeskrivelsen ses [her](#).

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ikke litteratur som baggrund for ovenstående anbefaling. Denne anbefaling bygger på eksisterende retningslinjer på området.

Patientværdier og –præferencer

Kodningen til Patobank er uafhængig af patientværdier og –præferencer.

Rationale

Alle vævsbeskrivelser kodes efter de retningslinier, der er anbefalet af Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (kodebeskrivelsen ses på <http://www.patobank.dk/Snomed/BI%C3%A6rekodning-0109-vejil-01012011.pdf>)

Blærebiopsier, resektater og cystektomi præparater med tumor kodes desuden med pT stadiet (31), som også fremgår af kodebeskrivelsen.

Kodesystemet er bygget op, således at den første kode angiver vævstypen og topografien (f.eks. urinblære slimhinde), derefter følger en morfologikode der angiver forandringens natur (f.eks. urotelialt karcinom) og herefter kan suppleres med koder for differentieringsgrad, særlig morfologi eller subtype etc. Man skal for tumorer altid angive koden for T stadiet (pT stadiet – altså det histologiske tumorstadie – det kliniske tumorstadie kan ofte være højere). Endelig gives der en procedurekode, der angiver, hvordan vævet er udhentet (endoskopisk biopsi / spånresektat og lign.). Alle cystektomier kodes i SNOMED med P306x0 (ektomi præparat).

Man koder for hver prøve man får på patienten (dvs. hver gang patienten er til f.eks. kontrolcystoskopi og der udhentes tumorvæv, skal det beskrives OG kodes).

Koderne lagres i Patobanken, således at man landsdækkende kan se, hvad patienten tidligere er blevet behandlet for.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Udredningsforløb og pakkeforløb

11. Patienter henvist med makroskopisk eller mikroskopisk hæmaturi, hvor der findes normale forhold ved CT-urografi og cystoskopi kan afsluttes mht kræftmistanken. (C)
 - c. Skal evt. yderligere symptomudredes
 - d. Anbefales fornyede undersøgelser, hvis der senere optræder symptomer fra urinvejene eller fornyet makroskopisk hæmaturi.
12. Asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi udredes ikke. (B)
13. Patienter skal henvises til udredning i pakkeforløb ved mindst et af nedenstående kriterier, der giver begrundet mistanke om kræft: (B)

(Efter Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for kræft i blære og i nyrer")

- Patienter med synligt blod i urinen uden anden åbenbar årsag*
- Ikke synligt blod i urinen hos patienter over 60 år fundet ved udredning af symptomer i form af smerter i blæreregionen og/eller irritative vandladningsgener eller flankesmerter og/eller palpabel udfyldning
- Patienter med billeddiagnostisk mistanke om tumor i nyre, nyrebækken, urinleder eller blære ved undersøgelse udført på radiologisk afdeling (Se nedenstående afsnit)
- Patienter med tidligere tumor i blæren, urinleder eller nyrebækken, der som del af opfølgingsregime med skopi eller billeddiagnostik får påvist ny tumor i blæren, nyrebækken eller urinleder.

Patienter, der følges i et fast opfølgingsprogram i henhold til de landsdækkende kliniske retningslinjer på grund af tidligere ikke-invasiv blærekræft (Ta-tumorer), skal ikke henvises til nyt pakkeforløb.

*Anden åbenbar årsag kan f.eks. være dysreguleret antikoagulansbehandling, 1. gangs dyrkningsverificeret urinvejsbetændelse og hæmaturi efter urinretention.

Hele kræftpakkedokumentet kan downloades fra sundhedsstyrelsen på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#)

Litteratur og evidensgennemgang

Betydningen af en normal CT-urografi som led i cancerudredningen for hæmaturi er undersøgt i to retrospektive studier. Det ene er et studie fra Boston, hvor der undersøges i alt 5525 patienter som har fået

foretaget CT-Urografi i årene 2000- 2011 (32) [4]. Efter eksklusioner ender de på en studie kohorte på 148 patienter. Det andet studie er et dansk studie fra 2015 hvor man kigger på hæmaturi patienter, som får foretaget CT-Urografi fra år 2007-2008, i alt inkluderes 771 patienter i dette studie og de følges i tre år (33) [4]. Den samlede konklusion var, at der er minimal risiko for nye fund ved CT-Urografi i en 3 årige periode efter normale fund ved en CT-Urografi hos hæmaturipatienter.

I 2003 blev udarbejdet et større review for de svenske sundhedsmyndigheder af kohortestudier vedrørende mikroskopisk hæmaturi og den prædiktive værdi for maligne sygdomme i urinvejene (34) [2a-]. Det er desværre ukendt præcist hvor mange patienter som indgår i studierne og det samlede review. Der blev ikke fundet øget forekomst af kræft i urinvejene hos patienter med asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi i forhold til kontrol grupper i de studier, der lå til grund for reviewet. Studiet fik stor betydning i Sverige hvor resultaterne herfra medførte at man ophørte med at udrede patienter med asymptomatisks hæmaturi.

Der er siden publiceret en retrospektiv opgørelse på dansk patientmateriale hvor alle patienter over 40 år, henvist fra alment praktiserende læge med asymptomatisk, mikroskopisk hæmaturi i perioden januar 2014 – december 2015 indgår (35) [2c]. I alt indeholder opgørelsen data fra 1305 patienter. 11 patienter (0.8%) blev diagnosticeret med neoplas i urinvejene. Heraf havde 6 patienter ikke-invasive Ta tumorer, 2 patienter benigne tumors i nyre, 1 havde CIS i blæren og kun 2 patienter havde invasiv blærekræft.

En prospektiv opgørelse fra 2018 på i alt 3556 patienter har til formål at belyse hvilke patienter, der bør udredes yderligere ved hæmaturi (36) [2b]. Studiets vigtigste fund er, at overall incidens af cancer i urinvejene hos hæmaturipatienter var 10.0% (blærecancer 8.0%, nyrecancer 1.0%, Urotheltumor I øvre urinveje 0.7%, og prostatacancer 0.3%). Patienter med makroskopisk hæmaturi havde øget risiko for cancer i urinvejene sammenlignet med patienter med mikroskopisk hæmaturi (13.8% vs 3.1%). Hos mænd mellem 80 og 89 år med makroskopisk hæmaturi havde 24,5 % cancer i urinvejene.

I et dansk perspektiv udemærker studiet sig ved at benytte data fra en europæisk population.

En meget tilsvarende prospektiv opgørelse på i alt 4020 hæmaturi patienter fra 2006 finder lignende resultater (37) [2b]. studiet er ligeledes på en europæisk population og der blev fundet malign sygdom i urinvejene hos 12,1 % af de udredte. Ved makroskopisk hæmaturi havde 18.9% og ved mikroskopisk hæmaturi 4.8% malign sygdom. Alder og køn viste sig ligeledes at have betydning for fund af cancer.

Patientværdier og – præferencer

Patientpræferencen er vigtig. Derfor skal patienternes ønsker og eventuelle gener ved undersøgelser overvejes i forhold til risikoen for at overse sygdom ved et absolut minimum af personer ved en mere screeningslignende tilgang ved anbefalingerne ved hæmaturi.

Rationale

Anbefalingerne om udredningsforløb ved blæretumorer bygger bl.a. på litteraturen vedrørende kardinalsymptomet med blod i urinen. Anbefalingen om at afslutte mistanken om kræft i urinvejene, hvis der findes normale fund ved CT-urografi og cystoskopi, baserer sig desuden på de retrospektive opgørelser som viser meget lille risiko for nye cancer fund i en 3 årig periode efter en normal CT-urografi (32, 33).

Makroskopisk hæmaturi

Risikoen for blæretumor hos patienter med makroskopisk hæmaturi er betragtelig og angives til 10-34% afhængig af alder og ledsagesymptomer (36).

Patienter med makroskopisk hæmaturi uden anden åbenbar årsag må mistænkes for blæretumor og skal altid tilbydes urologisk udredning.

Anden åbenlys årsag til makroskopisk hæmaturi er eksempelvis katetermanipulation og førstegangsblærebetændelse med positiv dyrkning.

Mikroskopisk hæmaturi

Ved stix undersøgelse er det afgørende, at urinen er frisk ladt og at teststrimlen aflæses korrekt eventuelt standardiseret med maskinel aflæsning (38). Mikroskopisk hæmaturi er i forhold til makroskopisk hæmaturi ikke forbundet med samme risiko for blæretumor.

Symptomatisk mikroskopisk hæmaturi

Relevante symptomer fra urinvejene bør generelt give ophav til udredning. I enkelte tilfælde kan tilstedeværelsen af samtidig mikroskopisk hæmaturi bestyrke indikationen for udredning på mistanke om eventuel kræft i urinvejene. Samtidig er der en tydelig sammenhæng mellem alder og risiko for kræft i urinvejene. I et enkelt arbejde finder man således en risiko for kræft i urinvejene på mere end 5% ved patienter over 70 år med hæmaturi (39). I et andet studie, der ser på aldersinddelt risiko ved hæmaturipatienter, findes kræft i urinvejene kun ved 0,44% af mænd under 50år og 0,75% af kvinder under 60 år. Først i grupperne over 60 år har mere end 3 % maligne eller præmaligne fund. Langt de fleste af disse fund er blæretumorer, herefter nyretumor og ganske få uroteltumorer i øvre urinveje (37).

Baseret på disse betragtninger anbefales, at relevante symptomer (irritative blæresymptomer, smerter over blæren eller flanksmerter) udredes og ved patienter over 60 år med samtidig forekomst af mikroskopisk hæmaturi bør dette foregå i et kræftpakkeforløb.

Asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi (AMH)

Ved screeningsundersøgelser findes mikroskopisk hæmaturi hos 6–20% af en normal befolkning (40, 41). Eksisterende internationale guidelines fra fx AUA, CUA, SIGN samt BAUS anbefaler meget forskellig i forhold til udredning af asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi. Dette skyldes at evidensen på området er begrænset og domineres af retrospektive opgørelser. Forekomsten af malignitet i urinvejene hos patienter udredt for AMH varierer fra 0,4 -2,6 % afhængig af en række risikofaktorer hvor øget alder og mandligt køn øger risikoen for malignitet. Samtidigt anerkendes det, at udredning for AMH er meget omkostningstungt og udredningen, medfører unødvendigt ubehag og komplikationer hos mange patienter, for ikke at tale om evt yderligere udredning for ubetydelige bifund. Således anføres det at op mod 8% af henvisninger til urologiske klinikker i Holland skyldes hæmaturi (42).

Asymptomatisk hæmaturi har på baggrund af ovenfor nævnte review ikke givet anledning til udredning i Sverige siden 2003 (34). I den danske opgørelse fandtes ligeledes kun neoplasi i urinvejene hos < 1% af patienter med AMH (35).

I en screeningsundersøgelse af mænd over 50 år med 14 års opfølgning havde mænd med mikroskopisk hæmaturi og normale forhold ved udredning ikke større risiko for udvikling af maligne sygdomme end mænd uden hæmaturi(43). Der er derfor ikke indikation for yderligere opfølgning.

Således giver asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi samlet set ikke indikation for udredning uanset alder. Patienterne bør henvende sig ved makroskopisk hæmaturi, irritative vandladningsgener eller recidiverende urinvejsinfektioner.

Bemærkninger og overvejelser

Skønsmæssigt vil minimum 25 % af alle forløb for patienter med invasiv tumor kræve yderligere undersøgelser, og dermed et længere forløb end idealtiderne angivet i pakkeforløbet, pga. nødvendig udredning af metastasesuspekter fund på CT eller PET/CT-scanning (44).

Billeddiagnostik

Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi)

14. **CT-urografi bør foretages hos patienter hvor der mistænkes nyre- eller urinvejscancer. (B)**
15. **MR-urografi eller MR-hydrografi suppleret med diffusionsvægtet MR af nyrer (og evt urinveje) kan være et alternativ hvis CT-urografi ikke kan gennemføres. (B)**

Stadieinddeling af urinvejscancer

16. **Hvor radikal behandling overvejes bør patienten få foretaget FDG-PET/CT-scanning af thorax og abdomen med henblik på metastaser. (B)**
17. **Fund ved FDG-PET/CT-scanning af thorax, som ikke kan klassificeres yderligere på grund af ringe størrelse bør ikke have opsættende virkning på en eventuel behandling, men bør kontrolleres ved de opfølgende undersøgelser af patienten efter kirurgi. (D)**
18. **Stadieinddelingen bør ikke være mere end fire uger gammel ved behandlingsstart. (D)**

Opfølgning efter cystektomi

19. **CT-scanning af thorax og abdomen anbefales. (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi)

I 2008 er lavet et retrospektivt studie med journalgennemgang af 2600 patienter, som enten er i hæmaturiudredning eller i kontrolforløb for kendt uroteal sygdom og som fik foretaget CT-urografi (45) [2b]. Undersøgelsen koncentrerer sig om blærecancer og sammenligner med cystoskopi. For CT-urografi viser undersøgelsen sensitivitet på 79%, specificitet på 94%, accuracy er 91%, den positive prediktive værdi 75% og negative prediktive værdi 95%. De samme tal for cystoskopi er hhv. 95%, 92%, 93%, 72% og 99%.

En ny metaanalyse fra år 2019 undersøger primære datakilder fra PubMed og viser sensitivitet og specificitet for MR og CT i udredningen af blærecancer (46) [2a]. Den poolede sensitivitet for CT er 46-86,7 % og specificitet 77,8 – 100 % for MR er disse tal 78,2-87,5 % og 77,8 – 93, 3 %. Således findes tilsvarende værdier for CT-urografi og MR scanning . Den anførte specificitet og sensitivitet for MR vedrører alene billeddiagnostisk stadieinddeling af blærecancer, som ikke rekommanderes i disse retningslinjer.

Stadieinddeling af urinvejscancer

En metaanalyse fra 2018, med 14 studier og i alt 785 patienter med nydiagnosticeret blærecancer, som fik lavet enten FDG-PET (med ikke diagnostisk CT-scanning) eller FDG PET med diagnostisk CT-scanning inden cystektomi viste lav-moderat sensitivitet (57 %), men høj specificitet (92%) til lymfeknudestaging (47) [2a]. Det nyeste studie af 61 patienter, som også blev skannet præoperativt viste tilsvarende lav sensitivitet på lymfeknude niveau. 1012 lymfeknuder blev histologisk undersøgt. Sensitiviteten af PET/CT var 29% (CT 25%) og specificiteten var 97% (CT 91%). På patientniveau var tallene 47% og 95% (for CT 41% og 85%). Hos 5 af de 61 patienter fandt PET/CT metastasesuspekter lymfeknuder, som ikke blev fundet på CT-scanning en(48) [2b]. Et dansk kohorte studie med 2 års follow-up har forsøgt at optimere både sensitivitet og specificitet ved at anvende cut-off værdier for graden af FDG-optagelse (SUVmax). Den højst opnåede sensitivitet og specificitet i dette studie, som er lavet på 119 patienter (2291 lymfeknuder hvoraf 84 var metastatiske), var 61,8% og 84,5% (44) [2b]. Flere af de studier, der indgår i metaanalysen undersøger ligesom andre studier FDG-PET/CT til diagnostik af metastatisk vs. ikke-metastatisk sygdom på patientniveau og sammenligner resultaterne af FDG-PET/CT med anden (ofte kaldet konventionel) billeddiagnostik: CT-scanning , MR-scanning og UL-scanning . I disse studier finder FDG-PET/CT mere sygdom end den konventionelle billeddiagnostik. Det største studie er et kohortestudie som inkluderer 233 patienter med muskelinvasiv blærecancer eller *high risk non muskel-invasiv blærecancer*, som blev skannet før stillingtagen til cystektomi. Sensitiviteten for ekstrapelvine metastaser var 54% sammenlignet med 41% for CT-scanning (49) [2b]. 13/233 patienter havde læsioner, der ikke kunne ses på CT-scanning en herunder også anden synkron cancer. Lodde et al fandt med FDG PET-CT i en subpopulation på 36 patienter inkluderet i et prospektivt studie, af enten nydiagnosticerede blærecancer patienter (n= 44), cystektomerede patienter i opfølgning (n=19) eller patienter i kemoterapi for blærecancer (n=7) 20 patienter med ekstrapelvine metastasesuspekter foci (50) [1b]. Patienterne havde minimum 6 måneders follow-up. 10/20 patienter havde multiple synkrone foci på PET-scanning en. 10 patienter havde metastasesuspekter lymfeknuder i retroperitoneum (n=8) og/eller mediastinum (n=5). Disse patienter progredierede alle. Af de metastasesuspekter foci i lunger (n=13), knogler (n=3), gld thyroidea (n=1), nyrepelvis (n=1) og en binyre (n=1) var 5 lungeforandringer benigne, to viste sig at være primær lungecancer resten var metastaser. Focus i binyren var en metastase fra en primær lungecancer. Focus i thyroidea var en thyroideacancer. Tre patienter havde knoglemetastaser. Disse kunne også ses på

knogleskintigrafi, men FDG-PET fandt to yderligere metastaser hos en af de tre patienter. Focus i nyrepelvis var en urothelial cancer (50). I et retrospektivt kohortestudie af 87 patienter med blærecancer, der blev skannet før cystektomi fandt Soubra A et al fjernmetastaser hos 7 patienter (3 knoglemetastaser, 3 lungemetastaser og 2 peritoneale lymfeknuder), der alle var positive ved biopsi (51) [2b].

Blandt 43 patienter, der også blev skannet før cystektomi fandt Chakraborty D et al metastaser hos 8 patienter (3 lokale metastaser, 4 lungemetastaser, 2 levermetastaser og 2 knoglemetastaser), hvor CT-scanning fandt 4 patienter med metastaser (52) [2c]. 7/8 patienter fik lavet knogleskintigrafi, der var normal hos alle 7 patienter.

I et stort hollandsk kohorte studie af 211 patienter med muskelinvasiv blærecancer, som blev skannet mhp staging fandt PET/CT mere end en ekstravesikal malignitetssuspekt læsion hos 98 patienter (53) [2b]. CT fandt tilsvarende hos 51 patienter. Fundene blev ikke korreleret med en standard reference men med overlevelse, som var bedst hos dem uden fund på PET-scanning en. I et svensk prospektivt kohorte studie af 103 patienter med T3/T4, T2 med hydronefrose eller med high-risk histologi som blev skannet inden cystektomi fandt FDG PET/CT sygdomsspredning, som ikke var diagnosticeret med CT-scanning, hos 48% (54)[2b]. I dette studie blev behandlingen ændret hos 28 af de 103 patienter (27%).

Et databasestudie af 96 patienter med muskelinvasiv blærecancer viste at FDG-PET/CT ændrede sygdomsstadiet hos 21,9% af patienterne og behandlingsstrategien hos 13,5% (55)[2c]. Den hyppigste ændring var tilvalg af neoadjuverende kemoterapi. I et studie af 67 patienter med avanceret blærecancer blev patienternes behandling ændret hos 68% efter FDG-PET/CT (56)[2b].

Det er vist i enkelte andre studier, at resultatet af FDG-PET/CT korrelerer med outcome. F.eks fandt Kibel at al i et prospektivt studie af 42 patienter (T2N0M0 ved konventionel billeddiagnostik), at overlevelsen efter 6 og 12 måneder var 63% og 23% for FDG-positive patienter, mens den for FDG-negative patienter var 93% og 58%(57)[2b]. Tilsvarende er fundet i det hollandske kohorte studie, hvor patienter med malignitetssuspekter fund på FDG-PET/CT scanning havde en median overall survival (OS) på 14 måneder sammenlignet med 50 måneder for patienter med normal FDG-PET-scanning (53)[2b]. I en multivariabel analyse var ekstravesikale malignitetssuspekter fund på FDG-PET/CT scanning en uafhængig prognostisk markør for død.

Opfølgning efter cystektomi / påvisning af recidiv

Der er lavet få studier af recidiv/opfølgning. Det største studie er et retrospektivt multicenter studie fra 2018, der inkluderer en blandet population af i alt 287 patienter. 213 af disse patienter havde blærekræft, 36 patienter havde synkron tumor i øvre urinveje (58)[2b]. Patienterne blev behandlet forskelligt, men alle blev skannet pga mistanke om recidiv. Alle 249 patienter fik lavet FDG PET/CT. Sensitivitet og specificitet var 95% og 78%. 167/249 fik lavet konventionel billeddiagnostik med tilsvarende høj sensitivitet og specificitet (94% og 76%). Chakraborty D et al fandt blandt 43 patienter mistænkt for recidiv 24 patienter med malignitetssuspekter forandringer på CT og FDG PET-CT (52)[2c]. Histopatologi (lymfeknudemetastaser) var tilgængelig hos 17/24. Sensitivitet og specificitet af PET-CT og CT var 85% og 60% vs 80% og 50% (lymfeknudemetastaser). FDG PET mistænkte en eller flere fjernmetastaser (lunger, lever, muskler, binyrer, nyre, hjerne og knogler) hos 19 patienter, CT hos 11 patienter, men verificering af fundene er ikke beskrevet detaljeret. Det beskrives at 8/18 patienter, der fik lavet knogleskintigrafi, havde knoglemetastaser og at FDG-PET fandt knoglemetastaser hos 10 patienter.

I et studie af 41 patienter mistænkt for recidiv af blærecancer var FDG-PET-CT positiv herfor i 21 tilfælde, og recidiv blev bekræftet hos 20 patienter (59)[2b]. FDG-PET/CT havde sensitivitet, specificitet, PPV og NPV på hhv 87%, 94%, 95% og 85%. FDG PET/CT ændrede det terapeutiske approach hos 16 patienter (modificerede behandlingen hos 10 patienter med positive skan, mens 6 patienter blev tilbudt watch-and-wait). PFS var længere hos patienter med negativ FDG-PET/CT end hos patienter med positiv FDG PET/CT. Tilsvarende var OS var 88% vs 47% efter 2 år, og 87% vs 25% efter 3 år hos de to grupper.

Med data fra patienterne det tidligere omtalte italienske multicenterstudie, hvor de fleste patienter havde blærecancer(58) undersøgte forfatterne betydningen af FDG-PET-CT for behandlingsvalg og prognose (60)[2b]. *Patient management* blev ændret hos 114/286 (40%) af patienterne efter FDG-PET/CT, særligt hos patienter med blærecancer blev management ændret (90/122=74%). Change in management var defineret som modificering af behandlings- eller follow-up strategi, eksempelvis ændring fra lokal behandling (kirurgi eller stråleterapi) til systemisk behandling eller observation. Således blev 33 patienter (29%) tilbudt lokal behandling, 43 (38%) blev tilbudt kemoterapi, 33 (29%) blev tilbudt en kombination af lokal behandling og kemoterapi og 5 patienter (4%) blev observeret uden behandling efter FDG-PET/CT. Studiet viste desuden, at patienter med en positiv FDG-PET/CT havde dårligere overlevelse end patienter med en negativ FDG-PET/CT scanning; i hele gruppen af 286 patienter var 5 års OS, CSS (cancer specifik overlevelse) og RFS (recidivfri overlevelse) hhv. 29%, 36% og 28% i gruppen af patienter med fund på FDG-PET/CT scanning en vs 90%, 75% og 68% i gruppen af patienter med normal FDG-PET/CT scanning.

Der findes et tyrkisk studie fra 2015 med en retrospektiv opgørelse på 52 patienter, som fik lavet FDG PET/CT som led i opfølgning efter cystektomi. Histologi og/eller klinisk follow-up (rutine eller ved mistanke) var referencemetode for be- eller afkræftelse af mistænkt recidiv (61)[4]. Sensivitet, specificitet, PPV, NPV og akkuratessse var: 92%, 83%, 94%, 77% og 90%.

Patientværdier og – præferencer

Der er ikke udført undersøgelser om patientpræferencer for CT-, MR- eller FDG-PET/CT på blærecancerpatienter. I 2018 er publiceret en opgørelse fra Herlev Hospital hvor forskellige billeddiagnostiske undersøgelser, herunder NaF-PET/CT og whole-body MRI, er sammenlignet mhp. patienttilfredshed hos prostatapatienter (62). NaF-PET/CT og FDG-PET/CT er meget sammenlignelige i denne sammenhæng. Alle undersøgelsesmetoderne var vel accepteret hos patienterne, men flest patienter foretrak NaF-PET/CT.

Rationale

Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi)

For nyrecancer er CT og MR ligeværdige med hensyn til detektion af tumorer, mens MR har en noget lavere sensitivitet for tumorer i øvre urinveje end CT (63, 64).

CT-urografi er den mest sensitive undersøgelse for både nyre- og urinvejscancer (45) og anbefales derfor som led i påvisningen af urinvejscancer svarende til øvre urinveje. (cystoskopi er den anbefalede undersøgelse med henblik på påvisning af sygdom i blæren).

Hvis CT-urografi ikke kan gennemføres, er MR-urografi et alternativ (46). Hos patienter, som hverken kan gives røntgen- eller MR-kontraststof, er MR-hydrografi suppleret med diffusionsvægtet MR af nyrer (og evt. urinveje) et alternativ med en lidt lavere sensitivitet end de kontrastbaserede metoder.

Pga den fysiologiske udskillelse af FDG i urinen er FDG-PET ikke velegnet til at diagnosticere tumor i blæren (T-stadie).

Stadieinddeling af urinvejscancer

FDG-PET/CT har lav- moderat sensitivitet (57%), men meget høj specificitet (92%) ved præoperativ lymfeknudestaging og kan anvendes til bestemmelse af N-stadie (47).

FDG-PET/CT som helkropsmetode har i få og små studier vist sig velegnet til diagnosticering af fjernmetastaser med højere sensitivitet end CT-scanning (49, 51, 65). Og det er vist, at patienter med normal FDG-PET/CT forud for kurativt intenderet cystektomi har signifikant bedre OS end patienter med abnorm FDG-PET/CT på trods af normal konventionel CT scanning (53, 57).

Yderligere er det i flere studier vist, at der hos en mindre gruppe patienter (5-10%) diagnosticeres anden synkron malign lidelse, som får betydning for behandlingsstrategien, hvilket også er kendt for andre kræftformer (49, 50, 55, 65, 66).

På baggrund af den samlede evidensgennemgang til dette afsnit anbefales, at en billeddiagnostisk stadieinddeling foretages med FDG-PET/CT.

Stadieindelingen bør ikke være mere end fire uger gammel ved behandlingsstart.

Opfølgning efter cystektomi / påvisning af recidiv

Der er lavet få studier af recidiv/opfølgning. FDG PET/CT har dog vist sig at være et godt diagnostisk redskab ved mistanke om recidiv af blærekræft, idet både sensitivitet og specificitet er høj (58-60).

Nogle undersøgelser viser, at der er øget overlevelsestid, hvis recidiver detekteres før patienten får symptomer (67).

Rutinemæssigt anbefales konventionel CT-scanning af thorax og abdomen som opfølgning efter cystektomi. PET/CT kan dog anbefales i udredningen af recidiv, hvis mistanken opretholdes efter anvendelse af konventionel CT- eller MR-scanning (58).

Bemærkninger og overvejelser

Et overblik over billeddiagnostiske undersøgelser ved blæretumorer kan ses i bilag 4.

Cystoskopi, TUR-B og Cytologi

20. Tumor beskrives mht: (B)

- a. **Antal**
- b. **Størrelse**
- c. **Karakteristika (papillifere, solide, ulcerende eller nekrotiske).**

21. Øvrige slimhinde i blære og urethra beskrives. (B)

22. Slimhinden i forvæggen ned mod blærehalsen kan være vanskelig at overskue, eventuelt skiftes til 30 eller 70 graders optik under TUR-B. (D)
23. Der laves altid bimanuel palpation ved TUR-B til vurdering af klinisk tumorstadiet og forhold i bækkenet mhp evt klinisk T4b tumor. (D)
24. Der laves komplet tumorresektion hvis tumor skønnes ikke-invasiv. (D)
25. Den primære resektion bør indeholde detrusor muskel med mindre det klinisk drejer sig om en mindre tumor af lav malignitetsgrad. (B)
26. Ved oplagt malign tumor, hvor radikal tumorresektion ikke skønnes mulig, kan spånbiopsier til bekræftelse af histologisk diagnose være tilstrækkelig. (D)
27. Fluorecensguidet cystoskopi (PDD) og Narrow Band Imaging (NBI) påviser flere CIS forandringer og giver en mere komplet tumorresektion sammenlignet med hvidt lys. (B)
28. Ved primær resektion tages enten PDD guidede, NBI guidede eller selected site biopsier. (B)
29. Indikationer for PDD eller NBI: (B)
 - a. Førstegangsbæretumor mhp komplet resektion og som alternativ til selected site biopsier mhp påvisning af CIS
 - b. Første kontrol efter BCG pga. CIS
 - c. High grade/malignitetssuspekterede celler i urinen ved normale fund ved cystoskopi og CT-urografi
30. Urincytologi anbefales til kontrol ved højrisiko tumorer og CIS. (A)
31. Perioperativ instillation af mitomycin C bør tilbydes patienter med lav risiko tumorer, hvor kriterierne i anbefaling 32 ikke er tilstede. (A)
32. Perioperativ Mitomycin C skylning bør IKKE anvendes ved følgende: (A)
 - mere end 7 primære tumorer.
 - mere end én primær tumor hvis mindst én er >3 cm
 - mere end én recidivtumor
 - under 1 år siden sidste recidiv

Litteratur og evidensgennemgang

Teknik ved TUR-B

I 2016 er lavet et større review med det formål at sammenligne internationale retningslinjer vedr. udredning og behandlinger af overfladiske blæretumorer (68)[4]. Ovenstående anbefalinger fra DaBlaCa genfindes i internationale retningslinjer.

I tillæg hertil er der i 2019 publiceret en retrospektiv opgørelse på 547 patienter (69) [3b]. I studiet vises at indførelsen af 8 punkts kirurgisk checkliste i forbindelse med TUR-B blev fundet at være en uafhængig faktor der medførte forbedring i recidivfri overlevelse. HR 0.57 (95% CI; 0.35–0.92, P=0.02). Studiet Underbygger at systematiseret TUR-B kan forbedre kvaliteten af den operative behandling af overfladiske blæretumorer og dermed det behandlingsmæssige resultat.

Vigtigheden af en veludført TUR-B konstateres i flere studier. Bl.a. i et retrospektivt studie på i alt 340 patienter med T1 blærecancer publiceret i 2012 (70) [3b]. Overall recidivrate ved første kontrol cystoskopi var 37.4% (n = 127). Der var signifikant forskel på recidivraten afhængig af om der var detrusor muskulatur med i præparatet eller ej (30.7% vs 52.9%; p = 0.01).

Et tilsvarende retrospektivt studie, ligeledes publiceret i 2012, på i alt 473 patienter finder at manglende detrusor muskulatur i præparatet ved første TUR-B for overfladiske blæretumorer var associeret med øget recidivrate ved første kontrol cystoskopi (odds ratio [OR] = 3.6 (95% CI; 1.7 – 7.5, P < 0.001)(71)[3b]. Studierne underbygger, at man ved at forbedre kvaliteten af TUR-B kan forbedre det behandlingsmæssige resultat. Tilstedeværelsen af detrusor muskulatur i præparatet bliver i disse studier anvendt som indikator for veludført TUR-B.

Fluorescens cystoskopi (PDD)

I 2015 konkluderede Di Stasi SM et al i et systematisk review med i alt 16 studier inkluderet (3895 patienter) at brugen af PDD ved TUR-B øgede overall tumor detektionsraten med 19% (72)[2a]. Effekten var særligt udtalt for CIS 15.7% (Ta: 5.9% og T1: 1.2%). Hos 15% af patienterne fandt man mindst en ekstra tumor ved anvendelse af PDD.

Et stort systematisk review af 44 studier (8936 patienter) fra 2013 finder ligende resultater (73)[2a]. Her finder de, at anvendelse af PDD medfører 20% øgning af tumor detektion sammenlignet med cystoskopi i hvidt lys. Detektionsraten for CIS er ca. 25–30% højere ved anvendelse af PDD. Residualtumor rater var Gennemsnitlig 20% lavere ved anvendelse af PDD. Recidivfri rater ved 12 og 24 måneder var 10.9–27% og 13–24% højere ved anvendelse af PDD. PDD synes ikke at reducere sygdomsprogressionsrater.

I 2013 er lavet en metaanalyse over data på i alt 1345 patienter mhp bestemmelse af PDD's betydning for detektionen af tumorer og recidivraten (74)[2a]. PDD fandt signifikant flere Ta tumours (14.7%) og CIS læsioner (40.8%) end cystoskopi i hvidt lys. Hos 26.7% af patienterne blev CIS kun fundet ved PDD. Recidiv rater i op til 12 mdr var signifikant lavere ved anvendelse af PDD (34.5% versus 45.4%)

Et enkelt prospektivt studie ang. benyttelsen af PDD er publiceret i 2015 (75)[2b]. Studiet er på en kohorte af 808 patienter fulgt i 3 år i klinisk setting. Overall recidivrate ved første kontrolcystoskopi efter anvendelse af hhv. cystoskopi i hvidt lys og PDD ved TUR-B var 30.9% og 13.6%,

Et enkelt dansk ikke blindet RCT er blevet publiceret i 2011 (76)[1b]. studiet er på 233 patienter og viser ligeledes at PDD kan nedsætte recidivraten. Analyse af recidivfri overlevelse i 12 mdr, viste en relativ reduktion i recidiv raten på 35.5% i gruppen hvor der anvendtes PDD.

NBI

I DaBlaCa regi er i 2017 publiceret et prospektivt multicenterstudie på i alt 171 patienter (77)[2b]. NBI og PDD havde signifikant højere sensitivitet mhp identifikation af CIS og dysplasi sammenlignet med hvidt lys (NBI: 95.7%, PDD: 95.7% vs hvidt lys: 65.2%). Specificitet var ikke signifikant forskellig imellem de tre metoder (NBI: 52.0%, PDD: 48.0%, og hvidt lys: 56.8%)

NBI blev fundet at være et egnet alternativ til PDD i forhold til at diagnosticere CIS og flad dysplasi.

Dette studie udmærker sig ved at være et nyligt studie på danske patienter.

NBI er også undersøgt i forhold til hvidt lys i et europæisk ikke blindet RCT publiceret i 2012 (78) [1b]. 148 patienter indgik i studiet. Andelen med recidiv efter 1 år var 25 af 76 patienter (32.9%) i NBI gruppen og 37 af 72 patienter (51.4%) i hvidt lys gruppen (OR = 0.62; p = 0.0141).

Andelen af recidiv ved 3 måneders kontrollen er undersøgt i et case kontrol studie fra 2011 (79) [3b]. i alt indgår 160 patienter i studiet, Case (= NBI): 40 og kontrol (= hvidt lys): 120. Ved 3 måneder havde 30.5% (36 af 118 patienter) recidiv i kontrolgruppen og kun 15.0% (6 af 40 patienter) i NBI-gruppen.

Cytologisk undersøgelse af urin og skyllevæske

I 2000 er publiceret et komparativt studie af Cytologi og FISH som diagnostisk test for urotheliale tumorer i blæren (80)[1b]. i alt indgår 265 patienter i studiet. Der findes at sensitiviteten af cytologi for pTa, pTis og pT1-pT4 tumorer var hhv. 47%, 78% og 60%. Overall sensitivitet var på 58%. Specificiteten af cytologien hos patienter uden cystoskopisk tegn på urothelial carcinom og ingen historie med tidl urothelialt carcinom var 98%. Studiet viser altså at urincytologi har en lav sensitivitet, men en meget høj specificitet som diagnostisk test i på patienter i kontrolforløb for NMIBC. Dog er sensitiviteten væsentligt bredere for CIS end for pTa tumorer.

Et dansk kohortestudie fra 2017 undersøger ligeledes cytologi som diagnostikum anvendt i daglig klinik (81) [2b]. Studiet er på 1458 patienter og finder, at cytologi på ladet urin og skyllevand fra blæren er ligeværdige. Sensitiviteten for urincytologi var højest for High grade sygdom og CIS.

Det nyeste studie af cytologi som diagnostisk test for blæretumorer er et komparativt studie cytologi og Xpert Bladder Monitor på 230 patienter i kontrolforløb for NMIBC (82)[1b]. Overall sensitivitet og specificitet for cytology var hhv 11.5% og 97.2%. Sensitiviteten for cytology steg fra 4.4% ved low grade til 57.1% ved high grade tumorer,

Perioperativ intravesikal kemoterapi (Mytomycin C)

En stor metaanalyse fra 2016 har undersøgt effekten af perioperativ kemoterapi (83)[1a]. 11 RCT studier (2278 patienter) indgår i analysen. Den relative risikoreduktion for recidiv var 35%. Desuden fandtes en 5 års recidivrate på 44.8% efter en enkelt instillation af kemoterapi i blæren efter TUR-B og 58.8% ved TUR-B alene. Der var ingen effekt på progression. Man fandt en overlevelsesgevinst til fordel for TUR-B alene (HR: 1.26 (95% CI; 1.05–1.51, p = 0.015)) En enkelt tidlig instillation var ikke effektiv hos patienter med tidligere recidiv rate på mere en et recidiv per år og hos patienter med EORTC recidiv score på 5.

En tidlig instillation af kemoterapi i blæren efter TUR-B anbefales hos patienter med op til 7 primære papillære tumorer under 3 cm, en enkelt primær papillær tumor over 3 cm enkelte små recidiv tumorer med over et år fra seneste recidiv.

Der er i 2018 publiceret et stort europæisk RCT som understøtter anvendelsen af tidlig Mitomycin C instillation vs sen instillation af Mitomycin C (84)[1b]. Studiet er på 2243 patienter og finder, at tid til recidiv efter 3 års opfølgning var signifikant længere i gruppen der fik tidlig Mitomycin vs. gruppen der fik sen Mitomycin, med en 34% reduktion i relativ risiko.

Patientværdier og – præferencer

En øget detektionsrate ved PDD frem for almindeligt hvidt lys skal opvejes i forhold til det øgede tidsforbrug for patienten. Dette spiller ikke samme rolle ved NBI, idet det ikke kræver tidligere fremmøde eller præoperativ instillation for patienterne. Opgørelser af patienttilfredshed tyder dog på, at patienterne gerne påtager sig at bruge mere tid og de minimale ekstra gener ved instillationen forud for PDD for at opnå en større sikkerhed for korrekt diagnose og behandling som man formoder PDD giver i forhold til almindeligt hvidt lys

Rationale

Bimanuel palpation

Der skal udføres bimanuel palpation for at vurdere, om der foreligger infiltration af blærevæggen, om tumor er mobil, om tumor i givet fald strækker sig til bækkenvæggen, eller der er mistanke om involvering af prostata/vagina. Det er afgørende, at palpationsforholdene er gode hos patienter mistænkt for invasiv sygdom, hvorfor det kan være nødvendigt med generel anæstesi for at sikre tilstrækkelig relaxsation.

Endoskopisk resektion (TUR-B)

Flere studier har vist, at en systematisk og grundig TUR-B er afgørende for behandlingsresultatet (68-71) hvorfor dette er afspejlet i anbefalingerne.

Cystoskopet indføres under visuel kontrol for ikke at lædere urethra eller fræse eventuelle urethratumorer bort.

Tumorer beskrives med antal, størrelse og lokalisation. Endvidere beskrives, om de er solide eller papillærer, bredbaserede eller stilkede, samt om tumor er ulcererende eller nekrotisk. Den øvrige slimhinde i blæren og urethra beskrives. Blærens forvæg specielt den distale del repræsenterer et delvist "blindt område", der kan være vanskelig at overskue ved hjælp af optikker med under 30 graders vinkling. Det kan her være nødvendigt at anvende 70 graders optik for at visualisere nederste del af forvæggen.

Ved resektion af blæretumor fjernes alt synligt væv om muligt, og til en dybde, der sikrer detrusormuskulatur i præparatet. Biopsi fra resektionsfladen giver ikke yderligere oplysninger. Komplet resektion af tumor foretages, hvis det er rimeligt og muligt. Findes større og oplagt maligne tumorer hos patienter, hvor radikal tumorresektion ikke skønnes mulig, tages alene repræsentative resektionsbiopsier i kanten af tumor, således at invasionsdybden kan vurderes histologisk. Findes store mængder papillomatøst tumorbvæv kan det være hensigtsmæssigt at foretage resektion i to eller flere seancer.

Ved resektion på sidevæggen af blæren i nærheden af ureterostier er der risiko for påvirkning af n. obturatorius. Det anbefales ved sådanne resektioner, at patienten relaxeres for at undgå "obturatorius-spasmer" og eventuelt at anvende bipolar resektion samt at undgå distension af blæren ved regulering af mængden af skyllevæske.

Selected site biopsier, PDD – eller NBI guidede biopsier

Ved primærtumorer er der indikation for at tage selected site biopsier (tidligere benævnt random biopsier), fluorescensguidedede biopsier (PDD) eller NBI guidede biopsier.

Biopsier af blæremucosa bør tages som cold cup biopsier. Kun biopsi fra urethra posterior kan med fordel tages som resektionsbiopsi og fra blærehals til collicus. Urethra posterior cold cup biopsi tages i niveau med øvre afgrænsning af colliculus.

Flad dysplasi er ikke nødvendigvis synligt ved cystoskopi. Ved selected site biopsier tages væv fra seks forud bestemte områder. Biopsier tages med "cold cup" biopsitang. Den diagnostiske sikkerhed for påvisning af tilstedeværende dysplasi er ukendt.

Biopsier tages fra følgende områder i blære og pars prostatica urethrae:

- Blærens forvæg
- Blærens bagvæg
- Lateralt for højre ureter ostie
- Lateralt for venstre ureter ostie
- Trigonum
- Colliculus eller lige proximalt herfor

Cytologisk undersøgelse af urin og skyllevæske

Cytologisk undersøgelse af celler fra urin og skyllevæske anvendes primært til påvisning af fladeformede neoplasier samt til opfølgning af high grade tumorer specielt ved negativ cystoskopi. Urin kan evt. udhentes med sprøjte på det fleksible skops vandkanal i forbindelse med kontrolcystoskopi. Ved mistanke om lokaliseret flad dysplasi kan området med sprøjten spules med urin, der derefter suges ud til cytologi.

Pålideligheden af urincytopologi er velundersøgt, med en høj specificitet uanset tumor type, samt en lav sensitivitet ved low grade tumorer og en ganske høj sensitivitet (80-90%) ved high grade tumorer og ved CIS (80-82).

I hvor stort omfang urincytopologi bidrager i udredningen af patienter med hæmaturi er imidlertid på det seneste drøjet i tvivl (36, 85, 86), idet tumorforandringerne påvises ved røntgendiagnostik og cystoskopi. Uricytopologi

anbefales derfor ikke som en del af hæmaturiudredning på patienter som ikke tidligere er kendt med urothelial neoplasi.

Der findes flere tests til undersøgelse af urin med henblik på påvisning af blæretumor. Ingen af disse tests har større specificitet end cytologisk undersøgelse. Flere af testene har dog større sensitivitet end cytologisk undersøgelse for low grade blæretumorer, men for high grade tumorer er sensitiviteten ikke væsentlig højere. Det må konkluderes, at der aktuelt ikke findes tests, der kan anbefales som erstatning for cytologisk undersøgelse af urin og skyllevæske (87).

Materialets håndtering

Urinen eller skyllevæske (50–100 ml) tilsættes 70% alkohol i forholdet 1:1.

Cytologisk undersøgelse af urin eller skyllevæske anbefales i forbindelse med kontrol af high grade urotelial neoplasi inklusiv CIS (88).

Cytologisk undersøgelse af urin eller skyllevæske fra patienter, der tidligere er strålebehandlede i bækkenregionen, er skyllet med BCG eller Mitomycin inden for 4-6 uger eller svært inficerede patienter, er vanskelig at vurdere, og kan ikke anbefales.

Fluorescens cystoskopi (PDD)

Cystoskopi med PhotoDynamic Diagnosis (PDD) ved anvendelse af Hexaaminolevulinat (HAL) eller 5-ALA instilleret i blæren påviser betydeligt flere CIS forandringer og finder CIS hos 25-30% flere patienter (73, 74). PDD bør derfor overvejes til diagnosticering og kontrol af CIS. PDD bevirker også, at den enkelte tumorresektion bliver mere komplet og man finder flere tumorer. Derved nedsættes risikoen for efterladt tumorvæv efter TUR-B. Studier tyder på, at recidivfrekvensen reduceres efter anvendelse af PDD HAL. PDD synes ikke at nedsætte risiko for progression (72-76). PDD guidede biopsier kan antageligt anvendes med fordel ved TUR-B af primærtumorer som alternativ til selected site biopsier for at opnå tidlig vurdering af, om patienten har ledsagende dysplasi. Ved tumor i blærehalsen, mistanke om CIS i blæren, patologi i urethra, eller hvis cystektomi overvejes, tages biopsi fra pars prostatica urethrae.

Narrow Band Imaging (NBI)

Ved NBI filtreres det hvide lys, så kun de blå og grønne bølgelængder anvendes. Disse bølgelængder absorberes især i hæmoglobin, så blodkar står mørke og giver kontrast til omkringliggende strukturer, med bedre mulighed for at påvise forandringer. NBI er først beskrevet i 2008 (89). Flere studier har påvist en bedre diagnostik både på tumorer og CIS (77, 90). I et studie med to års opfølgning findes færre recidiver om end der ikke var sikker effekt(91). NBI's indflydelse ved påvisning af patologi, recidiv og progression er undersøgt i flere multicenterstudier bla. i DaBlaCa 7 studiet fra 2017 (92) hvor NBI vises at have en klinisk effekt ved flexcystoskopi og i DaBlaCa 8 studiet, der viser at NBI er ligeværdigt med PDD ved TUR-B(77).

Perioperativ intravesikal kemoterapi (Mytomycin C)

Blæreskylling med kemoterapi kan anvendes i tilslutning til endoskopisk tumorresektion. Ved anvendelse af 40 mg mitomycin instilleret i blæren i 1-2 timer reduceres recidiv frekvensen når skyllingen foretages indenfor 24 timer efter TUR-B (83, 84, 93)

BCG kan ikke anvendes perioperativt, da det tidligst bør anvendes 2 uger efter resektion af hensyn til den teoretiske risiko for absorption gennem en læderet blæreslimhinde. Blæreskyllning med kemoterapi indenfor 24 timer efter TUR-B påvirker ikke progressionsraten (94-99).

Bemærkninger og overvejelser

Det bør bemærkes, at der fra producentens side er generelle kontraindikationer for intravesical benyttelse af Mitomycin C. Foruden de nedenfor nævnte, skal det desuden anføres, at patienterne bør benytte beskyttelse ved seksuel aktivitet under skyllebehandlingsforløb.

Kontraindikationer for benyttelse af Mitomycin C generelt (100):

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

4. Referencer

1. http://www.sst.dk/publ/tidsskrifter/nyetal/pdf/2008/04_08.pdf 2009.
2. <http://www.urologi.dk/sektioner/DBCR/DBCR2005yearreport.pdf> 2009.
3. Bryan RT, Wallace DMA. 'Superficial' bladder cancer - time to uncouple pT1 tumours from pTa tumours. *BJU Int.* 2002;90(9):846-52.
4. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term survival of patients with bladder tumours: the significance of risk factors. *Br J Urol.* 1998;82(5):667-72.
5. Kurth KH, Denis L, Bouffloux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990).* 1995;31A(11):1840-6.
6. Allard P, Bernard P, Fradet Y, Totu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol.* 1998;81(5):692-8.
7. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *The Journal of Urology.* 1989;142(2 Pt 1):284-8.
8. Wijkstrom H, Norming U, Lagerkvist M, Nilsson B, Naslund I, Wiklund P. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol.* 1998;81(5):686-91.
9. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *The American Journal of Surgical Pathology.* 1999;23(4):443-7.
10. Hermann GG, Steven K, Horn T. Blaere-cancer-registeret. Klinisk Studierapport. Kobenhavns Universitet. Panum Instituttet.; 1997.
11. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *International Journal of CancerJournal International Du Cancer.* 2000;86(2):289-94.
12. Bjerregaard BKI, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjønneland A, et al. Tobacco smoke and bladder cancer--in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of CancerJournal International Du Cancer.* 2006;119(10):2412-6.
13. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol.* 2018;74(6):784-95.
14. Takkouche B, Regueira-Mendez C, Montes-Martinez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *IntJEpidemiol.* 2009.
15. Kelsh MA, Alexander DD, Kalmes RM, Buffler PA. Personal use of hair dyes and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiologic data. *Cancer Causes Control.* 2008;19(6):549-58.
16. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *The Journal of Urology.* 2008;179(5 Suppl):S7-S11.
17. Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environ Health.* 46(1):6-15.

18. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, Whiteneck GG, Lezotte DC, Hamman RF. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83(3):346-51.
19. Wilson TG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Warner NE, Skinner DG. Primary adenocarcinoma of bladder. *Urology.* 1991;38(3):223-6.
20. Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol.* 2000;151(7):693-702.
21. James D. Brierley MKGCW. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition 2016.
22. 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.
23. Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Uro-pathology and the Uro-pathology Working Group. *Virchows Arch.* 2004;445(2):103-10.
24. Satkunasivam R, Hu B, Metcalfe C, Ghodoussipour SB, Aron M, Cai J, et al. Utility and significance of ureteric frozen section analysis during radical cystectomy. *BJU Int.* 2016;117(3):463-8.
25. Tollefson MK, Blute ML, Farmer SA, Frank I. Significance of distal ureteral margin at radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol.* 2010;183(1):81-6.
26. Hermann GG, Horn T, Steven K. The influence of the level of lamina propria invasion and the prevalence of p53 nuclear accumulation on survival in stage T1 transitional cell bladder cancer. *The Journal of Urology.* 1998;159(1):91-4.
27. Leuret T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol.* 1998;33(2):170-4.
28. Schoenberg MP, Carter HB, Epstein JI. Ureteral frozen section analysis during cystectomy: a reassessment. *The Journal of Urology.* 1996;155(4):1218-20.
29. Van Der Meijden A, Sylvester R, Collette L, Bono A, Ten Kate F. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. *The Journal of Urology.* 2000;164(5):1533-7.
30. Smits G, Schaafsma E, Kiemeny L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urology.* 1998;52(6):1009-13.
31. Sobin LH, Wittekind C. *Classification of Malignant Tumors*, 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
32. Mullen KM, Sahni VA, Sadow CA, Silverman SG. Yield of urinary tract cancer diagnosis with repeat CT urography in patients with hematuria. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(2):318-23.
33. Bretlau T, Hansen RH, Thomsen HS. CT urography and hematuria: a retrospective analysis of 771 patients undergoing CT urography over a 1-year period. *Acta Radiol.* 2015;56(7):890-6.
34. Malmstrom PU. Time to abandon testing for microscopic haematuria in adults? *BMJ (Clinical Research Ed).* 2003;326(7393):813-5.
35. Ordell Sundelin M, Jensen JB. Asymptomatic microscopic hematuria as a predictor of neoplasia in the urinary tract. *Scandinavian journal of urology.* 2017;51(5):373-5.

36. Tan WS, Feber A, Sarpong R, Khetrupal P, Rodney S, Jalil R, et al. Who Should Be Investigated for Haematuria? Results of a Contemporary Prospective Observational Study of 3556 Patients. *Eur Urol*. 2018;74(1):10-4.
37. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJUInt*. 2006;97(2):301-5.
38. Flyger HL, Bjerrum PJ, West-Nielsen E, Bodker AW, Meyhoff HH. [Usefulness of urine dipsticks in the diagnosis of microscopic hematuria]. *Ugeskr Laeger*. 1996;158(47):6759-62.
39. Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo ClinProc*. 2013;88(2):129-38.
40. Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *The Journal of Urology*. 1992;148(3):788-90.
41. Kang M, Lee S, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE, et al. Characteristics and significant predictors of detecting underlying diseases in adults with asymptomatic microscopic hematuria: A large case series of a Korean population. *IntJUrol*. 2015;22(4):389-93.
42. Schmitz-Drager BJ, Kuckuck EC, Zuiverloon TC, Zwarthoff EC, Saltzman A, Srivastava A, et al. Microhematuria assessment an IBCN consensus-Based upon a critical review of current guidelines. *Urol Oncol*. 2016;34(10):437-51.
43. Madeb R, Golijanin D, Knopf J, Davis M, Feng C, Fender A, et al. Long-term outcome of patients with a negative work-up for asymptomatic microhematuria. *Urology*. 2010;75(1):20-5.
44. Vind-Kezunovic S, Bouchelouche K, Ipsen P, Hoyer S, Bell C, Bjerggaard Jensen J. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. *European urology focus*. 2017.
45. Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology*. 2008;249(1):195-202.
46. Zhu CZ, Ting HN, Ng KH, Ong TA. A review on the accuracy of bladder cancer detection methods. *J Cancer*. 2019;10(17):4038-44.
47. Ha HK, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic Accuracy of F-18 FDG PET/CT for Preoperative Lymph Node Staging in Newly Diagnosed Bladder Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology*. 2018;95(1):31-8.
48. Girard A, Rouanne M, Taconet S, Radulescu C, Neuzillet Y, Girma A, et al. Integrated analysis of (18)F-FDG PET/CT improves preoperative lymph node staging for patients with invasive bladder cancer. *Eur Radiol*. 2019;29(8):4286-93.
49. Goodfellow H, Viney Z, Hughes P, Rankin S, Rottenberg G, Hughes S, et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer. *BJUInt*. 2014;114(3):389-95.
50. Lodde M, Lacombe L, Friede J, Morin F, Saourine A, Fradet Y. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma. *BJUInt*. 2010;106(5):658-63.

51. Soubra A, Hayward D, Dahm P, Goldfarb R, Froehlich J, Jha G, et al. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in staging bladder cancer: a single-institution study and a systematic review with meta-analysis. *World JUrol*. 2016.
52. Chakraborty D, Mittal BR, Kashyap R, Mete UK, Narang V, Das A, et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diagnostic evaluation of carcinoma urinary bladder: comparison with computed tomography. *World J Nucl Med*. 2014;13(1):34-9.
53. Mertens LS, Mir MC, Scott AM, Lee ST, Fiiole-Bruining A, Vegt E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose--positron emission tomography/computed tomography aids staging and predicts mortality in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Urology*. 2014;83(2):393-8.
54. Kollberg P, Almquist H, Blackberg M, Cronberg C, Garpered S, Gudjonsson S, et al. [(18F)Fluorodeoxyglucose - positron emission tomography/computed tomography improves staging in patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer scheduled for radical cystectomy. *Scandinavian journal of urology*. 2015;49(4):296-301.
55. Mertens LS, Fiiole-Bruining A, Vegt E, Vogel WV, van Rhijn BW, Horenblas S. Impact of (18) F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) on management of patients with carcinoma invading bladder muscle. *BJUInt*. 2013;112(6):729-34.
56. Apolo AB, Riches J, Schoder H, Akin O, Trout A, Milowsky MI, et al. Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in bladder cancer. *JClinOncol*. 2010;28(25):3973-8.
57. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *JClinOncol*. 2009;27(26):4314-20.
58. Zattoni F, Incerti E, Colicchia M, Castellucci P, Panareo S, Picchio M, et al. Comparison between the diagnostic accuracies of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and conventional imaging in recurrent urothelial carcinomas: a retrospective, multicenter study. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(9):2391-9.
59. Alongi P, Caobelli F, Gentile R, Stefano A, Russo G, Albano D, et al. Recurrent bladder carcinoma: clinical and prognostic role of 18 F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(2):224-33.
60. Zattoni F, Incerti E, Dal Moro F, Moschini M, Castellucci P, Panareo S, et al. (18)F-FDG PET/CT and Urothelial Carcinoma: Impact on Management and Prognosis-A Multicenter Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5).
61. Ozturk H, Karapolat I. Efficacy of F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in restaging muscle-invasive bladder cancer following radical cystectomy. *ExpTherMed*. 2015;9(3):717-24.
62. Dyrberg E, Larsen EL, Hendel HW, Thomsen HS. Diagnostic bone imaging in patients with prostate cancer: patient experience and acceptance of NaF-PET/CT, choline-PET/CT, whole-body MRI, and bone SPECT/CT. *Acta Radiol*. 2018;59(9):1119-25.
63. Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007;45(1):183-205.
64. Blake MA, Kalra MK. Imaging of urinary tract tumors. *Cancer Treat Res*. 2008;143:299-317.
65. Drieskens O, Oyen R, Van PH, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *EurJNuclMedMolImaging*. 2005;32(12):1412-7.

66. Yang Z, Pan L, Cheng J, Hu S, Xu J, Ye D, et al. Clinical value of whole body fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the detection of metastatic bladder cancer. *IntJUrol*. 2012;19(7):639-44.
67. Kusaka A, Hatakeyama S, Hosogoe S, Hamano I, Iwamura H, Fujita N, et al. Detecting asymptomatic recurrence after radical cystectomy contributes to better prognosis in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Med Oncol*. 2017;34(5):90.
68. Tan WS, Rodney S, Lamb B, Feneley M, Kelly J. Management of non-muscle invasive bladder cancer: A comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia. *Cancer Treat Rev*. 2016;47:22-31.
69. Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, D'Andrea D, Preto M, Gust KM, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int*. 2019;123(4):646-50.
70. Roupret M, Yates DR, Varinot J, Phe V, Chartier-Kastler E, Bitker MO, et al. The presence of detrusor muscle in the pathological specimen after transurethral resection of primary pT1 bladder tumors and its relationship to operator experience. *The Canadian journal of urology*. 2012;19(5):6459-64.
71. Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*. 2012;109(11):1666-73.
72. Di Stasi SM, De Carlo F, Pagliarulo V, Masedu F, Verri C, Celestino F, et al. Hexaminolevulinate hydrochloride in the detection of nonmuscle invasive cancer of the bladder. *Ther Adv Urol*. 2015;7(6):339-50.
73. Rink M, Babjuk M, Catto JW, Jichlinski P, Shariat SF, Stenzl A, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol*. 2013;64(4):624-38.
74. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *EurUrol*. 2013;64(5):846-54.
75. Mariappan P, Rai B, El-Mokadem I, Anderson CH, Lee H, Stewart S, et al. Real-life Experience: Early Recurrence With Hexvix Photodynamic Diagnosis-assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour vs Good-quality White Light TURBT in New Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology*. 2015;86(2):327-31.
76. Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, Marcussen N, Duun S. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. *BJU Int*. 2011;108(8 Pt 2):E297-E303.
77. 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.
78. Naselli A, Introini C, Timossi L, Spina B, Fontana V, Pezzi R, et al. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *Eur Urol*. 2012;61(5):908-13.

79. Cauberg EC, Mamoulakis C, de la Rosette JJ, de Reijke TM. Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate. *World J Urol.* 2011;29(4):503-9.
80. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol.* 2000;164(5):1768-75.
81. Keller AK, Jensen JB. Voided urine versus bladder washing cytology for detection of urothelial carcinoma: which is better? *Scandinavian journal of urology.* 2017;51(4):290-2.
82. C DE, Pycha A, Folchini DM, Mian C, Hanspeter E, Schwienbacher C, et al. Diagnostic predictive value of Xpert Bladder Cancer Monitor in the follow-up of patients affected by non-muscle invasive bladder cancer. *J Clin Pathol.* 2019;72(2):140-4.
83. 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.
84. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, Vis AN, Witte B, Newling D, et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol.* 2018;73(2):226-32.
85. Feifer AH, Steinberg J, Tanguay S, Aprikian AG, Brimo F, Kassouf W. Utility of urine cytology in the workup of asymptomatic microscopic hematuria in low-risk patients. *Urology.* 2010;75(6):1278-82.
86. Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K, Mills R. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? *AnnRCollSurgEngl.* 2008;90(2):153-5.
87. Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity? *The Journal of Urology.* 2001;165(4):1067-77.
88. Aharony S, Baniel J, Yossepowitch O. Clinically unconfirmed positive urinary cytology: diagnostic implications and oncological outcomes. *BJUInt.* 2011;108(8 Pt 2):E179-E83.
89. Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DM. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJUInt.* 2008;101(6):702-5.
90. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJUInt.* 2012;110(11 Pt B):E680-E7.
91. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *EurUrol.* 2016;70(3):506-15.
92. Drejer D, Beji S, Munk Nielsen A, Hoyer S, Wrist Lam G, Jensen JB. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. *Scandinavian journal of urology.* 2017;51(2):120-3.
93. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, Vis AN, van Ginkel T, Lissenberg-Witte BI, Beckers GMA, et al. An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in patients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. *Urol Oncol.* 2018;36(9):400.e7-.e14.

94. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol.* 2002;41(5):523-31.
95. Lee SE, Jeong IG, Ku JH, Kwak C, Lee E, Jeong JS. Impact of transurethral resection of bladder tumor: analysis of cystectomy specimens to evaluate for residual tumor. *Urology.* 2004;63(5):873-7.
96. Bouffloux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *The Journal of Urology.* 1995;153(3 Pt 2):934-41.
97. 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.
98. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder FH, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *The Journal of Urology.* 1993;149(4):749-52.
99. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *The Journal of Urology.* 2004;171(6 Pt 1):2186-90, quiz.
100. <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=Mitomyc&button=S%C3%B8g>.
101. Bergkvist A, Ljungqvist A, Moberger G. Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. Preliminary report of a clinical-pathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years. *Acta Chir Scand.* 1965;130(4):371-8.
102. Eble, et al. WHO Classification of Tumours: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2004.

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 2019 retningslinjerne for udredning af blæretumorer, herunder patologi, histologi og diagnostik, er sket ved konvertering fra 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, Embase, Scopus og Web of Science.

Der er bl.a søgt på følgende keywords: Bladder cancer; Cystectomy; Diagnosis; European Association of Urology; Guidelines; Prognosis; Transurethral resection (TUR); Urothelial carcinoma; Non-muscle-invasive. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose; tomography; computed tomography; Og MeSH term: Urinary Bladder Neoplasms/therapy* FDG-PET, Positron Emission Tomography Computed Tomography (MeSH)

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.

For eksempler på søgestreng, se bilag 5.

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 konvertering og opdatering af de allerede eksisterende retningslinjer fra DaBlaCa: *Nationale kliniske retningslinjer for behandlingen af blæretumorer i Danmark* af 2017. Denne konvertering og opdatering er foretaget af DaBlaCas medlemmer i samarbejde med reservelæge Linea Blichert-Refsgaard.

På DaBlaCa styregruppemøderne d. 25-26. oktober 2018, d. 3. maj 2019 samt d. 24-25. oktober 2019, er det faglige indhold samt den litterære evidens diskuteret, og den endelige ordlyd og formulering af anbefalingerne er fremkommet ved konsensus.

Interessentinvolvering

Aktuel 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.

Behov for yderligere forskning

Resektionsteknikken med sønderdeling af tumoren er på det seneste kommet i fokus som en potentiel stærkt medvirkende årsag til den høje tidlige recidivrate. Det formodes at *en Bloc* resektion vil reducere denne recidivrate, men der mangler gode store studier til belysning af dette.

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

Per Holt, overlæge, Odense Universitetshospital

Thomas Peter Norus, overlæge, Roskilde Sygehus Region Sjælland

Ulla Nordström Joensen, afdelingslæge, PhD, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

Mads Agerbæk, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Lisa Sengeløv, overlæge, dr.med., 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

Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter.

Konverteringen af retningslinjen er gjort i samarbejde med:

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

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?db=22&version=4>

7. Bilag

Bilag 1 – Hjemmesider til brug ved anmeldelsespligt

Bekendtgørelse om lægers anmeldelse til Cancerregisteret af kræftsygdomme m.v. - retsinformation.dk [Internet]. [henvist 29. december 2018]. Tilgængelig hos: <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2018/1049>

Patientregistrering - Fællesindhold - Sundhedsdatastyrelsen [Internet]. [henvist 29. december 2018]. Tilgængelig hos: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/rammer-og-retningslinjer/om-patientregistrering/patientregistrering-feallesindhold>

Bekendtgørelse af lov om arbejdsskadesikring [Internet]. LBK nr 848 sep 7, 2009. Tilgængelig hos: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=125148>

Beskæftigelsesministeriet. Bekendtgørelse om lægers og tandlægers pligt til at anmelde erhvervssygdomme til Arbejdstilsynet og Arbejdsskadestyrelsen [Internet]. BEK nr 605 maj 27, 2010. Tilgængelig hos: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=131235>

Arbejdsmarkedets Erhvervssikring - Erhvervssygdomsfortegnelsen [Internet]. [henvist 29. december 2018]. Tilgængelig hos: <https://aes.dk/da/Om%20Arbejdsmarkedets%20Erhvervssikring/Erhvervssygdomsudvalget/Erhvervssygdomsfortegnelsen.aspx>

Bilag 2: T-stadie

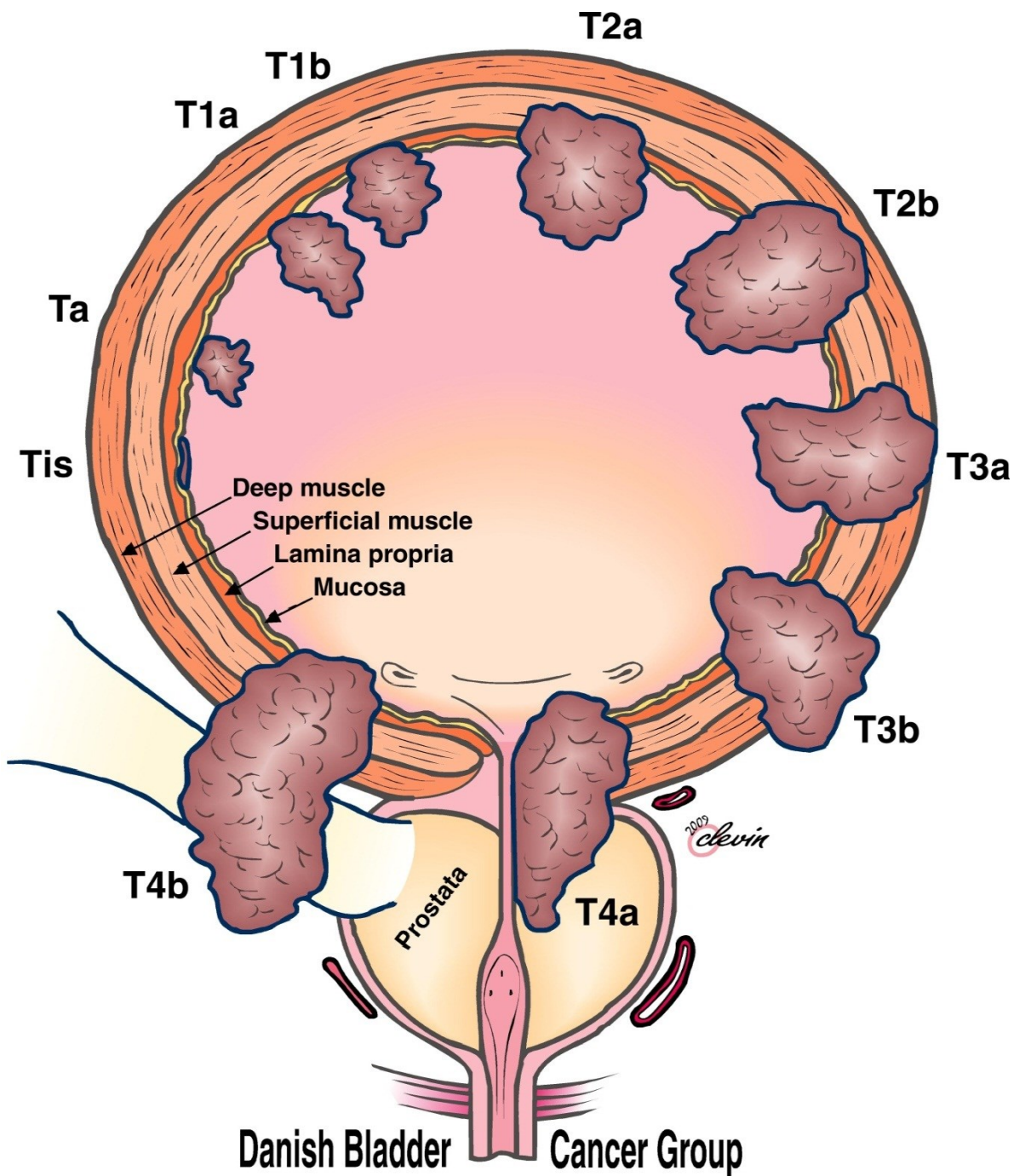


Fig. 1: T-stadie inddeling [Download i fuld opløsning her](#)

Tx	Oplysning om primærtumor foreligger ikke
T0	Primærtumor ikke påvist

Ta	Ikke-invasiv papilomatøs tumor	
Tis	Carcinoma in situ	
T1*	Tumorinfiltration i suburoteliale bindevæv	
	T1a*	Overfladisk bindevævsinvasion
	T1b*	Dyb bindevævsinvasion
T2	Anvendes ved infiltration i blærevæggens muskulatur uden mulighed for at udspecificere dybdevæksten	
	T2a	Tumorinfiltration i indre halvdel af blærevæggens muskulatur
	T2b	Tumorinfiltration i ydre halvdel af blærevæggens muskulatur
T3	Tumorinfiltration i perivesikalt væv	
	T3a	Mikroskopisk
	T3b	Makroskopisk
T4	Tumorinfiltration i naboorganer, pelvis- eller abdominalvæg	
	T4a	Infiltration i prostata, vesicula seminalis, uterus, vagina, tarm eller gennemvækst af serosa
	T4b	Infiltration i pelvis- eller abdominalvæg
Nx	Oplysning om lymfeknudestatus foreligger ikke	
N0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser	
N1	Metastase i én lymfeknude i bækkenet (perivesikalt, i fossa obturatoria, langs iliaca externa, iliaca interna eller præsacralt)	
N2	Flere lymfeknudemetastaser i bækkenet	
N3	Lymfeknudemetastaser lateralt for a. iliaca communis, men under aortabifurkaturen (ellers M1a)	
Mx**	Oplysning om fjernmetastaser foreligger ikke	
M0	Ingen fjernmetastaser	
M1	Fjernmetastaser påvist	

	M1a	Metastaser til ikke-regionale lymfeknuder
	M1b	Øvrige fjernmetastaser

Tabel 1: Anbefalet TNM-stadie inddeling i Danmark. Bygger på TNM klassifikationen, Union International Contre le Cancer (UICC) 2016(21)

* Subklassifikation mellem T1a (overfladisk bindevævsinvasion) og T1b (dyb bindevævsinvasion) er ikke inkluderet i den nuværende TNM klassifikation, men anbefales i patologiske beskrivelser, da dette kan have behandlingsmæssig konsekvens (se under behandling af T1 tumorer).

** (Mx er udgået i forbindelse med nyeste TNM klassifikationer, men bibeholdt som kodningsmulighed i DK).

Bilag 3: Tumorgrad

Bergkvist 1965(101)		WHO 1973		WHO 2004(102)	
Grad	Karakteristik	Grad	Karakteristik	Grad	Karakteristik
0	Urotel med normal tykkelse og med upåfaldende urotelceller	I	Veldifferentieret	Papillom	Papillære struktur beklædt med normalt udseende urotel.
I	Urotelet er let og uregelmæssigt fortykket. De cellulære forandringer adskiller sig ikke sikkert fra det normale urotel.	I	Veldifferentieret	PUNLMP (Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential)	Fortykket urotel uden tab af polaritet. Kernerne kan dog være let forstørrede og ligge tættere end normalt. Nucleoler mangler eller er upåfaldende.
II	Fortykkelse af urotelet med moderate cellulære ændringer, som bl.a. omfatter variation i størrelsen af celler og kerner. Tendens til tab af polaritet.	II	Moderat differentieret	Low Grade	Let ændret arkitektur og cytologiske forandringer som kan ses ved lav forstørrelse. Spredtliggende hyperkromatiske kerner og mitoser er et karakteristisk fund.

III	Betydelige cellulære forandringer med stor variation i størrelse og form af celler og kerner. Flerkernede kæmpeceller kan forekomme.	III	Lavt differentieret	High Grade	Svær grad med udtalt disorganisering af urotelet med polaritetstab, tab af superficielle celler, kernevariation, og typisk mange mitoser.
IV	Svære og anaplastiske cellulære forandringer med fuldstændigt tab af det uroteliale mønster.	III	Lavt differentieret	High Grade	do.

Tabel 2: Tumorgrad. Sammenligning af Bergkvist, WHO 1973 og WHO 2004

Bilag 4: Billeddiagnostik

Billeddiagnostiske undersøgelser ved blæretumorer

Diagnostik ved hæmaturi	Stadieinddeling forud for radikal behandling	Opfølgning
CT-urografi MR-urografi (dårligere) MR-hydrografi (endnu dårligere)	PET/CT af thorax og abdomen anbefales i stedet for konventionel CT	CT-thorax og abdomen (standard) CT-urografi + CT-thorax (ved tumorer med hyppige urotelrecidiver)

Bilag 5: Søgestreng

Søgestreng ang hæaturiudredning:

("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("haematuria"[All Fields] OR "hematuria"[MeSH Terms] OR "hematuria"[All Fields]) AND (Review[ptyp] AND "2014/01/03"[PDat] : "2019/01/01"[PDat])

(asymptomatic[All Fields] AND microscopic[All Fields] AND ("haematuria"[All Fields] OR "hematuria"[MeSH Terms] OR "hematuria"[All Fields])) AND ("2009/01/04"[PDat] : "2019/01/01"[PDat])

Søgestreng ang kvalitet af TUR-B:

(quality[All Fields] AND transurethral[All Fields] AND resection[All Fields] AND ("urinary bladder"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields]) OR "urinary bladder"[All Fields] OR "bladder"[All Fields])) AND ("2009/01/13"[PDat] : "2019/01/10"[PDat])

(transurethral[All Fields] AND resection[All Fields] AND ("urinary bladder"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields]) OR "urinary bladder"[All Fields] OR "bladder"[All Fields])) AND ("2009/01/13"[PDat] : "2019/01/10"[PDat])

Søgestreng ang PDD:

(Photodynamic[All Fields] AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("cystoscopy"[MeSH Terms] OR "cystoscopy"[All Fields])) AND ("2009/01/17"[PDat] : "2019/01/14"[PDat])

((("fluorescence"[MeSH Terms] OR "fluorescence"[All Fields]) AND ("cystoscopy"[MeSH Terms] OR "cystoscopy"[All Fields])) AND ("2009/01/17"[PDat] : "2019/01/14"[PDat]))

("aminolevulinic acid"[MeSH Terms] OR ("aminolevulinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "aminolevulinic acid"[All Fields] OR "5 aminolaevulinic acid"[All Fields]) OR (hexaminolaevulinic[All Fields] AND ("acids"[MeSH Terms] OR "acids"[All Fields] OR "acid"[All Fields])) AND ("cystoscopy"[MeSH Terms] OR "cystoscopy"[All Fields]) AND ("2009/01/17"[PDat] : "2019/01/14"[PDat]))

Søgestreng ang NBI:

narrow[All Fields] AND ("Band"[Journal] OR "band"[All Fields]) AND ("urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "urinary bladder neoplasms"[All Fields] OR ("bladder"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "bladder cancer"[All Fields])

Søgestreng ang urincytologi:

((("urine"[Subheading] OR "urine"[All Fields] OR "urine"[MeSH Terms]) AND ("cytology"[Subheading] OR "cytology"[All Fields] OR "cytological techniques"[MeSH Terms] OR ("cytological"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "cytological techniques"[All Fields] OR "cytology"[All Fields] OR "cell biology"[MeSH Terms] OR ("cell"[All Fields] AND "biology"[All Fields]) OR "cell biology"[All Fields])) AND (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) AND accuracy[All Fields]))

Søgestreng ang perioperativ Mitomycin C:

("single person"[MeSH Terms] OR ("single"[All Fields] AND "person"[All Fields]) OR "single person"[All Fields] OR "single"[All Fields]) AND instillation[All Fields] AND ("urinary bladder"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields]) OR "urinary bladder"[All Fields] OR "bladder"[All Fields])