



Behandlingsstrategi og opfølgning af T1-tumorer

Version 1.2

GODKENDT

Faglig godkendelse

29. oktober 2021 (DaBlaCa)

Administrativ godkendelse

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

REVISION

Planlagt: 28 oktober 2022

INDEKSERING

T1 Blæretumor, DaBlaCa, Behandling,
Kontrol.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden version 1.1 (ændringslog).....	2
1. anbefalinger (Quick guide).....	3
Bindevævsinvasive tumorer – T1	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	6
Bindevævsinvasive tumorer – T1	6
4. Referencer	10
5. Metode	12
6. Monitoreringsplan.....	14
7. Bilag	15
8. Om denne kliniske retningslinje.....	16

Nyt siden version 1.1 (ændringslog)

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

Ændring	Beskrivelse	Implikationer
Ny anbefaling er indsat	Der er indsat en anbefaling 7: <i>Strålebehandling anbefales ikke rutinemæssigt til T1 tumorer</i>	Anbefalingen forventes udelukkende at være en hjælp i en klinisk hverdag, der forventes således ingen implikation af tilføjelsen.
I afsnittet <i>Bemærkninger og overvejelser:</i>	Følgende afsnit er indført: <i>Der er almindeligvis ikke indikation for at tilbyde kemo-strålebehandling til patienter med T1-tumorer, men det kan dog komme på tale i tilfælde med T1b-tumorer, som alternativ til re-resektion og BCG, hvis cystektomi ikke er mulig. Varig lokal kontrol (dvs. komplet svind af blæretumor og fravær af lokalrecidiv) kan opnås hos 20-60% af patienterne med disse tumorer.</i>	Der er ikke tale om en anbefaling, således ingen implementering.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Bindevævsinvasive tumorer – T1

1. Patienter med T1 tumorer skal konfereres med eller henvises til et cystektomerende center. [B]
2. Cystektomi bør overvejes ved én eller flere af følgende: [B]
 - Dyb invasion i lamina propria (T1b)
 - Invasion i lymfe- eller blodkar
 - Stor primærtumor (>3 cm)
 - Multifokal T1a
 - T1a med særlig aggressiv histologisk subtype
 - Samtidig CIS i blæreslimhinden
 - Recidiv af tidligere radikalt reseceret invasiv tumor.
 - Hvis tumor er lokaliseret nedadtil på blærens forvæg, hvor resektion er vanskelig.
 - Hvis der er billeddiagnostisk mistanke om mere avanceret tumor. [D]
 - Hvis der er palpabel tumor efter endoskopisk resektion. [D]
3. Hvis cystektomi ikke udføres bør der foretages re-resektion for at minimere risikoen for understaging. [C]
4. T1a tumorer der ikke opfylder de i punkt 2 nævnte faktorer kan behandles konservativt med TUR-B, re-resektion og BCG instillationer i vedligeholdelsesregi. [B]
5. Patienter med T1a tumorer, der ikke cystektomeres, undersøges med cystoskopi og urincytologi hver 4. måned i 2 år, herefter livslang årlig kontrol. [D]
6. Hos patienter med initielt konservativt behandlet T1a tumorer, bør der foretages umiddelbart evaluering med henblik på cystektomi, hvis der opstår recidiv eller tegn på progression. [B]
7. Strålebehandling anbefales ikke rutinemæssigt til T1 tumorer. [D]

2. Introduktion

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

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

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

Ikke-muskelinvasive tumorer omfatter Ta-tumorer samt blærekræft uden muskelinvasion (T1-tumorer). Invasive tumorer/blærekræft opdeles i T1-tumorer samt muskelinvasiv blærekræft ($\geq T2$).

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

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

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

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

Endoskopisk resektion vil normalt være initial behandling af T1-tumorer og udgør sammen med den histopatologiske vurdering grundlaget for yderligere behandling.

T1- tumorer, altså invasion i lamina propria **uden** muskelinvasion, tæller omkring 25% af alle nydiagnosticerede blæretumorer. Af disse vil ca. 40% reelt have en mere avanceret tumor og omkring 10% have lymfeknudemetastaser på tidspunktet for cystektomi(4-7).

Vurdering og behandling af patienter med T1 tumor i blæren, bedømt ud fra histologisk undersøgelse af væv fra endoskopisk resektion (TUR-B), kan derfor være kontroversiel og denne patientgruppe er terapeutisk vanskelig at håndtere. Generelt er blærebevarende behandling ønskværdig, men det skal afvejes mod risikoen for under-staging og en livslang øget risiko for progression og metastasering(8-12).

En gruppe af T1 tumorer opfattes som mindre aggressive end resten og er defineret ved solitære tumorer med udelukkende overfladisk propriainvasion uden anden væsentlig patologi f.eks. ledsagende CIS(13).

I international litteratur foretages generelt ikke en yderligere subinddeling af T1 tumorer. På nuværende tidspunkt er en subklassifikation ikke en del af UICCs TNM klassifikation, om end det i den seneste version antydes at der kan være behov for dette(14).

På baggrund af heterogeniteten af T1-tumorenes patologi og det deraf følgende forskellige behandlingsbehov, har man i Danmark valgt at opdele T1 tumorer i T1a og T1b:

- T1a: superficiel invasion i lamina propria
- T1b: dyb invasion i lamina propria

Formål

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

Det specifikke mål med denne retningslinje for behandling af T1 tumorer er desuden at tydeliggøre den behandlingsmæssige konsekvens der ligger i subinddelingen i T1a og T1b.

Patientgruppe

Diagnosekode i Landspatientregistret: ICD-10 koder:

- DC679: Kræft i urinblæren

Der er altså tale om patienter i behandlings- og kontrolforløb for T1 blæretumorer med **kendt** histologi. Diagnosekoden afgrænser ikke T1 tumorer fra muskelinvasiv blærekræft, - dette er en histopatologisk differentiering. (Diagnostik og udredning af blæretumorer har særskilt retningslinje – læs [her](#)).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Herunder specielt hospitalslæger på urinvejskirurgiske afdelinger og i de cystektomerende centre.

3. Grundlag

Bindevævsinvasive tumorer – T1

1. Patienter med T1 tumorer skal konfereres med eller henvises til et cystektomerende center. [B]
2. Cystektomi bør overvejes ved én eller flere af følgende: [B]
 - Dyb invasion i lamina propria (T1b)
 - Invasion i lymfe- eller blodkar
 - Stor primærtumor (>3 cm)
 - Multifokal T1a
 - T1a med særlig aggressiv histologisk subtype
 - Samtidig CIS i blæreslimhinden
 - Recidiv af tidligere radikalt reseceret invasiv tumor.
 - Hvis tumor er lokaliseret nedadtil på blærens forvæg, hvor resektion er vanskelig.
 - Hvis der er billeddiagnostisk mistanke om mere avanceret tumor. [D]
 - Hvis der er palpabel tumor efter endoskopisk resektion. [D]
3. Hvis cystektomi ikke udføres bør der foretages re-resektion for at minimere risikoen for understaging. [C]
4. T1a tumorer der ikke opfylder de i punkt 2 nævnte faktorer kan behandles konservativt med TUR-B, re-resektion og BCG instillationer i vedligeholdelsesregi. [B]
5. Patienter med T1a tumorer, der ikke cystektomeres, undersøges med cystoskopi og urincytologi hver 4. måned i 2 år, herefter livslang årlig kontrol. [D]
6. Hos patienter med initielt konservativt behandlet T1a tumorer, bør der foretages umiddelbart evaluering med henblik på cystektomi, hvis der opstår recidiv eller tegn på progression. [B]
7. Strålebehandling anbefales ikke rutinemæssigt til T1 tumorer. [D]

Link til muskelinvasiv ang. cystektomi og til [udredning her](#).

Litteratur og evidensgennemgang

I et systematisk review fra 2008 af Stein J.P. et al tydeliggøres rationale for en radikal cystektomi hos patienter med høj risiko T1 invasiv blærekræft(15) [2a]. Der gennemgås i alt 16 studier, blandet prospektive og retrospektive studier, men alle med fokus på fund ved radikal cystektomi for klinisk T1 tumor. De vigtigste fund er, at der findes muskelinvasiv vækst hos > 30% af patienterne med T1 tumor ved cystektomi og i tillæg hertil vil 12-14% have lymfeknude metastaser. Det konkluderes på baggrund af de gennemgået studier, at der bør udføres en re-TUR-B ved T1 tumorer hvor der overvejes intravesikal terapi. Hvis der er muskel i prøverne fra den første TUR-B, vil risikoen for en patologisk upstaging ved re-TUR-B være > 30%, er der ikke muskel i prøverne fra første TUR-B er denne risiko endnu større. Der anbefales en tidlig radikal cystektomi til patienter med persisterende T1 ved re-TUR-B, hvis der er multifokal sygdom eller ved samtidig CIS i blæren. Generelt konkluderes i reviewet, at der ikke bør ventes på muskelinvasion før radikal cystektomi anbefales til patienter med invasiv T1 sygdom – dette vil ofte være for sent og associeret med dårligere prognose.

I år 1997 lavede Sten Holmång et al et prospektivt kohortestudie over invasionsdybden i lamina proprias betydning for langtidsprognosen(16) [1b]. Studiet udemærker sig ved udelukkende at beskæftige sig med patienter, som primært er diagnosticeret med T1 tumor. I alt blev 121 patienter diagnosticeret med primære T1 tumorer i Vest Sverige i år 1987 og 1988. På diagnosetidspunktet blev alle prøver prospektivt analyseret i forhold til dybden af invasionen i forhold til lamina muscularis mucosae. Alle 121 journaler blev gennemlæst i år 1994 og 1995. >90% af de histopatologiske prøver kunne inddeles i overfladisk invasion (pT1a, 54%) og dyb invasion (pT1b, 40%). Progressionsraten var signifikant højere (53 vs 31%, $p < 0.05$) og risikoen for at dø af blærekræft var næsten dobbelt så stor ved pT1b i forhold til pT1a (45 vs. 23%, $p > 0,05$). Medfølgende CIS ved primær operationen var associeret med dårligere prognose uafhængigt af invasionsdybden i lamina propria.

Studiet understreger vigtigheden i invasionsdybden i lamina propria og konkluderer, at pT1b tumorer har dårlig prognose hvis de behandles med TUR-B alene. Radikal cystektomi giver god overlevelse, uafhængigt af invasionsdybden, mens stråling er associeret med dårlig overlevelse.

Flere studier omhandler behovet for en re-TUR-B såfremt der er pT1 i primær histologien. Herr, H.W. og S.M. Donat fra Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i New York lavede i 2006 en retrospektiv opgørelse hvor i alt 710 patienter med multiple overfladiske blæretumorer (pTa og pT1) fra år 1993 til 2000 blev undersøgt med en re-TUR-B umiddelbart efter primær TUR-B og fuldt i 5 år(5) [4]. Data er opsamlet retrospektivt efter de 5 år. Formålet var, at undersøge om patologien ved en re-TUR-B kunne forudsige tidlig progression af overfladisk blærekræft (NMIBC). De vigtigste fund ved studiet er, at 69% havde resttumor ved re-resektionen, og at hovedparten af patienterne med pT1 ved re-resektion (76%) vil få hurtig sygdomsprogression til muskelinvasiv sygdom (mediantid til progression, 15 mdr.: 95 % CI 12-18 mdr.), dette uafhængigt af oprindelige tumorstadiet. Progressionsraten hvis der ikke er pT1 ved re-resektion var 14%. Studiet konkluderer på baggrund heraf, at såfremt der findes invasiv pT1 ved re-resektionen bør tidlig radikal cystektomi stærkt overvejes. Der bør derfor fortages en rutine re-resektion på alle patienter, der fremkommer med high-grade eller invasiv overfladisk blærekræft (pT1) ved primær TUR-B. Er der ingen tumor eller udelukkende ikke-invasiv papillær tumor ved re-resektionen anbefales BCG skylning som behandling, dette da disse patienter sjældent vil have efterladt invasiv sygdom og radikal cystektomi derfor vil være overbehandling.

Behovet for et paradigmeskift mod en mindre blærebevarende og mere aggressiv behandlingsstrategi af T1 blærekræft er belyst i flere nyere studier(17, 18). I 2018 publicerede European Urology et review på pT1 blærekræft med det formål at opdatere behandlingsanbefalingerne på området(19) [2a]. Alle kohorte studier og RTC'er udgivet mellem 1946 og 2017 omhandlende diagnosticering, behandling og prognose for pT1 blærekræft er medtaget. PRISMA diagrammet viser at i alt 122 studier indgår i reviewet, det er således det største systematiske review på området. Den samlede konklusion er, at klinisk under-staging og/eller persisterende sygdom efter den primære TUR-B ikke er unormalt. Der bør derfor foretages en re-resektion såfremt histologien viser pT1. Hvis særlige risiko faktorer er tilstede (multifokal T1, associeret CIS, tumor placering, tilbageværende T1 sygdom ved re-resektion) bør man overveje radikal cystektomi med det samme. Til de resterende hvor der vælges en blærebevarende tilgang bør de modtage BCG skyllebehandling efterfulgt af vedligeholdelses BCG. Hvis disse patienter ikke responderer på BCG, eller får recidiv/progression på behandlingen, bør der overvejes radikal cystektomi.

Effekten af strålebehandling ved T1 tumorer er dårligt undersøgt. Der er udført 2 randomiserede studier af strålebehandling ved muskelinvasiv sygdom(20, 21) [1b]. I BC2001 studiet(20) havde kun 1 ud 360 patienter T1 tumor, mens 9% af patienterne i BCON studiet (21) havde T1 tumor. Merten *et al* publicerede i 2019 en retrospektiv opgørelse af 369 patienter med Ta, Tis, T1 og T2 tumorer behandlet med stråleterapi(22)[2b]. 75 patienter fik strålebehandling alene, 215 patienter fik kemostrålebehandling og 70 patienter fik kemostrålebehandling i kombination med regional hypertermi. Der blev observeret en højere rate af komplet remission og forbedret 5-års overlevelse hos patienter behandlet med kombinationsbehandling sammenlignet med strålebehandling alene.

På baggrund af de samlede, foreliggende data kan strålebehandling ikke anbefales rutinemæssigt.

Patientværdier og – præferencer

Det vil være væsentligt at holde den onkologiske effekt af behandlingen op mod konsekvenserne af behandlingsvalg, og den heraf følgende livskvalitet hos patienterne. Behandlingsvalgets påvirkning af livskvalitet er fortsat dårligt belyst, og det er vigtigt at patienten involveres aktivt i behandlingsvalget ud fra informationer om onkologiske konsekvenser (livslang risiko for recidiv og progression) og forskellen i livsbetingelser (blærebevarende behandling vs cystektomi).

Rationale

Generelt er blærebevarende behandling ønskværdig, men på baggrund af ovenstående studier skal det afvejes mod risikoen for under-staging og en livslang øget risiko for progression og metastasering. Histologisk vurdering af T1 tumorer kan være vanskelig at håndtere, og radikal cystektomi vil være den rette behandling til en del af patienterne med T1 blærekræft(15). Der er derfor rationale i, at patienter med T1 blærekræft vurderes på et cystektomerende center.

At >30% af dem, der primært diagnosticeres med T1 tumorer reelt vil have en mere avanceret sygdom og omkring 12% vil have lymfeknudemetastaser på tidspunktet for cystektomi, er en betydende grad af under-staging. Set i lyset af dette, samt den gode langtidsoverlevelse efter cystektomi for T1 tumor (23, 24) anbefales det at vurdere muligheden for cystektomi umiddelbart, når der påvises andet end solitær mindre T1a

tumor. Af anbefaling 2 fremgår de konkrete faktorer, som karakteriserer den øvrige gruppe af T1 tumorer, og som giver indikation for primær vurdering med henblik på cystektomi(13, 16, 25-28).

På baggrund af gennemgået litteratur anses solitære, mindre T1a tumorer, hvor der kun er overfladisk propriainvasion uden anden patologi f.eks. ledsagende dysplasi, for værende mindre aggressive end de øvrige T1 tumorer (5, 13). Det anbefales at de primært behandles med TUR-B og der bør foretages re-resektion for at sikre, at alt tumorvæv er fjernet. Det har været kutyme at foretage re-resektion efter 2–6 uger, hvilket dog kan udføres tidligere (29, 30). Manger detrusormuskulatur i primærresektatet styrker dette indikationen for re-resektion. Et større review på området fra 2019(31) konkluderer ligeledes behovet for re-resektion ved alle primære T1 tumorer, dette på trods af de risici som følger i kølvandet på en ekstra operation.

Er der ikke umiddelbart indikation for evaluering med henblik på cystektomi efter re-resektion, kontrolleres de solitære T1a med cystoskopi og urincytologi hver 4. måned i 2 år, herefter livslang årlig kontrol. Dette da T1a tumorer som udgangspunkt er høj risiko tumorer mht risikoen for progression livslangt, og det vælges derfor at kontrollere og følge disse patienter efter samme skabelon som høj risiko pTa patienter.

Skyllebehandling med BCG bør anvendes til patienter med solitære T1a tumorer. Effekten skyldes formentlig indvirkning på simultan dysplasi i blæreslimhinden. Skyllebehandling reducerer risikoen for recidiv, men ikke med sikkerhed risikoen for progression (32). For beskrivelse af behandlingseffekt og bivirkninger henvises til retningslinje om Ta og CIS.

Opstår der recidiv eller tegn på progression, foretages umiddelbart evaluering med henblik på cystektomi. På baggrund af eksisterende litteratur kan det samlet **ikke** anbefales at vente med radikal cystektomi til der er sikker muskelinvasion. Overlevelsen på dette tidspunkt er markant forringet i forhold til overlevelsen efter cystektomi tidligere i sygdomsforløbet.

Der foreligger ikke evidens for strålebehandling som rutinemæssig behandling af T1 tumorer, hvorfor dette ikke anbefales.

Se også [Sundhedsstyrelsens opfølgingsprogram efter behandling af blærekræft](#).

Bemærkninger og overvejelser

Inddelingen i T1a og T1b er vigtig for behandlingsstrategien.

Internationalt er det først de senere år der er fokus på inddeling af T1 Tumorer i T1a og T1b.

De fleste studier omkring invasionsdybde er retrospektive opgørelser og mange har fokus alle T stadier. Antallet af studier der koncentrerer omkring T1 tumorer er begrænset.

Som det fremgår af ovenstående er vurderingen af T1 blæretumorer ved endoskopisk resektion vanskelig, med en betydelig risiko for undervurdering af stadie og dermed ukorrekt behandlingsvalg. Det er derfor vigtigt at patienterne konfereres med eller vurderes på et cystektomerende center.

Der er almindeligvis ikke indikation for at tilbyde kemo-strålebehandling til patienter med T1-tumorer, men det kan dog komme på tale i tilfælde med T1b-tumorer, som alternativ til re-resektion og BCG, hvis cystektomi ikke

er mulig. Varig lokal kontrol (dvs. komplet svind af blæretumor og fravær af lokalrecidiv) kan opnås hos 20-60% af patienterne med disse tumorer(33-35).

4. Referencer

1. DaBlaCaData. https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablacadata_aarsrapport_2017_v2_endelig.pdf 2017 [
2. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
3. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182(5):2195-203.
4. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *The Journal of Urology.* 2003;170(2 Pt 1):433-7.
5. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU International.* 2006;97(6):1194-8.
6. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *The Journal of Urology.* 2007;177(1):75-9.
7. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int.* 2008;102(9 Pt B):1242-6.
8. Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. *BJU International.* 2004;93(1):60-3.
9. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BWG, Kiemeny LALM, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *European Urology.* 2004;45(3):292-6.
10. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *European Urology.* 2008;53(1):146-52.
11. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *The Journal of Urology.* 1994;151(1):31-5.
12. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer.* 1995;76(5):833-9.
13. 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.
14. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol.* 2018;73(4):560-9.
15. Stein JP, Penson DF. Invasive T1 bladder cancer: indications and rationale for radical cystectomy. *BJU Int.* 2008;102(3):270-5.

16. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *The Journal of Urology*. 1997;157(3):800-3.
17. Soria F, Pisano F, Gontero P, Palou J, Joniau S, Serretta V, et al. Predictors of oncological outcomes in T1G3 patients treated with BCG who undergo radical cystectomy. *World J Urol*. 2018;36(11):1775-81.
18. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2007;177(4):1283-6; discussion 6.
19. Klaassen Z, Kamat AM, Kassouf W, Gontero P, Villavicencio H, Bellmunt J, et al. Treatment Strategy for Newly Diagnosed T1 High-grade Bladder Urothelial Carcinoma: New Insights and Updated Recommendations. *Eur Urol*. 2018;74(5):597-608.
20. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1477-88.
21. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy With Concurrent Carbogen and Nicotinamide in Bladder Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(33):4912-8.
22. Merten R, Ott O, Haderlein M, Bertz S, Hartmann A, Wullich B, et al. Long-Term Experience of Chemoradiotherapy Combined with Deep Regional Hyperthermia for Organ Preservation in High-Risk Bladder Cancer (Ta, Tis, T1, T2). *The oncologist*. 2019;24(12):e1341-e50.
23. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU International*. 2003;92(1):12-7.
24. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *European Urology*. 2002;41(4):440-8.
25. Allard P, Bernard P, Fradet Y, Totu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *British Journal of Urology*. 1998;81(5):692-8.
26. 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.
27. 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.
28. 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. *British Journal of Urology*. 1998;81(5):686-91.
29. Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, Rassweiler J, Jocham D, Eisenberger F, et al. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *The Journal of Urology*. 2002;168(2):475-8.
30. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *The Journal of Urology*. 1991;146(2):316-8.
31. Soria F, Marra G, D'Andrea D, Gontero P, Shariat SF. The rational and benefits of the second look transurethral resection of the bladder for T1 high grade bladder cancer. *Translational andrology and urology*. 2019;8(1):46-53.
32. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *The Journal of Urology*. 2002;168(5):1964-70.
33. Quilty PM, Duncan W. Treatment of superficial (T1) tumours of the bladder by radical radiotherapy. *BrJUrol*. 1986;58(2):147-52.

34. Gospodarowicz MK, Rider WD, Keen CW, Connolly JG, Jewett MA, Cummings BJ, et al. Bladder cancer: long-term follow-up results of patients treated with radical radiation. ClinOncol(RCollRadiol). 1991;3(3):155-61.
35. Rodel C, Dunst J, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Schrott KM, et al. Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. StrahlentherOnkol. 2001;177(2):82-8.

5. Metode

Litteratursøgning

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

Udarbejdelsen af 2018 retningslinjerne for behandling og kontrol af T1 blæretumorer 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.

Der er bl.a søgt på følgende keywords: Bladder cancer; Cystectomy; Diagnosis; European Association of Urology; Guidelines; Bacillus Calmette-Guérin (BCG); Intravesical chemotherapy; Prognosis; Transurethral resection (TUR); Urothelial carcinoma; Non-muscle-invasive; lamina propria.

Og MeSH term: Urinary Bladder Neoplasms/therapy*

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

Litteraturgennemgang

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

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

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

Formulering af anbefalinger

De konkrete anbefalinger er fremkommet ved en opdatering af de allerede eksisterende retningslinjer fra DaBlaCa: *Behandlingsstrategi og opfølgning af T1 tumorer* af 2020. Denne opdatering er foretaget af DaBlaCas medlemmer i samarbejde med reservelæge Linea Blichert-Refsgaard.

På DaBlaCa styregruppemøderne d. 28-29 oktober 2021, er det faglige indhold samt den litterære evidens diskuteret, og den endelige ordlyd og formulering af anbefalingerne er fremkommet ved konsensus.

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

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

Den endelige godkendelse af retningslinjen påhviler DaBlaCa.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

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

Behov for yderligere forskning

Aktuelt pågår et større studie i regi af DaBlaCa-data mhp belysning af den kliniske og prognostiske betydning af underinddeling af T1-tumorer i T1a og T1b.

Forfattere

DaBlaCa består af:

Fra Dansk Urologisk Selskab:

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

Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital

Knud Fabrin, overlæge, Aalborg Universitetshospital

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

Ulla Nordström Joensen, afdelingslæge, PhD, Rigshospitalet

Thor Knak Jensen, overlæge, Odense Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

Mads Agerbæk, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Line Hammer Dohn, afdelingslæge, PhD, Herlev Hospital

Andreas Carus, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Patologi og Cytologi:

Thomas Hasselager, overlæge, Herlev Hospital

Fra Dansk Radiologisk Selskab:

Claus V. Jensen, overlæge, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Molekylær Medicin:

Lars Dyrskjøt Andersen, professor, PhD, Aarhus Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:

Helle Westergren Hendel, overlæge, Herlev Hospital

Konverteringen af retningslinjerne er gjort i samarbejde med:

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

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Nogle af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Overholdelse af retningslinjen monitoreres af DaBlaCa-Data. For yderligere information om monitorering af blæretumorer og blærekræft i Danmark, henvises til DaBlaCa-Datas hjemmeside. <https://www.rkkp-dokumentation.dk/Public/Databases.aspx?db=22&version=4>

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der er, på nuværende tidspunkt, ingen eksakt søgestreng til denne retningslinje.

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

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

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

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