



Blærekræft

– Udredning, behandling og opfølgning af blæretumorer

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

25. oktober 2024 (DaBlaCa)

Administrativ godkendelse

15. januar 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 24. oktober 2025

INDEKSERING

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

Nyt siden sidst (ændringslog)

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen. Der er sket større revision i formen da de tidligere 5 dokumenter nu er samlet i én stor retningslinje for udredning, behandling og opfølgning af blæretumorer i Danmark. Der er foretaget flere sproglige rettelser i dokumentet. Grundet indholdsmæssige gentagelser efter sammenlægningen af de tidligere 5 dokumenter, er enkelte anbefalinger slettet. Større rettelser, med betydning for anbefalingerne, fremgår af nedstående ændringslog. Der er ligeledes foretaget ændringer af versionsnummer og opdateringsdato.

Nyt siden sammenlægning

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Udredning af blæretumorer:	Ved anbefaling 9 er tilføjet: Ved gennemført FDG-PET/CT inden for de seneste 90 dage vil fornyet billeddiagnostisk med CT være sufficient Tidl. anbefaling udgår: Ved oplagt malign tumor, hvor patienten ikke er kandidat til cystektomi men til kurativt intenderet strålebehandling, bør der foretages komplet tumorresektion hvis det skønnes teknisk muligt. Dette da nye studier viser, at der ikke er indikation for komplet resektion.
Behandling og opfølgning af ikke-invasive blæretumorer (Ta tumorer og CIS)	Der er tilført ny anbefaling vedr. opfølgning af high grade tumorer: Første opfølgning efter TURB og evt BCG induktion bør være med cystoskopi og urincytologi. Ved negative fund ved første opfølgning, kan de efterfølgende opfølgningsbesøg enten foretages ved gentagelse af cystoskopi og cytologi eller med urinmarkør-test med Xpert Bladder Cancer Monitor, hvor der kun udføres cystoskopi ved positiv test (B)
Flade læsioner	Der er tilført ny anbefaling vedr. opfølgning af CIS Ved negative fund ved første cystoskopikontrol, kan de efterfølgende opfølgningsbesøg enten foretages ved gentagelse af cystoskopi og cytologi eller med urinmarkør-test med Xpert Bladder Cancer Monitor, hvor der kun udføres cystoskopi ved positiv test (B)
Behandlingsstrategi og opfølgning af T1 tumorer	Der er tilført ny anbefaling vedr. opfølgning af CIS Efter første cystoskopi uden påvist recidiv, kan man som alternativ til cystoskopi og cytologi, anvende urinmarkør-test med Xpert Bladder Cancer Monitor, hvor der kun udføres cystoskopi ved positiv test (B)

Behandling og opfølgning af muskelinvasiv blærekræft	Der er indsat en ny anbefaling med følgende ordlyd: 1.linje kemoterapi kan tilbydes til patienter med lokalavanceret blærecancer (T4b eller N+) uden fjernmetastaser (M0) inden evt. kurativt intenderet cystektomi eller strålebehandling Anbefaling vedr. lymfeknudeexarese ændres fra: Der bør foretages lymfeknudeexarese fra aortabifurcaturen til symfyisen (B) Til: Der bør foretages lymfeknudeexarese fra iliacabifurcaturen til symfyisen bilateralt (B) Der er indsat ny anbefaling med følgende ordlyd under afsnittet "opfølgning efter kurativt intenderet strålebehandling": Ved invasiv restsygdom eller invasivt recidiv i blæren uden metastaser skal patient vurderes mhp. salvage cystektomi
Behandling og opfølgning af lokalavanceret inoperabel eller metastatisk blærekræft	Behandlingsalgoritmen for onkologisk behandling har gennemgået større revision i ordlyden på anbefalingerne. Anbefalingerne fremgår nu af figurer med behandlingsalgoritmer. Dette er sket på opfordring fra brugerne af retningslinjen mhp at lette den kliniske anvendelighed. Desuden vil det fremgå tydeligere når der i fremtiden laves opdateringer. Den onkologiske behandling er i stor udvikling, og håbet er, at det vil være lettere at gennemskue nye ændringer når disse kan fremgå af en behandlingsalgoritme.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog)	1
1. Anbefalinger (Quick guide)	5
Udredning af blæretumorer	5
Anmeldelsespligt	5
Udredningsforløb og pakkeforløb	5
Billeddiagnostik	6
Cystoskopi og TUR-B	6
Tumorbeskrivelse	7
Kodning til Patobank	8
Behandling og opfølgning af ikke-invasive blæretumorer (Ta tumorer og CIS)	8
Ikke dysplastiske tumorer	8
Ta Tumorer	9
Flade læsioner	10
Behandlingsstrategi og opfølgning af T1-tumorer	11
Bindevævsinvasive tumorer – T1	11
Behandling og opfølgning af muskelinvasiv blærekraft	12
Perioperativ systemisk onkologisk behandling	12
Cystektomi og urinaflledning	13
Opfølgning efter cystektomi med urinaflledning	13
Kurativt intenderet strålebehandling	14
Opfølgning efter kurativt intenderet strålebehandling	14
Hvis kurativt intenderet behandling ikke er mulig	14
Behandling og opfølgning af lokalavanceret inoperabel eller metastatisk blærekraft	15
Systemisk onkologisk behandling	15
Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling	15
Småcellet blærecancer	15
Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling	16
Palliativ strålebehandling	16
Flowchart for behandling	17
2. Introduktion	19
3. Grundlag	22
Udredning af blæretumorer	22
Anmeldelsespligt	22
Udredningsforløb og pakkeforløb	23

Billeddiagnostik.....	27
Cystoskopi og TUR-B	31
Tumorbeskrivelse	37
Kodning til Patobank.....	42
Behandling og opfølgning af ikke-invasive blæretumorer (Ta tumorer og CIS).....	43
Ikke dysplastiske tumorer	43
Ta Tumorer.....	44
Flade læsioner.....	55
Behandlingsstrategi og opfølgning af T1-tumorer	59
Bindevævsinvasive tumorer – T1	59
Behandling og opfølgning af muskelinvasiv blærekræft.....	63
Perioperativ systemisk onkologisk behandling	63
Cystektomi og urinaflledning	69
Opfølgning efter cystektomi med urinaflledning.....	74
Kurativt intenderet strålebehandling	75
Opfølgning efter kurativt intenderet strålebehandling	79
Hvis kurativt intenderet behandling ikke er mulig.....	80
Behandling og opfølgning af lokalavanceret inoperabel eller metastatisk blærekræft.....	81
Systemisk onkologisk behandling.....	81
Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling.....	83
Småcellet blærecancer	90
Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling.....	91
Palliativ strålebehandling	92
4. Referencer	94
5. Metode	110
6. Monitorering	114
7. Bilag	115
8. Om denne kliniske retningslinje.....	124

1. anbefalinger (Quick guide)

Udredning af blæretumorer

Anmeldelsespligt

1. Tumorer udgående fra blæren er anmeldelsespligtige til Cancerregistret (D)
2. Erhvervsmæssig sammenhæng med blæretumorer er anmeldelsespligtig til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring – se [her](#) (D)

Udredningsforløb og pakkeforløb

3. **Anbefaling 1 (A, B, C eller D)** 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.
4. **Asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi** udredes ikke (B)
5. **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 opfølgningsprogram 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 antikoagulationsbehandling, 1. gangs dyrkningsverificeret urinvejsbetændelse og hæmaturi efter urinretention.

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

Billeddiagnostik

Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi):

6. CT-urografi bør foretages hos patienter hvor der mistænkes nyre- eller urinvejscancer (B)
7. 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:

8. Hvor radikal behandling overvejes, bør patienten få foretaget FDG-PET/CT-scanning af thorax og abdomen med henblik på metastaser (B)
9. Stadieinddelingen bør ikke være mere end fire uger gammel ved behandlingsstart. Ved gennemført FDG-PET/CT inden for de seneste 90 dage vil fornyet billeddiagnostisk med CT være sufficient (D)

Opfølgning efter cystektomi:

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

Cystoskopi og TUR-B

11. Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Tumor beskrives mht: (B)

- Antal
- Størrelse
- Karakteristika (papillære, solide, ulcererende eller nekrotiske).

12. Øvrige slimhinde i blære og urethra beskrives (B)
13. Der foretages altid bimanuel palpation ved TUR-B til vurdering af klinisk tumorstadiet og forhold i bækkenet mhp evt klinisk T4b tumor (D)
14. Der foretages komplet tumorresektion hvis tumor skønnes ikke-invasiv (D)
15. Den primære resektion bør indeholde detrusormuskel med mindre det klinisk drejer sig om en mindre tumor af lav malignitetsgrad (B)
16. Ved TUR-B, også ved resektion omkring ostiet, bør anlæggelse af JJ kateter så vidt muligt undgås. Ved indikation for aflastning bør nefrostomi foretrækkes (D)
17. Ved oplagt malign tumor og hvis patienten er kandidat til kurativt intenderet behandling, kan spånbiopsier til bekræftelse af histologisk diagnose være tilstrækkelig (D)
18. Indikationer for anvendelse af PDD eller NBI: (B)
 - Førstegangs blæretumor mhp komplet resektion og som alternativ til selected site biopsier mhp påvisning af CIS
 - Første kontrol efter BCG pga. CIS
 - Urotelceller suspekt for høj malignitetsgrad (Paris Kategori IV) eller urotelceller med høj malignitetsgrad (Paris Kategori V) i urinen ved normale fund ved cystoskopi og CT-urografi
19. Perioperativ instillation af mitomycin C kan tilbydes patienter med overfladiske tumorer medmindre der er: (A)
 - mere end 7 primære tumorer.
 - mere end én primær tumor hvis mindst én er >3 cm
 - mere end én recidivtumor
 - gået mindre end 1 år siden sidste recidiv

Tumorbeskrivelse

20. T-Stadie:

- Tumors udbredelse/dybdevækst klassificeres i henhold til 5. udgave af WHO Classification of Tumours, Urinary and Male Genital Tumours, dog bør stadie T1 tumorer subklassificeres i T1a og T1b (figur 1 og tabel 1, bilag 2) (D)

21. Klassifikation og malignitetsgrad

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

22. Alt væv udtaget ved TURB bør indstøbes, dog max. 10 vævsblokke pr tumor (D)

23. I tilfælde af cystektomi skal der foruden T-stadie supleres med N-stadie og forhold vedr. resektionsrande (A)

PD-L1 bestemmelse:

24. Kun såfremt det kan have behandlingsmæssig betydning for patienten, foretages PD-L1 bestemmelse på væv fra tumor eller metastaser (B) (se figurer med onkologisk behandlingsalgoritme)

Cytologi:

25. Urincytologi bør vurderes og afrapporteres jævnfør Paris klassifikationen (B)

Kodning til Patobank

26. Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Alle vævsbeskrivelser kodes efter de retningslinjer, der er anbefalet af Dansk Patologiselskab (D)

Kodebeskrivelsen ses [her](#).

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

Ikke dysplastiske tumorer

Benigt urotelialt papillom og inverteret urotelialt papillom:

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

Ta Tumorer

28. **Anbefaling 1 (A, B, C eller D)** Efter TUR-B, og når histologien kendes, klassificeres tumor som enten lav-, mellem- eller højrisiko tumor. Yderligere behandling og opfølgning af patienten skal foregå i henhold til nedenstående inddeling som ikke er helt sammenfaldende med EAU risk calculator (A)

Lavrisiko tumorer:

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

29. Der er ikke indikation for adjuverende skyllebehandling fraset evt. allerede administreret perioperativ Mitomycin C (A)
30. Følges op med cystoskopi efter 4-8-12 modellen. Kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed (B)

Mellemrisiko tumorer:

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

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

Højrisiko tumorer:

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

35. Der skal kun foretages re-resektion ved mistanke om inkomplet primær resektion (D)

36. Patienter med højrisko tumorer bør tilbydes adjuverende BCG skylninger med vedligehold (A)
37. Opfølgning af patienter med højrisko tumorer bør være hver 4 måned i 2 år, som kan tilpasses tidspunkt for evt. vedligeholds BCG. Herefter bruges 4-8-12 modellen. Opfølgningen kan som udgangspunkt afsluttes efter 5 års recidivfrihed. Udvalgte patienter kan tilbydes livslang opfølgning (D)
38. Første opfølgning efter TURB og evt BCG induktion bør være med cystoskopi og urincytologi. Ved negative fund ved første opfølgning, kan de efterfølgende opfølgningsbesøg enten foretages ved gentagelse af cystoskopi og cytologi eller med urinmarkør-test med Xpert Bladder Cancer Monitor, hvor der kun udføres cystoskopi ved positiv test (B)
39. BCG bør IKKE gives: (D)
- de første 2 uger efter TUR-B
 - ved makroskopisk hæmaturi
 - efter traumatisk kateterisation
 - ved symptomatisk urinvejsinfektion
 - til immunkompromitterede patienter (konfereres med relevant specialafdeling)
 - til patienter med aktiv TB

Flade læsioner

Metaplasi:

40. Patienterne bør ikke følges, undtagen patienter med keratiniserende planocellulær metaplasi som bør følges i min. 5 år med årlig cystoskopi (D)

Dysplasi:

41. Ved fladeformet dysplasi som eneste fund bør patienterne følges som patienter med low grade tumorer (D)

CIS

42. Behandles med BCG skylninger incl. vedligehold (A)

43. Første cystoskopikontrol efter BCG induktion bør udføres med PDD eller NBI med biopsi af suspekte områder. Ved normal cystoskopi og negativ urincytologi kan biopsier undlades (B)
44. Opfølgning af patienter med CIS bør være hver 4 måned i 2 år, som kan tilpasses tidspunkt for evt. vedligehold BCG. Herefter bruges 4-8-12 modellen. Opfølgningen kan som udgangspunkt afsluttes efter 5 års recidivfrihed. Udvalgte patienter kan tilbydes livslang opfølgning (D)
45. Ved negative fund ved første cystoskopikontrol, kan de efterfølgende opfølgningsbesøg enten foretages ved gentagelse af cystoskopi og cytologi eller med urinmarkør-test med Xpert Bladder Cancer Monitor, hvor der kun udføres cystoskopi ved positiv test (B)
46. Ved fortsat CIS efter første induktionskur, bør ny induktionskur overvejes (D)
47. Ved manglende effekt af skyllebehandling på CIS eller ved tegn på progression må cystektomi overvejes (A)

Behandlingsstrategi og opfølgning af T1-tumorer

Bindevævsinvasive tumorer – T1

48. Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Patienter med T1 tumorer skal konfereres med eller henvises til et cystektomerende center (B)
49. 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
 - Recidiv af tidligere radikalt resekeret invasiv tumor.
 - Hvis der er billeddiagnostisk mistanke om mere avanceret tumor (D)
 - Hvis der er palpabel tumor efter endoskopisk resektion (D)

50. Hvis cystektomi ikke udføres, bør der foretages re-resektion for at minimere risikoen for understaging (C)
51. Patienter med småcellede karcinomer skal tilbydes kemoterapi inden eventuel cystektomi (D)
52. T1a tumorer der ikke opfylder de i punkt 2 nævnte faktorer kan behandles konservativt med re-resektion og BCG instillationer i vedligeholdelsesregi (B)
53. Opfølgning af patienter med T1 tumorer, der ikke cystektomerer, bør være hver 4 måned i 2 år, som kan tilpasses tidspunkt for evt. vedligehold BCG. Herefter bruges 4-8-12 modellen. Opfølgningen kan som udgangspunkt afsluttes efter 5 års recidivfrihed. Udvalgte patienter kan tilbydes livslang opfølgning (D)
54. Efter første cystoskopi uden påvist recidiv, kan man som alternativ til cystoskopi og cytologi, anvende urinmarkør-test med Xpert Bladder Cancer Monitor, hvor der kun udføres cystoskopi ved positiv test (B)
55. Hos patienter med initialt konservativt behandlet T1a tumorer, bør der foretages umiddelbart evaluering med henblik på cystektomi, hvis der opstår recidiv eller tegn på progression (B)
56. Strålebehandling anbefales ikke rutinemæssigt til T1 tumorer (D)

Behandling og opfølgning af muskelinvasiv blærekræft

Perioperativ systemisk onkologisk behandling

57. Neoadjuverende kemoterapi skal tilbydes til egnede patienter med urotelialt karcinom (alder < 75 år, PS 0-1, GFR $\geq$ 60 ml/min, < grad 2 høretab, < grad 2 perifer neuropati, < NYHA-klasse III) før cystektomi (A)
58. Neoadjuverende kemoterapi skal tilbydes til egnede patienter med småcellet karcinom inden evt. kurativt intenderet cystektomi eller strålebehandling (B)
59. 1.linje kemoterapi kan tilbydes til patienter med lokalavanceret blærecancer (T4b eller N+) uden fjernmetastaser (M0) inden evt. kurativt intenderet cystektomi eller strålebehandling (C)
60. Patienter med PD-L1 positiv tumor og høj risiko for tilbagefald efter cystektomi for urotelialt karcinom skal tilbydes adjuverende nivolumab (A)

Høj risiko defineres som:

- pT2 og/eller N+ hvis der er givet neoadjuverende kemoterapi
- > pT3 og/eller N+ hvis der ikke er givet neoadjuverende kemoterapi

61. Opfølgning efter adjuverende nivolumab: CT hver 3. måned i et år efter opstart af immunterapi. Herefter måned 18, 24 og 36 efter cystektomi (D)
62. Rutinemæssig anvendelse af adjuverende kemoterapi anbefales ikke (B)

Cystektomi og urinafledning

63. Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Patienter med muskelinvasiv blærekræft (T2-T4a, N0-1, M0) bør tilbydes radikal cystektomi (B)
64. Der bør foretages lymfeknudeexairese fra iliacabifurkaturen til symfysen bilateralt (B)
65. Indgrebet kan udføres åbent eller robot-assisteret (A)
66. Nervebesparende/vaginalbesparende indgreb kan udføres hos selekterede patienter mhp. at bevare seksuel funktion (B)
67. Partiel cystektomi kan overvejes ved urachus tumor (B)
68. Der kan anlægges følgende urinafledninger: (C)
- Urostomi (Bricker-afledning/ileal conduite/ våd stomi)
 - Neoblære: Ileum blære anastomoseret til Urethra.
 - Pouch: Tildannet tarmblære med kontinent tømmekanal.
 - Uretero-kutaneostomi: Sjældent anvendt, primært hos ældre ennyrede patienter
69. Medicinsk tromboseprofylakse bør tilbydes i 28 dage efter cystektomi (C)

Opfølgning efter cystektomi med urinafledning

70. Højrisiko patienter (pT3, N0 el. pTx, N1-3) som ikke har fået adjuverende immunterapi samt patienter med småcellet karcinom undersøges med CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 8, 12, 18 og 24 mdr. (D)
71. Øvrige patienter bør følges med CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 12, og 24 mdr. (D)

- 72. Patienter med CIS i den fjernede blære, ureter eller urethra, eller multifokal NMIBC, bør følges med CT-scanning med udskillelses-fase eller tilsvarende efter 2, 3 og 5 år i tillæg til den normale kontrol (D)
- 73. Årlig blodprøveopfølgning med standard bicarbonat og cobalamin (B12) hos cystektomerede patienter anbefales i 2 år. Se-creatinin anbefales målt årligt i 5 år (D)

Kurativt intenderet strålebehandling

- 74. Strålebehandling kan tilbydes til patienter med T2- T4a, N0-N1, M0 tumorer i PS 0-2 (C)
- 75. Til patienter i god almentilstand (PS 0-1 og uden betydelig kardiell komorbiditet) skal konkomitant kemoterapi overvejes (A)
- 76. Der bør gives 64 Gy til blæren, fordelt på 32 behandlinger med 5 fraktioner om ugen eller 55 Gy til blæren, fordelt på 20 behandlinger med 5 fraktioner om ugen, evt i kombination med 50 Gy/32 fraktioner eller 46 Gy/20 fraktioner til bækkenlymfeknuderne (B)

Opfølgning efter kurativt intenderet strålebehandling

- 77. Opfølgning efter radikal strålebehandling inkluderer cystoskopi med biopsi efter 3 mdr. og herefter cystoskopi hver 4. md. i 2 år og herefter årligt indtil 5 års recidivfrihed. Herudover CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 12 og 24 mdr. Ved patienter med N1 sygdom desuden scanning efter 18 mdr. (D)
- 78. Ved invasiv restsygdom eller invasivt recidiv i blæren uden metastaser skal patient vurderes mhp. salvage cystektomi (B)

Hvis kurativt intenderet behandling ikke er mulig

- 79. Strålebehandling mod urinblæren, 36 Gy, fordelt på 6 behandlinger med 1 fraktion om ugen kan overvejes. Forudsætter T2-T4a, N0, M0 og forventet restlevetid på > 6 mdr. Bør følges op med cystoskopi med biopsi af evt. synlig resttumor efter 3 mdr, men ikke rutinemæssig yderligere cystoskopi eller scanning (B)

Behandling og opfølgning af lokalavanceret inoperabel eller metastatisk blærekræft

Systemisk onkologisk behandling

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

Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling

83. onkologiske behandling 1.-4- linje skal ske i henhold til behandlingsalgoritme, fremgår af figur nedenfor (A)

Småcellet blærecancer

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

Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling

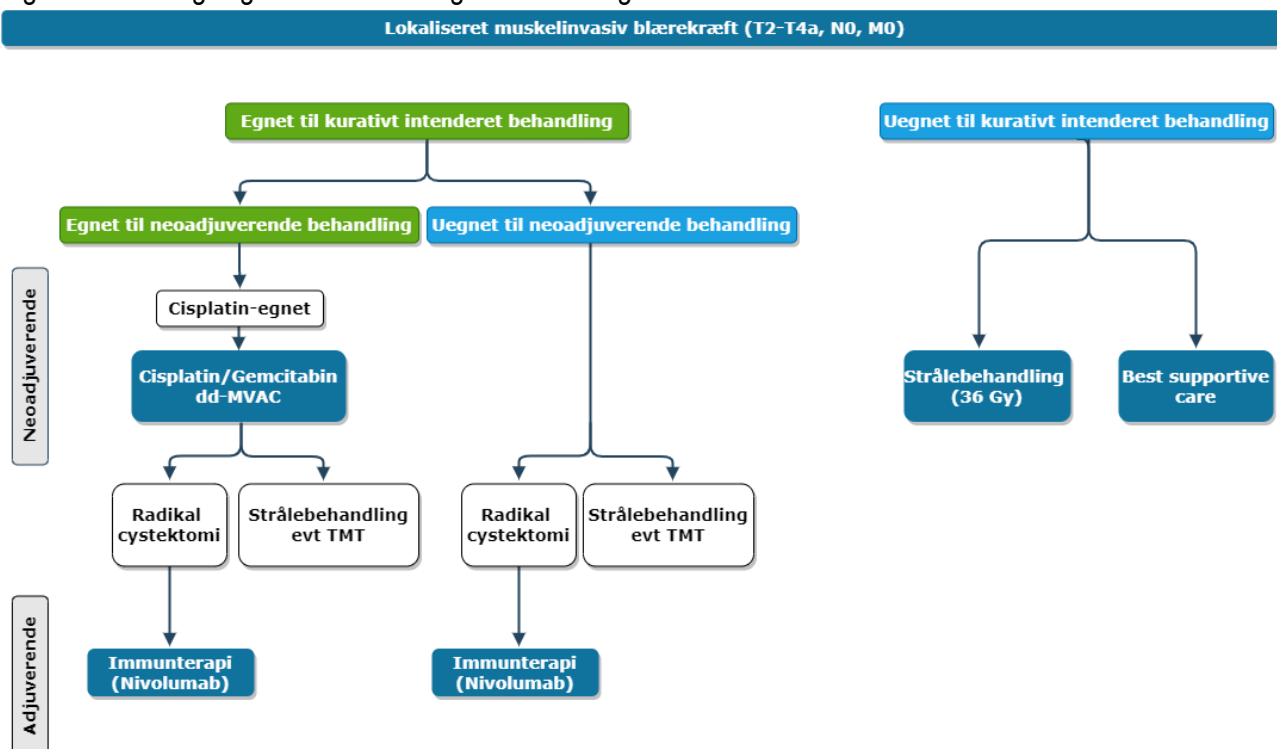
87. Undersøgelser hos patienter efter behandling for metastatisk sygdom afhænger af sygdomsstatus og almentilstand (D)
- Patienter i PS >2 skal ikke følges med kontroller, men tilbydes pallierende og understøttende foranstaltninger.
 - Patienter, der vurderes egnet til behandling ved sygdomsprogression, bør følges med CT-scanning af thorax og abdomen hver 3.- 4. måned i 2 år, herefter hver 6. måned i yderligere 3 år.
88. Patienter med systemisk komplet respons, som ikke er cystektomeret, kan følges med cystoskopi hver 4. mdr i 2 år. Herefter årlig kontrol indtil 5 års recidivfrihed (D)
89. Patienter med oligometastatisk sygdom efter systemisk onkologisk behandling kan diskuteres på national MDT (D)

Palliativ strålebehandling

90. Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Kan tilbydes ved: (D)
- Vedvarende hæmaturi uden anden oplagt blødningsårsag (seponering af antikoagulerende eller trombocythæmmende behandling kan overvejes)
 - Smertegivende blæretumor
 - Smertegivende knogle- eller bløddelsmetastaser
 - Medullært tværsnitssyndrom
 - CNS metastaser

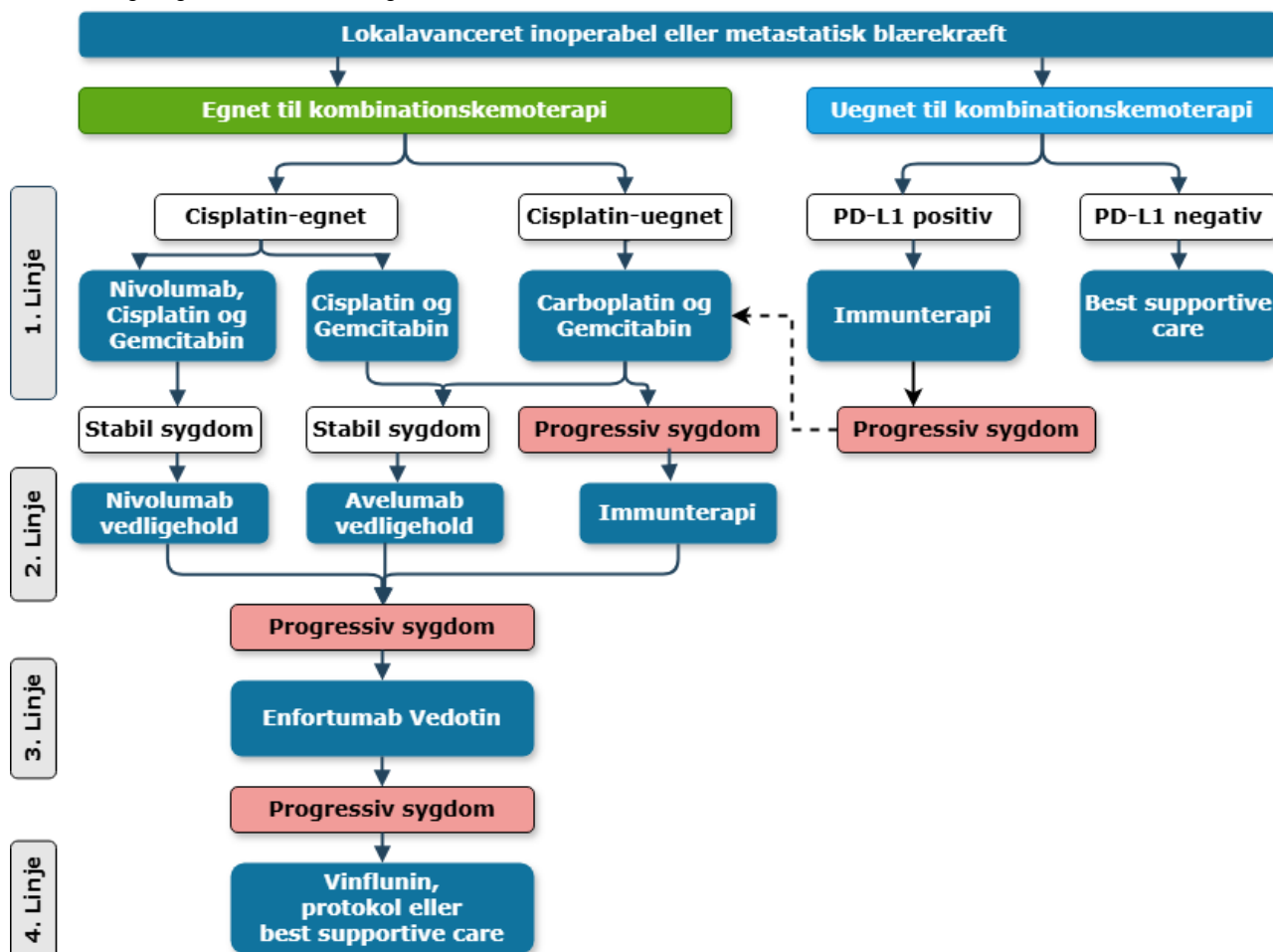
Flowchart for behandling

Figur: Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling af muskelinvasiv blærekræft:



Figur: Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling af lokalavanceret inoperabel eller metastatisk blærekræft:

Behandlingsalgoritme er som følger:



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 disse tillige muskelinvasive.

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

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

Betydningen af forskellige prognostiske faktorer med hensyn til recidiv og progression er undersøgt i flere studier (2-6)(2-6). 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 (7).

Kardinalsymptomet ved blæretumorer er hæmaturi. Hæmaturi i varierende grad og oftest intermitterende optræder hos 80-90% af patienter med blæretumor (8). 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.

Der er flere kendte risikofaktorer for udvikling af blæretumorer. Cigaretrykning 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 (9, 10).

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 (11, 12).

Ikke-invasive blæretumorer opdeles i lavrisiko, mellemrisiko og højrisko tumorer ud fra risikoen for **progression**. Internationalt vælges ofte, at inddele både ud fra risikoen for recidiv og ud fra risikoen for progression og således kan patienten placeres i to forskellige tabeller (11). For at gøre redskabet klinisk anvendeligt, har man i Danmark valgt at inddele ud fra progressionsrisikoen alene, jf. at det netop er progression som har størst betydning for patienternes overlevelse.

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

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

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

På baggrund af T-stadiets prognostiske betydning varierer den danske inddeling af blæretumorer fra den internationale. I international litteratur anvendes ofte betegnelsen non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), som omfatter Ta-tumorer samt blærekræft uden muskelinvasion (T1-tumorer). Ligeledes anvendes betegnelsen "bladder cancer" for alle stadier af sygdommen inkl. ikke invasive tumorer. Dette bruges ikke i Danmark, idet patienter med Ta-tumorer typisk skal udredes og behandles meget anderledes end patienter med invasive tumorer (13).

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 (14-17).

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 (18-22).

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

Der foreligger ikke valide opgørelser over andelen af patienter med fremskreden eller metastatisk blærekræft, men formentlig er populationen ca. 130-140 patienter om året (23).

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 skabe et håndterbart arbejdsredskab til brug i den kliniske hverdag under udredningen og behandling af patienter med 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

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.

Dette værende alment praktiserende læger, hospitalslæger på urinvejskirurgiske, patologiske og billeddiagnostiske, nuklearmedicinske og onkologiske afdelinger.

3. Grundlag

Udredning af blæretumorer

Anmeldelsespligt

1. Tumorer udgående fra blæren er anmeldelsespligtige til Cancerregistret (D)
2. Erhvervsmæssig sammenhæng med blæretumorer er anmeldelsespligtig til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring – se [her](#) (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 blæreccancer er eksponering for følgende stoffer og arbejdsopgaver optaget på Erhvervssygdomsfortegnelsen.

Stoffer:

- 2-Napthylamin
- 4-Aminobifenyl
- 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)
- Magentaframstilling
- Støvle- og skofremstilling og -reparation

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Udredningsforløb og pakkeforløb

- 3. Anbefaling 1 (A, B, C eller D) 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.
- 4. Asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi udredes ikke (B)**

5. 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 opfølgningsregime med skopi eller billeddiagnostik får påvist ny tumor i blæren, nyrebækken eller urinleder.

Patienter, der følges i et fast opfølgningsprogram 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 (24) [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 (25) [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 (26) [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 asymptomatiske 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 (27) [2c]. I alt indeholder opgørelsen data fra 1305 patienter. 11 patienter (0.8%) blev diagnosticeret med neoplasie i urinvejene. Heraf havde 6 patienter ikke-invasive Ta tumorer, 2 patienter benigne tumorer i nyrene, 1 havde CIS i blæren og kun 2 patienter havde invasiv blærekræft.

En prospektiv opgørelse fra 2018 på 3556 patienter har til formål at belyse hvilke patienter, der bør udredes yderligere ved hæmaturi (28) [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 4020 hæmaturi patienter fra 2006 finder lignende resultater (29) [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 (24, 25).

Makroskopisk hæmaturi:

Risikoen for blæretumor hos patienter med makroskopisk hæmaturi er betragtelig og angives til 10-34% afhængig af alder og ledsagesymptomer (28).

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 ladet og at teststrimlen aflæses korrekt eventuelt standardiseret med maskinel aflæsning (30). 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 (31). I et andet studie, der ser på aldersinddelt risiko ved hæmaturipatienter, findes kræft i urinvejene kun ved 0,44% af mænd under 50 år 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 (29).

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 (32, 33). 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 (34).

Asymptomatisk hæmaturi har på baggrund af ovenfor nævnte review ikke givet anledning til udredning i Sverige siden 2003 (26). I den danske opgørelse fandtes ligeledes kun neoplas i urinvejene hos < 1% af patienter med AMH (27).

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 (35). 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 (36).

Billeddiagnostik

Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi):

6. CT-urografi bør foretages hos patienter hvor der mistænkes nyre- eller urinvejscancer (B)
7. 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:

8. Hvor radikal behandling overvejes, bør patienten få foretaget FDG-PET/CT-scanning af thorax og abdomen med henblik på metastaser (B)
9. Stadietinddelingen bør ikke være mere end fire uger gammel ved behandlingsstart. Ved gennemført FDG-PET/CT inden for de seneste 90 dage vil fornyet billeddiagnostik med CT være sufficient (D)

Opfølgning efter cystektomi:

10. 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 urotelial sygdom og som fik foretaget CT-urografi (37) [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 (38) [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 stadietinddeling af blærecancer, som ikke rekommanderes i disse retningslinier.

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 (39) [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 (40) [2b]. Et dansk kohortestudie 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% (36) [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 (41) [2b]. 13/233 patienter havde læsioner, der ikke kunne ses på CT-scanning og 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 (42) [1b]. Patienterne havde minimum 6 måneders follow-up. 10/20 patienter havde multiple synkrone foci på PET-scanning. 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 thyreoidea (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 thyreoidea var en thyreoideacancer. 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 (42). 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 (43) [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 (44) [2c]. 7/8 patienter fik lavet knogleskintigrafi, der var normal hos alle 7 patienter.

I et stort hollandsk kohortestudie af 211 patienter med muskelinvasiv blærecancer, som blev skannet mhp staging fandt PET/CT mere end en ekstravesikal malignitetssuspekt læsion hos 98 patienter (45) [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. I et svensk prospektivt kohortestudie 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% (46) [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% (47) [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 (48) [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% (49) [2b]. Tilsvarende er fundet i det hollandsk kohorte studie, hvor patienter med malignitetssuspekterede 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 (45) [2b]. I en multivariabel analyse var ekstravesikale malignitetssuspekterede 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 (50) [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 malignitetssuspekterede forandringer på CT og FDG PET-CT (44) [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 (51) [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 (50) undersøgte forfatterne betydningen af FDG-PET-CT for behandlingsvalg og prognose (52) [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 (53) [4]. Sensivitet, specificitet, PPV, NPV og akkuratess 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 (54). 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 (55, 56).

CT-urografi er den mest sensitive undersøgelse for både nyre- og urinvejscancer (37) 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 (38). 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 (39).

FDG-PET/CT som helkropsmetode har i få og små studier vist sig velegnet til diagnosticering af fjerne metastaser med højere sensitivitet end CT-scanning (41, 43, 57). 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 (45, 49).

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 (41, 42, 47, 57, 58)

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

Stadieinddelingen 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 (50-52).

Nogle undersøgelser viser, at der er øget overlevelsestid, hvis recidiver detekteres før patienten får symptomer (59).

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 (50).

Bemærkninger og overvejelser

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

Cystoskopi og TUR-B

11. Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Tumor beskrives mht: (B)

- Antal
- Størrelse
- Karakteristika (papillære, solide, ulcererende eller nekrotiske).

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

13. Der foretages altid bimanuel palpation ved TUR-B til vurdering af klinisk tumorstadie og forhold i bækkenet mhp evt klinisk T4b tumor (D)

14. Der foretages komplet tumorresektion hvis tumor skønnes ikke-invasiv (D)

15. Den primære resektion bør indeholde detrusormuskel med mindre det klinisk drejer sig om en mindre tumor af lav malignitetsgrad (B)

16. Ved TUR-B, også ved resektion omkring ostiet, bør anlæggelse af JJ kateter så vidt muligt undgås. Ved indikation for aflastning bør nefrostomi foretrækkes (D)

17. Ved oplagt malign tumor og hvis patienten er kandidat til kurativt intenderet behandling, kan spånbiopsier til bekræftelse af histologisk diagnose være tilstrækkelig (D)

18. Indikationer for anvendelse af PDD eller NBI: (B)

- Førstegangs blæretumor mhp komplet resektion og som alternativ til selected site biopsier mhp påvisning af CIS
- Første kontrol efter BCG pga. CIS
- Urotelceller suspekt for høj malignitetsgrad (Paris Kategori IV) eller urotelceller med høj malignitetsgrad (Paris Kategori V) i urinen ved normale fund ved cystoskopi og CT-urografi

19. Perioperativ instillation af mitomycin C kan tilbydes patienter med overfladiske tumorer medmindre der er: (A)

- mere end 7 primære tumorer.
- mere end én primær tumor hvis mindst én er >3 cm
- mere end én recidivtumor
- gået mindre end 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 overfladiske blæretumorer (60) [4]. Ovenstående anbefalinger fra DaBlaCa genfindes i internationale retningslinjer.

I tillæg hertil er der i 2019 publiceret en retrospektiv opgørelse på 547 patienter (61) [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 (62) [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, $P < 0.001$) (63) [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.

Anlæggelse af JJ ved TURB:

En systematisk gennemgang og metaanalyse, der omfattede fem studier, viste, at patienter, som blev aflastet med JJ-kateter i forbindelse med TURB, havde en højere risiko for at udvikle metakrone tumorer i de øvre urinveje sammenlignet med dem, der ikke blev aflastet eller som fik en nefrostomi (64). Det er dog vigtigt at bemærke, at kvaliteten af de inkluderede studier var lav, hvilket betyder, at styrken af denne anbefaling også er lav, på trods af at det drejer sig om en systematisk review og metaanalyse. Derfor bør stentning som en forebyggende foranstaltning efter resektion af tumorer, der involverer ostierne, undgås, når det er muligt, da det øger risikoen for metakron øvre uroteliale karcinom [3a].

Vedr. anbefaling 17 og patienter som kan være kandidat til kurativt intenderet strålebehandling:

Se gennemgang vedr. TMT senere under afsnittet om "Kurativt intenderet strålebehandling".

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 tumordetektionsraten med 19% (65) [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 (66) [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 tumores og recidivraten (67) [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 (68) [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 (69) [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.

Seneste multicenterstudie, hvor man har randomiseret mellem TURB i hvidt lys og TURB med anvendelse af PDD, hvor begge grupper fik perioperativ Mitomycin C, har ikke kunnet påvise relevant forskel i recidivraten ved brug af PDD (70).

NBI:

I DaBlaCa regi er i 2017 publiceret et prospektivt multicenterstudie på i alt 171 patienter (71) [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 (72) [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 (73) [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.

Perioperativ intravesikal kemoterapi (Mitomycin C):

En stor metaanalyse fra 2016 har undersøgt effekten af perioperativ kemoterapi (74) [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 derimod overraskende 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 mht. recidiv hos patienter med tidligere recidiv rate på mere en et recidiv per år og hos patienter med EORTC recidiv score på 5.

Der er i 2018 publiceret et stort europæisk RCT som understøtter anvendelsen af tidlig Mitomycin C instillation vs sen instillation af Mitomycin C (75) [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 (60-63) 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, bredbase 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 tumurvæv 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 "obtoratorius-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 fluorescensguidede biopsier (PDD) eller NBI guidede biopsier som alternativ til selected site biopsier (tidligere benævnt random 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

Anlæggelse af JJ ved TURB:

Givet den øget risiko for udvikling af metakrone tumorer i de øvre urinveje ved anlæggelse af JJ stent i forbindelse med TURB, bør stentning efter resektion af tumorer, der involverer ostierne, undgås, når det er muligt. Ved behov for aflastning er nefrostomi at foretrække.

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 (66, 67). PDD bør derfor overvejes til diagnosticering og kontrol af CIS. PDD kan bidrage til en mere komplet tumorresektion, og forbedret detektionsrate.. 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 (65-69). 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 (76). Flere studier har påvist en bedre diagnostik både på tumorer og CIS (71, 77). I et studie med to års opfølgning findes færre recidiver om end der ikke var sikker effekt (78). NBI's indflydelse ved påvisning af patologi, recidiv og progression er undersøgt i flere multicenterstudier bla. i DaBlaCa 7 studiet fra 2017 (79) 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 (71).

Perioperativ intravesikal kemoterapi (Mytomyacin C):

Jf. studierne gennemgået ovenfor (74, 75, 80) anbefales en tidlig instillation af kemoterapi i blæren efter TUR-B kun til 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, idet man ellers bør tilbyde reel adjuverende instillation istedet. Pga. den minimale effekt ved en mindre gruppe patienter og den mere foruroligende lavere overlevelse i interventionspatienterne i metaanalysen, bør man anvende perioperativ kemoterapi med omtanke og det kan i de fleste tilfælde undværes, hvis man i stedet er opmærksom på at tilbyde adjuverende instillation til relevante patienter. På baggrund heraf har anbefalingen vedr. brug af perioperativ MMC ordlyden "kan" og ikke "bør".

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. Blæreskylning med kemoterapi indenfor 24 timer efter TUR-B påvirker ikke progressionsraten (81-86).

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 (87):

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

Tumorbeskrivelse

20. T-Stadie:

- Tumors udbredelse/dybdevækst klassificeres i henhold til 5. udgave af WHO Classification of Tumours, Urinary and Male Genital Tumours, dog bør stadie T1 tumorer subklassificeres i T1a og T1b (figur 1 og tabel 1, bilag 2) (D)

21. Klassifikation og malignitetsgrad

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

22. Alt væv udtaget ved TURB bør indstøbes, dog max. 10 vævsblokke pr tumor (D)

23. I tilfælde af cystektomi skal der foruden T-stadie supleres med N-stadie og forhold vedr. resektionsrande (A)

PD-L1 bestemmelse:

24. Kun såfremt det kan have behandlingsmæssig betydning for patienten, foretages PD-L1 bestemmelse på væv fra tumor eller metastaser (B) (se figurer med onkologisk behandlingsalgoritme)

Cytologi:

25. Urincytologi bør vurderes og afrapporteres jævnfør Paris klassifikationen (B)

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

<https://www.patobank.dk/wp-content/uploads/2019/10/B. Blaerecancer-2.pdf>

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne vedr. tumorbeskrivelse bygger på en systematisk klassifikation af sygdomme (TNM) (88) [5] og en WHO godkendt ekspert klassifikation/subklassifikation af uroteliale tumorer (89) [5]. En decideret litteraturgennemgang giver således ikke mening i dette afsnit.

Der er hovedsageligt tale om international konsensus vedr. histologisk undersøgelse af vævet fra TUR-B samt fra cystektomiopræparater (90) [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 (91) [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 (92) [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.

Cytologi:

Urincytologi er en velundersøgt undersøgelse, med en specificitet uanset tumor type på 86%, samt en sensitivitet ved low grade tumorer på 16% og en sensitivitet ved high grade tumorer på 84% (93). Sensitiviteten ved CIS er 28-100% (94).

Et dansk kohortestudie fra 2017 undersøger ligeledes cytologi som diagnostikum anvendt i daglig klinik (95) [2b]. Studiet er på 1458 patienter og finder, at cytologi på ladt 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 (96) [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.

I 2000 er publiceret et komparativt studie af Cytologi og FISH som diagnostisk test for urothelialtumor i blæren (97) [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 bedre for CIS end for pTa tumorer.

Hovedformålet med urincytologi er således at identificere urotelceller med høj malignitetsgrad (CIS/pTa high grade og urotelialt karcinom). Den lave sensitivitet gør urincytologi mindre anvendeligt til detektion af

urotelceller med lav malignitetsgrad. Fund af urotelceller suspekt for høj malignitetsgrad eller urotelceller med høj malignitetsgrad er ret specifikt, og indikerer urotelforandringer og således yderligere undersøgelser. Omvendt udelukker en urincytologi uden urotelforandringer ikke forekomst af urotelforandringer, og urincytologi er således mindre egnet som primært diagnostikum. I hvor stort omfang urincytologi bidrager i udredningen af patienter med hæmaturi er på det seneste draget i tvivl (28, 98, 99), idet tumorforandringerne påvises ved billeddiagnostik og cystoskopi. Urincytologi anbefales derfor ikke som en del af hæmaturiudredning på patienter som ikke tidligere er kendt med urothelial neoplasi.

Paris Klassifikationen er introduceret i 2016 (100) og anvendes til vurdering og gradering af urincytologi. Denne giver en standardiseret rapportering og angiver specifikke diagnostiske kriterier til pålidelig diagnosticering af urotelceller med høj malignitetsgrad. Herudover giver anvendelsen af Paris klassifikationen en entydig risikostratificering (101, 102).

Paris Klassifikationen anvender følgende kategorier:

- Paris Kategori I: Materialet uegnet til diagnostisk vurdering
- Paris Kategori II: Urotelceller uden høj malignitetsgrad
- Paris Kategori III: Atypiske urotelceller
- Paris Kategori IV: Urotelceller suspekt for høj malignitetsgrad
- Paris Kategori V: Urotelceller med høj malignitetsgrad
- Maligne celler, non-urotel

I kategorierne 'urotelceller suspekt for høj malignitetsgrad' og 'urotelceller suspekt med høj malignitetsgrad' er der tale om de samme cytomorfologisk forandringer, men der er forskel på antallet af identificerede celler med forandringer. Den kliniske opfølgning bør være den samme.

Den kliniske opfølgning på urincytologi foreslås som følger:

- Materialet uegnet til diagnostisk vurdering: Gentagelse af undersøgelse
- Urotelceller uden høj malignitetsgrad: Fortsætter i planlagt kontrol forløb
- Atypiske urotelceller: Fortsætter i planlagt kontrolforløb, evt. yderligere undersøgelser
- Urotelceller suspekt for høj malignitetsgrad: Yderligere undersøgelser
- Urotelceller med høj malignitetsgrad: Yderligere undersøgelse
- Maligne celler, non-urotel: Yderligere undersøgelser

Materialets håndtering:

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

Patientværdier og –præferencer

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

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

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.

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 (103). 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 blæreresektion, 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 frysesnitsundersøgelse af urethras resektionsrand for at afgøre, om der skal udføres urethrectomi (104). Værdien af peroperativ frysesnitundersøgelse af både ureterrande og urethras rand er dog kontroversiel og der er både falsk positive og falsk negative svar (91, 92). Frysesnitsmikroskopien fanger kun ca. 2/3 af dysplasierne, og der vil være enkelte falsk positive fund (105). 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 tumorvævet immunhistokemisk – ligesom der kan foretages supplerende undersøgelser på tumorvævet, 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.

Cytologi:

Cytologisk undersøgelse af celler fra urin og skyllevæske anvendes primært til påvisning af fladeformede neoplasier samt til opfølgning af high grade tumorer (CIS/pTa high grade) 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 urincytologi er velundersøgt, med en høj specificitet uanset tumor type, samt en lav sensitivitet ved low grade tumorer og en ganske høj sensitivitet ved high grade tumorer og ved CIS (95-97).

I hvor stort omfang urincytologi bidrager i udredningen af patienter med hæmaturi er imidlertid på det seneste draget i tvivl (28, 98, 99), idet tumorforandringerne påvises ved røntgendiagnostik og cystoskopi. Urincytologi 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 indtil videre vundet indpas i klinisk brug pga manglende studier, der klarlægger en klinisk relevant brug som supplement til nuværende undersøgelse med skopi suppleret med cytologi eller som erstatning for disse.

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 (106). 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 (107).

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

Kodning til Patobank

26. Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Alle vævsbeskrivelser kodes efter de retningslinjer, der er anbefalet af Dansk Patologiselskab (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 retningslinjer, der er anbefalet af Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (se link ovenfor).

Blærebiopsier, resektater og cystektomipreparater med tumor kodes desuden med pT stadiet (108), 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 (cystektomipræparat).

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.

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

Ikke dysplastiske tumorer

Benigt urotelialt papillom og inverteret urotelialt papillom:

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen vedr. ikke dysplastiske tumorer bygger på en konsensus rapport fra 2004 (109) [5] og WHO's klassifikation fra 2016 (89) [5].

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

Benigne uroteliale papillomer uden dysplasi og inverterede papillomatøse uroteliale papillomer (uden dysplasi) udgør < 5% af alle uroteliale neoplasier (89). Det anbefales, at man udelukkende anvender diagnosen ved de klassiske tilfælde, dvs. velafgrænsede tumorer uden infiltrativ vækst. Der må kun være ringe eller minimal cytologisk atypi. Holder man sig til dette, vil risikoen for recidiv og progression være yderst beskeden (109).

Bemærkninger og overvejelser

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

Ta Tumorer

28. **Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Efter TUR-B, og når histologien kendes, klassificeres tumor som enten lav-, mellem- eller højrisiko tumor. Yderligere behandling og opfølgning af patienten skal foregå i henhold til nedenstående inddeling som ikke er helt sammenfaldende med EAU risk calculator (A)**

Lavrisiko tumorer:

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

29. **Der er ikke indikation for adjuverende skyllebehandling fraset evt. allerede administreret perioperativ Mitomycin C (A)**
30. **Følges op med cystoskopi efter 4-8-12 modellen. Kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed (B)**

Mellemrisiko tumorer:

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

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

Højrisiko tumorer:

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

35. Der skal kun foretages re-resektion ved mistanke om inkomplet primær resektion (D)
36. Patienter med højrisiko tumorer bør tilbydes adjuverende BCG skylninger med vedligehold (A)
37. Opfølgning af patienter med højrisiko tumorer bør være hver 4 måned i 2 år, som kan tilpasses tidspunkt for evt. vedligeholdets BCG. Herefter bruges 4-8-12 modellen. Opfølgningen kan som udgangspunkt afsluttes efter 5 års recidivfrihed. Udvalgte patienter kan tilbydes livslang opfølgning (D)
38. Første opfølgning efter TURB og evt BCG induktion bør være med cystoskopi og urincytologi. Ved negative fund ved første opfølgning, kan de efterfølgende opfølgningsbesøg enten foretages ved gentagelse af cystoskopi og cytologi eller med urinmarkør-test med Xpert Bladder Cancer Monitor, hvor der kun udføres cystoskopi ved positiv test (B)
39. BCG bør IKKE gives: (D)
 - de første 2 uger efter TUR-B
 - ved makroskopisk hæmaturi
 - efter traumatisk kateterisation
 - ved symptomatisk urinvejsinfektion
 - til immunkompromitterede patienter (konfereres med relevant specialafdeling)
 - til patienter med aktiv TB

Litteratur og evidensgennemgang

I behandlingen af ikke-muskelinvasive blæretumorer er der i litteraturen stærk evidens for, at dette bør foregå i henhold til bl.a. den histologiske inddeling af tumorerne. Dette både med henblik på forebyggelse af recidiv og progression. I år 2006 er publiceret en metaanalyse af 7 klinisk randomiserede kontrollerede forsøg, alle fra EORTC (European Organization for Research), og med i alt 2596 patienter (11) [1a]. I denne er udarbejdet en risikoscore for dels recidiv og dels progression baseret på karakteristika for hver patients sygdom. Modellen er fundamental for inddelingen af tumorer både i Danmark og internationalt og er valideret i flere efterfølgende kohorter. Metaanalysens største svaghed er, at kun meget få patienter, 171, har modtaget BCG behandling. I år 2009 udgav den spanske CUETO gruppe (Spanish Urological Club for Oncological Treatment) en metaanalyse hvor der netop er taget højde for, at en del patienter modtager BCG-behandling. Metaanalysen

er baseret på 4 klinisk randomiserede kontrollerede forsøg med i alt 1062 patienter (12) [1a]. På basis af denne metaanalyse har CUETO foreslået en ny model til risikoscore for recidiv og progression. Ved at tage højde for at en del patienter modtager BCG-behandling vil progressionsraten på denne baggrund være lavere end i ovenstående EORTC model. Dette betyder også at modellen er mere relevant for danske nutidige forhold. De vægtede parametre der indgår i CUETO modellen er, for recidiv: Køn, alder, histologigrad, tumor status, multiplicitet og associeret CIS. For progression: Alder, histologigrad, tumor status, T-kategori, multiplicitet og associeret CIS.

Lavrisiko tumorer:

I år 2016 udgav Sylvester et al. et systematisk review med metaanalyse på individuel patient data fra 11 RCT'er. med det formål at bedømme betydningen af single instillation (TUR-B alene vs TUR-B + single instillation) (74) [1a]. Det er den største metaanalyse på individuelle patient data på området. I alt er studiet på 2278 patienter og man fandt at lavrisikopatienter er tilstrækkeligt behandlet med lav recidivrisiko uden at modtage yderligere adjuverende instillationsbehandling. Studiet viste også, at recidivraten kun blev reduceret vha perioperativ kemoterapi ved selekterede patienter mens det ikke anbefales hos patienter med hyppige recidiver eller tumorer af høj malignitetsgrad.

Data på alle blæretumorpatienter fra 2 sygehuse i Danmark (Aarhus Universitets Hospital og Herlev Hospital) i perioden 1987 – 1994 er opgjort i en retrospektiv kohorteopgørelse i 1997 (110) [2b]. Denne afdækker i alt 742 patienter ($840 - (65 + 33) = 742$ patienter). Af disse patienter progredierede 2,3% (6 af 255 patienter) med Ta Bergkvist grad I/II tumorer til invasiv blærecancer (stadie T1 eller højere stadie), mens 23% (14 ud af 62 patienter) med Ta Bergkvist grad III tumorer progredierede til invasiv sygdom. Man fandt desuden at recidivrisikoen er størst ved første kontroller efter TUR-B, mens risikoen for recidiv reduceres betydeligt over tid. På basis af dette danske studie blev der defineret et follow-up regime for lav risiko og middel risiko tumorer kaldet 4-8-12 mdr. modellen (Fig 1).

At lavrisiko patienter kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed konkluderes i et studie fra år 2005 (111) [2c]. Resultaterne bygger på en database med patienter som fik konstateret lavrisiko sygdom i årene 1978-1985. Databasen blev registeret prospektivt og fulgt i 25 år (mean follow-up tid var 19,4 år). I alt blev 115 patienter registeret. Af de patienter, der ikke havde haft recidiv de første 5 år forblev 98,3% tumor-frie i 20 år.

Mellemrisiko tumorer:

Et større multicenter RCT på i alt 502 patienter med 7 års follow-up blev publiceret i år 1996 (84) [1b]. Alle var de patienter med nydiagnosticeret overfladisk blærekræft og de blev, efter komplet resektion ved TUR-B, randomiseret til én af følgende tre grupper: Ingen efterbehandling, efterbehandling i form af én single instillation af kemoterapi i forbindelse med TUR-B eller decideret adjuverende kemoterapi med i alt 5 instillationer. Der blev fundet en bedre effekt af adjuverende intravesical kemoterapi end single instillation og TUR-B uden instillationer.

To store metaanalyser har siden undersøgt effekten af kemoterapi vs BCG. Den første er fra år 2004 og er en metaanalyse af 7 RCT'er med i alt 2410 patienter (112) [1a]. Der blev demonstreret en fordel mht progressionfri overlevelse ved at bruge BCG frem for Mitomycin – dog kun hos patienter hvor der blev anvendt

vedligeholdelses BCG. Studiet udmærker sig ved at være den største metaanalyse på området, der fokuserer på progression.

I år 2011 publicerede Shang PF. et al den hidtil største metaanalyse på kemoterapi (her Epirubicin) vs BCG, som også analyserer bivirkningsgraden ved de to behandlinger (113) [1a]. Metaanalysen dækker 5 RCT'er med i alt 1111 patienter. Studiets vigtigste fund var, at recidivraten ved HG Ta og T1 var lavere ved skylning med BCG fremfor kemoterapi, mens effekten af skylning med enten BCG eller kemoterapi syntes ligeværdig ved LG Ta. Dog blev rapporteret signifikant flere bivirkninger ved behandling med BCG.

Mitomycin kan, udover som adjuverende behandling, også anvendes som primær behandling i form af kemoresektion ved overfladiske blæretumorer. Et italiensk RCT med i alt 54 patienter fra 2012 undersøgte effekten af to forskellige regimer med enten 6 instillationer med én ugentlig i 6 uger eller et intensivt regime med 3 instillationer per uge i 2 uger (114). Man fandt her, at regimet med ugentlig instillation gav en komplet responsrate på 44% mens den var 70% i den intensive gruppe. Et engelsk RCT multicenterstudie publiceret i 2020 randomiserede 82 patienter mellem TURB eller kemo-ablation, hvor man anvendte et regime med kun 4 instillationer med ugentlig instillation (115). Den komplette responsrate var her 37% og studiet blev afbrudt præmaturligt på baggrund af dette. Et senere dansk studie randomiserede 120 patienter mellem en standardarm med TURB og adjuverende instillation versus kemoinstillation og kun TURB ved inkomplet respons (116). Her blev anvendt det intensive regime med 3 instillationer per uge i 2 uger, som resulterede i en komplet responsrate på 57%. Studiet fandt herudover en tendens til færre bivirkninger i forbindelse med instillationsbehandlinger givet uden forudgående TURB. Der foreligger langtidsresultater fra både det danske og det engelske studie, som viser, at patienter med komplet respons også har en bedre recidivfri overlevelse end patienter uden respons. På baggrund af dette findes behandlingen sikker og effektiv ved patienter, hvor man ikke mistænker invasiv sygdom og den kan med fordel anvendes som primære behandlingsforsøg ved patienter, der har ko-morbiditet, og hvor generel anæstesi udgør en forøget risiko, samt ved patienter, hvor man alligevel påtænker adjuverende instillationsbehandling efter kirurgisk intervention.

Højrisiko tumorer:

For at undersøge effekten af en tidlig re-TUR-B for højrisiko tumorer er der i 2018 lavet et stort review af litteraturen på området (117) [3a]. I alt indgår 31 studier og heri 8409 patienter. Det konkluderes at resttumor er et hyppigt fund ved re-TUR-B, mens risikoen for stadieprogression næsten udelukkende er et fænomen hvis der er fundet T1 tumor ved primær TUR-B. Der blev fundet residual tumor hos 17-67% af patienterne med Ta og hos 20-71% af patienterne med T1. De fleste residual tumorer (36-86%) blev fundet i det oprindelige resektionssted. Stadieprogression blev kun fundet hos 0-8% af Ta tumorerne (Ta til $\geq$ T1) og hos 0-32% af T1 tumorerne (T1 til $\geq$ T2).

BCG med vedligehold er antageligvis bedre end BCG induktion alene mht recidivfri og progressionsfri overlevelse ved højrisiko tumorer. Dette er konklusionen på en stor metaanalyse fra år 2018 omhandlende BCG +/- vedligeholdelses behandling (118) [1a]. I alt indgår 10 RCT'er med tilsammen 1402 patienter. Metaanalysen viser, at induktions BCG efterfulgt af vedligeholdelses BCG kunne reducere risikofaktorerne for tumorrecidiv med 21% (RR = 0,79; 95% CI. 0,70-0,89; P < 0.0001) og forlænge den recidivfri overlevelse med 33% (HR: 0,67; 95% CI. 0,54-0,82; P < 0.001), sammenlignet med ikke-vedligeholdelses BCG. Vedligeholdelses BCG reducerede også risikofaktoren for tumor progression (RR = 0,81; 95% CI 0,68-0,97;

$P = 0.02$). Dog påpeges, at der er stor klinisk heterogenitet på de inkluderede studier mht intervaller og varighed, hvilket kan have påvirket resultaterne af metaanalysen. Samtidig har de fleste studier i metaanalysen ikke kunne påvise en fordel ved vedligeholdelsesbehandling og kun et enkelt af de inkluderede studier har således reelt kunnet indikere en fordel for vedligeholdelsesbehandling. Dette studie anvender antageligvis en kombination af intravesical og subcutan BCG i vedligeholdelsesregimet, hvilket ingen af de øvrige studier har anvendt. Idet man kun anvender intravesical BCG i nuværende danske praksis, er det således tvivlsomt, hvorvidt ren intravesical vedligeholdelsesbehandling giver en fordel frem for induktionsbehandling alene. Hvorvidt man supplerer induktionsbehandlingen med vedligeholdelsesbehandling, bør altid være en afvejelse af patientfaktorer samt risikoen for bivirkninger, der øges markant ved vedligeholdelsesbehandling. Dette taler bl.a. for, at en vedligeholdelsesbehandling afbrydes ved patienter med mange bivirkninger og kun ved yngre patienter med mange risikofaktorer fortsættes ud over det første års behandling.

Med henblik på at undersøge værdien af hyppige kontroller efter behandling for blærekræft, blev i 2012 lavet et review af litteraturen på området (119) [4]. De medtaget studier bygger på i alt 6430 patienter. Man fandt at opfølgning er vigtig. Særligt første cystoskopi planlagt 3-4 mdr efter TUR-B kan give et indtryk af prognosen for recidiv. Patienter med tidligt recidiv har større recidivrisiko på sigt, om end man må antage at recidiv ved første opfølgning kan afhænge af kvalitet og komplethed af den primære TUR-B. Det er således svært at adskille reelle recidiver ved første kontrol fra efterladt tumorvæv ved den primære operation. Første kontrol har således til sigte at undersøge begge disse ting. Senere kontrolskopier kan derfor bedre tilpasses den individuelle recidivrisiko, idet den bliver mindre ved patienter uden recidiv i længere perioder.

Generelt er enighed om, at hyppighed af cystoskopiske kontroller skal afstemmes risikogruppe. Patienter med lav-risiko tumorer kan afsluttes efter 5 år. Hvad angår patienter med høj-risiko tumorer, bør opfølgningen være mere intens de første to år. I forhold til opfølgning ved mellem-risiko tumorer er ikke klare anbefalinger, hvilket heller ikke er tilfældet i EAU og AUA Guidelines. Generelt er evidensen på området yderst sparsom. Ovenstående review bidrager med "expert opinion" ift frekvens og længde af opfølgningsprogram.

Matsumoto et al (120) [2b], Hirata et al (121) [2b] og Holmang et al (122) [2b] har lavet retrospektive opgørelser på risikoen for recidiv efter 5- års recidiv frihed. 5-års recidivfrihed er et godt prognostisk tegn, men for alle risikogrupper rapporteres at recidiv forekommer efter 5-års recidivfrihed. Matsumoto et al finder efter 5 års recidivfrihed en yderligere 5-års recidivfri overlevelseshastighed på 81,6%, uden signifikant forskel mellem lav-, mellem- og højrisiko også inkluderende patienter med CIS og T1a HG. Dog med det forbehold at skyllebehandlingsregimer og herunder vedligehold ikke har været anvendt stringent. Hiratas arbejde fra 2022 afsøger mulige risikofaktorer for sent recidiv og finder en lignende recidivfri overlevelseshastighed (89,5%). Kendte risikofaktorer herunder CIS, HG, T-stadie var ikke signifikant associeret med risiko for recidiv efter en 5-års recidivfri periode, hvorimod patienter med tidligere recidiver før de 5 års pause, var i højere risiko for sent recidiv. Der er tale om et studie, som er begrænset af forskelligartet brug af skyllebehandling. At recidiv kan forekomme efter 5-års recidivfrihed hos patienter med ikke invasive tumorer er argumentet for at længerevarende opfølgningsprogram i de 3 ovennævnte studier. Data som er ligger til grund for dette i Holmängs artikel er fund af recidiv hos 22 ud af 204 patienter, som forud har haft en tumorfri periode på 5 år. Af disse havde 11(5%) et meget lille recidiv /Ta LG som blev håndteret ambulant. 4(1,9%) havde 7-10år efter primær tumor i blæren tumor i ureter eller nyrepelvis som ikke ville være blevet konstateret ved en

flexcystoskopi. Fundene synes at præsentere "de novo" tumorer. 1 pt. progredierer i forløbet fra CIS til T2 blærekræft, men patienten præsenterer sig med hæmaturi inden planlagt skopisk kontrol og fundet er således uafhængigt af skopipfølgningen. Det kan argumenteres at det forlængede skopiske opfølgningsprogram ikke er afgørende for at de signifikant tilfælde af urothelsygdom identificeres.

I 2021 er publiceret et review af Dreyer et al, med gennemgang at de ganske få (3) prospektive studier som sammenligner cystoskopi-baserede opfølgningsprogrammer, for at klarlægge muligt optimalt interval mellem skopier (123) [1a-]. Ud af de 3 studier var 2 af RCT-design. I det ene var skopisk kontrol ens i begge grupper mens interventionen bestod i hyppigere UL-kontroller i den ene studie-arm (124). Der kunne ikke påvises forskel i recidivhyppighed mv i dette studie. I det andet studie sammenlignede man standard cystoskopiregime dvs skopi hver tredje måned med planlagt skopi efter 3, 12 og 24 mdr samt microsatelit analyse hvert kvartal. Ved positiv test blev patienten cystoskoperet. Man fandt en bedre selektion af patienter til cystoskopi i interventionsarmen, samt højere detektionsrate af recidiv når urologen var bekendt med positivt testsvar (125). Grundet de forskelligartede setups kan der ikke drages egentlige konklusioner i forhold til optimalt skopisk opfølgningsregime. Dog pointeres et tydelig behov for studier på området.

Evidensen for varighed af skopisk opfølgning af patienter med mellem- og højrisiko tumorer må konkluderes at være mangelfuld.

Der henvises til tidl. litteraturgennemgang vedr. urincytologi. Urincytologi kan anvendes som supplement til skopikontrol ved tidligere HG tumor eller CIS, mens det ikke giver værdi ved tidligere LG tumorer.

Urinmarkører

Der er udviklet talrige urinmarkører med formålet at diagnosticere recidiv af blæretumor ved patienter i kontrolforløb samt evt. tilstedeværelse af blæretumor ved primær udredning af hæmaturi. De nuværende kommercielt tilgængelige urinmarkører bygger på enten undersøgelse på celleniveau, proteiner, DNA eller RNA mv. Studierne, der har undersøgt disse urinmarkører, er alt overvejende rene observationsstudier, hvor man sammenligner detektionsraten for en urinmarkør med den gyldne standard cystoskopi. Det skal noteres, at den nuværende gyldne standard, cystoskopi, i et nyligt dansk studie fandt, at sensitiviteten af cystoskopi kun var 81% i en gruppe af patienter, der havde en formodet negativ cystoskopi, men hvor man ved efterfølgende kontrol fandt en tumor. På videooptagelser af foregående cystoskopi kunne man således identificere en overset tumor i 9,4% af cystoskopiene (126).

Pga. meget forskellige patientkohorter med et meget variabelt antal formodede sandt negative patienter, varierer den rapporterede specificitet meget mellem de forskellige tests, men også internt i studier lavet på samme test. En mere retvisende sammenligning vil være at se på sensitiviteten i en given patientkategori. Generelt findes de fleste test med en relativt høj sensitivitet - op mod 95% - specielt i patienter, der kontrolleres for tidligere high grade sygdom mens de fleste markører finder lavere sensitivitet mht recidiv af low grade tumorer (127). Et nyligt dansk studie fokuserede udelukkende på patienter med low grade og fandt en acceptabel sensitivitet på 96,2% i en kohorte på 171 patienter, der fik foretaget i alt 380 cystoskopier med samtidig Uromonitor test. Her var Uromonitor positiv i 35 ud af 39 cystoskopier med samtidigt patologisk

verificeret tumorfund. Samtidig var Uromonitor testen sandt negativ ved 28 andre cystoskopier, hvor man mistænkte neoplas, men hvor biopsi afkræftede dette (128).

Fælles for de fleste kliniske studier med urinmarkører er, at de er undersøgt i observationsstudier med samtidig cystoskopi og behandling af identificerede læsioner. Dette kan give en formodning om en klinisk implementerbarhed som erstatning for cystoskopi, men da man i disse studier ikke har naturhistorien for evt. ikke identificerede tumorer, kan man ikke vurdere, om en urinmarkør-baseret strategi vil identificere flertallet af tumorer, men overse specielt aggressive subtyper, der ikke kan identificeres med den brugte teknik pga. specielle mutationer mv. Dette vil kræve et randomiseret interventionsstudie, hvor den gyldne standard, cystoskopi samt cytologi (ved tidligere high grade), udskiftes med en urinmarkør og man derved følger prognosen for patienter i begge grupper. Der er indtil videre kun gennemført ét sådant RCT på en enkelt urinmarkør, Xpert Bladder Cancer Monitor, i det danske DaBlaCa-15 studie. Her randomiserede man 392 patienter, der havde haft tidligere high grade sygdom inkl. Ta, T1a og CIS til enten normalt kontrolregime med skopi og cytologi hver 4. måned i 2 år eller urinmarkørtest ligeledes hver 4. måned. Der blev gennemført cystoskopi årligt i interventionsgruppen som sikkerhed samt cystoskopi i tilfælde af positiv urinmarkør. Patienterne indgik i studiet, når man havde sikret sig de var tumorfri ved en cystoskopi. Patienter med igangværende adjuverende BCG-behandling eller Mitomycin C (HIVEC) blev også inkluderet. Studiet fandt en identisk recidivrate og minimal risiko for progression i begge grupper, hvilket viser, at metoden er sikker mht. den onkologiske kontrol. Antallet af cystoskopier i interventionsarmen var markant lavere end i kontrolarmen. Strategien med urinmarkør var således forbundet med en reduktion svarende til 60% af det samlede antal af cystoskopier i kontrolarmen. Samtidigt viste man at antallet af patienter, der fik udskrevet antibiotika for urinvejsinfektion, var signifikant lavere i interventionsarmen. Det findes dermed sikkert at erstatte kontrolcystoskopier ved patienter med tidligere high grade tumor med urinmarkøren Xpert Bladder Cancer Monitor, mens det ikke er undersøgt for andre urinmarkører.

Patientværdier og –præferencer

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

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

Kemoresektion med Mitomycin C kan, som ovenfor beskrevet, være et helt ligeværdigt alternativ til patienter med recidiv efter tidligere Ta low grade, som ikke tidligere har fået adjuverende skyllebehandling med Mitomycin C, da behandlingen kun netop er indført i retningslinjerne kendes endnu ikke patientpræferencer på området. Af det randomiserede forsøg fremgår dog ingen forøget risici forbundet med kemoresektionen frem for konventionel behandling (116).

Rationale

På baggrund af metaanalyser klassificeret ud fra EORTC risikotabeller for recidiv og progression, konkluderes at inddelingen af den enkelte patient ud fra risikofaktorer er et uundværligt redskab i forhold til at give den bedst mulige behandling (11). Det fremgår af metaanalysen, at inddelingen i risikogrupper bør ske i to

særskilte tabeller: én for risikoen for recidiv, og én for progression. Da progression i T stadie er den vigtigste faktor for overlevelse, og overlevelse netop er målet med behandling af ikke-invasive blæretumorer, er det i Danmark vedtaget at man udelukkende inddeler patienterne på baggrund af risikoen for **progression**. Dette for at gøre redskabet anvendeligt i en klinisk hverdag.

Risikotabellerne fra EORTC, hvor ud fra de danske risikoinddelinger udspringer, tager hverken højde for re-resektion ved high grade tumorer eller brug af instillations behandling i form af enten et kemoterapeutikum eller BCG. Den spanske CUETO gruppe har lavet et scoringssystem der beskriver recidiv og progressionsrisiko efter skyllebehandling med BCG. Det tyder på at den reelle risiko for recidiv og progression er noget mindre end EORTCs risikotabeller viser (12). Dette ændrer dog ikke på, at behandlingen af Ta tumorer bør foregå i henhold til den histologiske inddeling.

Efter de oprindelige EORTC risikogrupper har EAU lavet en ny risikoinddeling, der ud over de tre kendte grupper (lavrisiko, mellemrisiko og højrisko) også indfører en "meget høj risikogruppe (129). Denne sidste gruppe er i store træk overensstemmende med pT1b-tumorer og behovet for denne i en ikke-dansk kontekst synes at være, at man ikke inddeler i pT1a og pT1b uden for Danmark. Herudover har man indført et meget kontraintuitivt alderskriterie for risikofaktorer i den nye EAU kategorisering, som ikke understøttes af anden tidligere kendt litteratur. DaBlaCa finder evidensen bag dette – og dermed anvendeligheden - meget tvivlsom og har derfor valgt at fortsætte med den tidligere fastlagte risikokategorisering baseret på EORTC-kriterierne.

Lav risiko tumorer:

Endoskopisk resektion (TUR-B) og evt. perioperativ intravesikal kemoterapi inden for 24 timer efter operationen er almindeligvis tilstrækkelig behandling(74), hvorfor dette afspejles i de danske retningslinjer. På baggrund af ovenstående litteratur (111) vurderes det fuldt forsvarligt at afslutte lavrisikopatienterne efter 5 års recidivfrihed. Om end studiet er af ældre dato, er det det patientmateriale med mest pålidelig langtidsopfølgning på området.

Mellem risiko tumorer:

Endoskopisk resektion (TUR-B) er den primære behandling. Ambulant postoperativ blæreskyllebehandling i form af kemoterapi eller BCG skal overvejes (84). Der er formentlig samme effekt af de to blæreskyllebehandlinger ved low grade tumorer mht reduktion af recidiv, men kemoterapi er første valg på grund af færre bivirkninger (113). Ved manglende effekt af kemoterapi kan skiftes til BCG blæreskylninger. Ved high grade tumorer er BCG førstevalg.

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

Høj risiko tumorer:

Endoskopisk resektion (TUR-B) er den primære behandling. Ambulant postoperativ BCG skylning bør tilbydes for at reducere risiko for både progression og recidiv (se nedenfor ang BCG behandling og vedligehold). Re-resektion bør kun foretages i tilfælde med mistanke om inkomplet primær TUR-B. Dette skyldes, at risikoen ved endnu en operation skønnes at overstige den forventede effekt da stadieprogression ved re-resektion af Ta tumorer er yderst lille (117). En re-resektion vil således ikke få behandlingsmæssige konsekvenser i form af mere radikal behandling. Studier, der finder en høj grad af resttumor ved re-resektion, har typisk ikke korrigeret

for formodet radikalitet ved første resektion. På denne baggrund anbefales det udelukkende at udføre re-resektion hvis operatøren ved primær TUR-B ikke har anset indgrebet for værende radikalt, dette på trods af den store teoretiske risiko for residual tumor der fremgår af ovennævnte litteratur.

Ambulant intravesikal kemoterapi

Af kemoterapeutika anvendes Mitomycin C (40 mg), Epirubicin (50-80 mg), og Doxorubicin (50 mg). Der er ikke væsentlige forskelle på de forskellige stoffers effekt. I Danmark anvendes overvejende Mitomycin C, der udfører sin effekt ved at hæmme DNA syntesen. Mitomycin C anvendes i doser på 40 mg opløst i 50 ml NaCl. Opløsningen skal helst holdes i blæren i mindst én time. Den første skyllebehandling foreslås givet inden for de første 4 uger – se i øvrigt kontraindikationer for skyllebehandling. De hyppigste bivirkninger er hududslet i håndfladerne og i genital området og dysuri og pollakisuri. Patienter der har fået intravesikal kemoterapi kan forlade afdelingen og tømme blæren på normale toiletter.

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

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

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

EMDA- og hypertermi-medieret kemoterapi

Adjuverende skyllebehandling af overfladisk blærekræft er standardiseret og effekten velkendt. De senere år er strøminduceret Mitomycin optagelse i blæres slimhinde, EMDA (electromotive drug administration) og opvarmning af blærevæggen samtidig med Mitomycin skylninger undersøgt. Begge modaliteter nedsætter recidivfrekvensen mere effektivt end passiv diffusion af Mitomycin (130). De få prospektive randomiserede studier der foreligger viser effekt på niveau med BCG som induktion og vedligeholdelses behandling hos højrisiko patienter (131, 132). Der mangler dog fortsat evidens for metodernes effekt og bivirkninger, hvorfor dette ikke anbefales som standard praksis aktuelt.

Intravesikal BCG skylning

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

BCG fremkalder en inflammatorisk reaktion i blæreslimhinden og via denne en formodet immunologisk reaktion, som modvirker dysplasi i blæreslimhinden. Virkningsmekanismen er ukendt, men antages at være

antigen-uspecifik. Der findes flere BCG-stammer som synes at have samme terapeutiske effekt. Behandlingen består i, at der installeres én ampul BCG opløst i 50 ml NaCl. Patienten tilrådes at holde opløsningen i blæren i 2 timer. Patienter der har fået BCG kan forlade afdelingen og tømme blæren på normale toiletter.

Bivirkningerne til skyllebehandling med BCG er mere udtalte end ved skyllebehandling med kemoterapi. BCG kan give lokale, irritative blæresymptomer som dysuri og pollakisuri og hæmaturi, samt mere generelle komplikationer som feber, kvalme, utilpashed og kulderystelser (BCGitis). I et EORTC studie fik 69,4% af patienterne bivirkninger og 7,8% stoppede behandlingen før tid på grund af bivirkninger (133).

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

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

Længden af **vedligeholdelsesbehandling** er ikke sikkert dokumenteret. I et nyligt randomiseret kontrolleret studie fra EORTC findes en lille reduktion i recidiv frekvensen ved vedligeholdelsesbehandling i 3 år overfor 1 år. Der var dog ingen signifikant forskel med hensyn til progression eller overlevelse (133, 134).

Sammenholdt med ovenstående metaanalyse (118) anbefales vedligeholdelsesbehandling på minimum et år. Hos patienter med mange risikofaktorer kan 3 års vedligeholdelsesbehandling overvejes under hensyntagen til gener og compliance.

Behandlingen kan gives i form af 3 skylninger med én uges interval som opstartes 3 måneder efter påbegyndelse af induktionsbehandlingen og herefter yderligere 3 måneder efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling (ca. 6 måneder efter påbegyndt induktionsbehandling) og derefter hver 6. måned i 1-3 år i alt fra påbegyndelse af induktionsbehandling. Forud for påbegyndelse af hver skylleserie foretages skopisk kontrol. Desuden foretages kontrolskopi imellem 2. og 3. serie af BCG vedligehold således at der foretages kontrolskopi hver 3. mdr mens der firegår BCG vedligehold (se grafisk fremstilling i bilag 5). Af praktiske hensyn kan man vælge at placere BCG vedligehold skylninger og kontrolskopier med 4 måneders mellemrum. Erfaringsmæssigt fungerer det af og til lettere at køre 4 måneders regime da det er det regime de urologiske klinikker normalt vis følger for skopier. Efter endt vedligeholdelsesbehandling fortsættes kontrol hver 4. måned indtil 2 år efter seneste TURB/recidiv og herefter i hht 4-8-12 modellen.

Opfølgning efter 4-8-12 model:

(Grafisk fremstilling af follow-up ud fra 4-8-12 modellen: se bilag 6).

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

Anbefalingerne bygger på den nævnte studierapport fra 1997 (110). 4-8-12 modellen har gennem mere end de sidste 10 år dannet grundlag for de danske kontrolregimer. Selv om studiet bygger på data af ældre dato, så findes ingen studier af højere kvalitet på området.

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

Internationalt anbefales første kontrol efter TUR-B at være ved 3 måneder. Det er i flere studier vist, at denne kontrol er vigtig for prognosen hos den enkelte patient, men ikke hvorfor der er valgt et 3 måneders interval (135). Der findes generelt ingen evidens for nuværende europæiske eller danske kontrolregimer ud over ovenstående (110). Der er som tidligere anført kun publiceret to randomiserede studier på området.

I DaBlaCa er det bevidst valgt at afvige fra EAU's follow-up regime, og det anbefales at følge patienterne som beskrevet i 4-8-12 modellen. Dette skyldes at EAU's anbefalinger vil afstedkomme en del flere cystoskopier pr. patient over tid og den evidens, hvorpå dette er bygget er meget svag med udgangspunkt i patientkohorter behandlet i 1980'erne og 1990'erne. Der er siden denne tidsperiode sket en betydelig forbedring af kikkertudstyr og behandling af blæretumorer og således formodes det, at tilbageværende tumurvæv efter cystoskopi, og dermed tidlig recidivrate generelt er faldet. Dette retfærdiggør et kontrolregime med færre cystoskopier. Hertil må desuden medregnes den betydning på patienternes livskvalitet som gentagende undersøgelser har. Ved enhver cystoskopi er der risiko for urinvejsinfektion og blod i urinen samt svie og smerte ved de første vandladninger efterfølgende. Kan antallet af cystoskopikontroller nedsættes vil dette ikke udelukkende have en positiv samfundsøkonomisk betydning, det må således også formodes at have en positiv effekt for patienternes livskvalitet. På baggrund af ovenstående er anbefalingen, at patienter med mellem-risiko tumorer kan afsluttes efter 5 år, det samme gælder for patienter med høj-risiko tumorer, hvor man dog ved ophobede risikofaktorer kan overveje, om patienten skal følges livslangt. Ved afslutning af et opfølgingsforløb gælder for alle risikogrupper, at patienterne skal oplyse om forholdsregler og symptomer, herunder hæmaturi, der kan være tegn på ny tumor i blæren / urinveje, og der i så fald vil være behov for henvisning til udredning i urinvejskirurgisk regi.

Bemærkninger og overvejelser

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

- Yderligere generelle kontraindikationer for benyttelse af Mitomycin C og BCG:
- Overfølsomhed over for produktet
- Graviditet og Amning
- Perforering af blærevæg
- Cystitis

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

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

Det er både i patienternes interesse og samfundsøkonomisk en fordel hvis antallet af opfølgningscystoskopier kan nedsættes. Der er generelt store forventninger til, at urin-markører indenfor få år kan være med til at reducerer mængden af udførte opfølgningscystoskopier betydeligt. Her afventes resultater af igangværende forskning.

Flade læsioner

Metaplasi:

- 40. Patienterne bør ikke følges, undtagen patienter med keratiniserende planocellulær metaplasi som bør følges i min. 5 år med årlig cystoskopi (D)**

Dysplasi:

- 41. Ved fladeformet dysplasi som eneste fund bør patienterne følges som patienter med low grade tumorer (D)**

CIS

- 42. Behandles med BCG skylninger incl. vedligehold (A)**
- 43. Første cystoskopikontrol efter BCG induktion bør udføres med PDD eller NBI med biopsi af suspekte områder. Ved normal cystoskopi og negativ urincytologi kan biopsier undlades (B)**
- 44. Opfølgning af patienter med CIS bør være hver 4 måned i 2 år, som kan tilpasses tidspunkt for evt. vedligeholds BCG. Herefter bruges 4-8-12 modellen.**

Opfølgningen kan som udgangspunkt afsluttes efter 5 års recidivfrihed. Udvalgte patienter kan tilbydes livslang opfølgning (D)

- 45. Ved negative fund ved første cystoskopikontrol, kan de efterfølgende opfølgningsbesøg enten foretages ved gentagelse af cystoskopi og cytologi eller med urinmarkør-test med Xpert Bladder Cancer Monitor, hvor der kun udføres cystoskopi ved positiv test (B)**
- 46. Ved fortsat CIS efter første induktionskur, bør ny induktionskur overvejes (D)**
- 47. Ved manglende effekt af skyllebehandling på CIS eller ved tegn på progression må cystektomi overvejes (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Metaplasi og dysplasi:

Der er i 2008 lavet et review på keratiniserende planocellulær metaplasi (136) [1a]. Det konkluderes, at der på nuværende tidspunkt ikke foreligger tilstrækkelig litteratur til at kunne betegne keratiniserende planocellulær metaplasi som en præmalign tilstand, men at der alligevel bør foretages opfølgning hos disse patienter.

WHO's klassifikation fra 2016 danner ligeledes baggrund for anbefalingerne i dette afsnit (89) [5].

CIS:

Den største metaanalyse vedr. Mitomycin vs. BCG skyllebehandlinger på NMIBC, herunder CIS, er lavet i 2009 på i alt 9 studier og 2820 patienter. Studiet er lavet på individuelle patient data (137) [1a]. Recidivrisikoen var mindre for patienter, der havde modtaget behandling med BCG inkl. vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med Mitomycin (en reduktion på 35% ($p < 0,0001$)). Det konkluderedes, at vedligeholdelsesbehandlingen var nødvendig efter BCG for at opnå denne effekt.

Med henblik på at undersøge den bedste måde til diagnosticering af CIS og flad dysplasi er i 2017, i DaBlCa regi, lavet et stort multicenterstudie (71) [2b]. Der er tale om et prospektivt ikke-randomiseret single-arm studie, hvor man anvender in-patient evaluation af hhv. hvidt lys, NBI og PDD mht. diagnostik af CIS. I alt er 171 patienter fra 4 forskellige centre i Danmark og Norge inkluderet. Man fandt en signifikant bedre sensitivitet mht. diagnostik af CIS ved både NBI og PDD sammenlignet med hvidt lys mens der ikke var forskel mellem fund ved NBI og PDD. Studiet er det største af sin slags som laver direkte sammenligning mellem NBI og PDD mht. CIS diagnostik.

Med det formål at opbygge evidensbaserede guidelines for diagnosticeringen og behandlingen af Ta tumorer og CIS, er der i 2005 publiceret en konsensusrapport baseret på struktureret reviews på området (138) [5]. I alt er gennemset 100 publikationer med ca. 6093 ptt. Man kom frem til, at anbefale ny induktionskur ved manglende effekt af første induktionskur med BCG. Det forventes at 50% af patienterne vil respondere på den efterfølgende induktionskur. Det er den eneste litteratur på området som ikke er en lille retrospektiv

patientserie, men anbefalingerne ang. CIS bygger bl.a. på 'ekspert vurderinger' grundet manglende litteratur med højere evidensniveau.

Patienter, der ikke responderer på behandlingen med BCG har en meget høj risiko for at dø af sin sygdom pga. progression. Dette er konklusionen på et større RCT med BCG induktion vs. BCG + vedligehold fra 2009 (139) [1b]. I alt indgår 593 patienter i studiet. Patienter der opnåede et komplet respons under induktionsbehandlingen med BCG havde en 5-års overlevelse på 70%. For patienter uden komplet respons var dette 62% [hazard ratio (HR) 0,60; 95% CI 0,44 – 0,81; P = 0.0008].

Evidensen for rutinemæssig biopsi efter BCG induktion ved CIS er meget beskeden og de internationale Guidelines giver ikke rekommandationer hverken for eller imod rutinemæssig biopsi efter BCG-induktion. Et retrospektivt studie fra 2012 finder at der ved normal cystoskopi og negativ cytologi (75 patienter) findes positive biopsier hos 6 % ved første kontrol efter BCG for CIS (140). Ved en kumulativ analyse af 6 studier (790 patienter) finder de i studiet positive biopsier hos 5% ved normal cystoskopi og negativ cytologi. Det konkluderes at patienter der efter BCG induktion har normal flexcystoskopi og urincytologi ikke behøver biopsi i GA.

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

Metaplasi:

Metaplasi betegner ændring af et epitel til en anden og ofte mere robust type af epitel. Metaplasi forekommer ofte i blæreslimhinden og ses bl.a. ved f.eks. gentagen irritation eller ved infektion. Metaplasi, af både planocellulær, glandulær og nefrogen type, ses hyppigt og er oftest fokal, reversibel og ikke præmalign. Det anbefales derfor ikke at kontrollere spredte foci med metaplasi. Er der derimod tale om keratiniserende planocellulær metaplasi eller meget udbredt metaplasi, anbefales at patienter som minimum følges i 5 år med årlig cystoskopi. Udvikling i udbredning taler for at fortsætte opfølgningsskopierne derefter (89, 136).

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

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

Risikoen for udvikling af karcinom i en metaplasi synes at være afhængig af metaplasiens udbredelse. Derfor skal metaplasi og dennes udbredelse altid vurderes og beskrives (136, 141-144).

Dysplasi:

Urotelial dysplasi (dvs. fladeformet low grade dysplasi) forekommer sjældent som isoleret fund uden ledsagende blæretumor. Samtidig er diagnosen vanskelig at stille, idet de relativt diskrete urotelforandringer

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

CIS:

Uden behandling vil ca 60% af patienterne med CIS progrediere til invasiv sygdom (145), hvorfor der klart er indikation for aktiv behandling af CIS. Cystektomi på baggrund af CIS alene giver glimrende cancerspecifik overlevelse, men vil betyde en overbehandling i op mod 50% af tilfældene (138). Hertil kommer den betydning en cystektomi må formodes at have på patienternes livskvalitet. Cystektomi anbefales derfor ikke som førstevalg hos patienter alene med CIS.

CIS behandles primært med BCG-skylning. Er der ikke komplet respons herefter anbefales endnu en induktionskur inden cystektomi overvejes. Dog må ønsket om en blærebevarende behandling ikke overskygge behovet for en cystektomi såfremt patienten ikke responderer på BCG skyllebehandlingerne. På baggrund af ovenfor gennemgået litteratur må konkluderes, at disse patienters risiko for progression og død af muskelinvasiv blærekræft er betydende og cystektomi bør her overvejes på vide indikationer.

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

Kontrol af CIS bør udføres som PDD- eller NBI-guede biopsier af suspekte områder. Dette konkluderes på baggrund af det danske multicenterstudie som viste, at såvel PDD som NBI er bedre end hvidt lys alene til at påvise CIS mens man ved brug af PDD hhv. NBI fandt det samme antal patienter med CIS (71) Der skal mindst være et interval på 4-6 uger mellem sidste skyllebehandling og PDD for at undgå falsk positiv fluorescens og svært vurderbar histologi grundet skylningsinduceret inflammation (146).

I forhold til rutinemæssige selected site biopsier efter endt BCG behandling for CIS er evidensen svag, studierne retrospektive men det bedste studie der ligger (140) konkluderer alligevel, at ved normal cystoskopi og normal cytologi kan man undlade at bedøve patienten og tage biopsier.

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

På grund af det store progressionspotentiale ved CIS (selv efter BCG behandling er den komplette responsrate kun på 70%-80% (138) bør CIS kontrolleres hyppigt. CIS er defineret som højrisikosygdom og

opfølgningen er flexcystoskopi og cytologi de første 2 år. Herefter jf. 4-8-12 modellen. Som udgangspunkt følges patienterne til fem års recidivfrihed. Men længden af kontrollen kan individualiseres afhængigt af risikofaktorer herunder antallet af recidiver inden recidivfriheden og patientens alder. Der henvises til gennemgang af litteratur under Ta tumorer.

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

Bemærkninger og overvejelser

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

Behandlingsstrategi og opfølgning af T1-tumorer

Bindevævsinvasive tumorer – T1

48. **Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Patienter med T1 tumorer skal konfereres med eller henvises til et cystektomerende center (B)**
49. **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
 - Recidiv af tidligere radikalt resekeret invasiv tumor.
 - Hvis der er billeddiagnostisk mistanke om mere avanceret tumor (D)
 - Hvis der er palpabel tumor efter endoskopisk resektion (D)
50. **Hvis cystektomi ikke udføres, bør der foretages re-resektion for at minimere risikoen for understaging (C)**

51. **Patienter med småcellede karcinomer skal tilbydes kemoterapi inden eventuel cystektomi (D)**
52. **T1a tumorer der ikke opfylder de i punkt 2 nævnte faktorer kan behandles konservativt med re-resektion og BCG instillationer i vedligeholdelsesregi (B)**
53. **Opfølgning af patienter med T1 tumorer, der ikke cystektomeres, bør være hver 4 måned i 2 år, som kan tilpasses tidspunkt for evt. vedligehold BCG. Herefter bruges 4-8-12 modellen. Opfølgningen kan som udgangspunkt afsluttes efter 5 års recidivfrihed. Udvalgte patienter kan tilbydes livslang opfølgning (D)**
54. **Efter første cystoskopi uden påvist recidiv, kan man som alternativ til cystoskopi og cytologi, anvende urinmarkør-test med Xpert Bladder Cancer Monitor, hvor der kun udføres cystoskopi ved positiv test (B)**
55. **Hos patienter med initialt konservativt behandlet T1a tumorer, bør der foretages umiddelbart evaluering med henblik på cystektomi, hvis der opstår recidiv eller tegn på progression (B)**
56. **Strålebehandling anbefales ikke rutinemæssigt til T1 tumorer (D)**

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 (147) [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 Holmäng et al et prospektivt kohortestudie over invasionsdybden i lamina proprias betydning for langtidsprognosen (148) [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 (15) [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 foretages 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 (149, 150). I 2018 publicerede European Urology et review på pT1 blærekræft med det formål at opdatere behandlingsanbefalingerne på området (151) [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 understaging 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 risikofaktorer 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 (152, 153) [1b]. I BC2001 studiet (152) havde kun 1 ud 360 patienter T1 tumor, mens 9% af patienterne i BCON studiet (153) 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 (154) [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 (147). 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 (155, 156) 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 (4-7, 103, 148).

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 (15, 103). 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 (157, 158). Mangler detrusormuskulatur i primærresektatet styrker dette indikationen for re-resektion. Et større review på området fra 2019 (159) 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 4-8-12 model af årligt indtil 5 års recidivfrihed. Dette da T1a tumorer som udgangspunkt er høj risiko tumorer mht risikoen for progression. Der henvises til litteraturgennemgang vedr. opfølgningsprogram for patienter med højrisiko Ta tumorer.

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 (160). 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 opfølgningsprogram 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 (161-163).

Behandling og opfølgning af muskelinvasiv blærekræft

Perioperativ systemisk onkologisk behandling

57. **Neoadjuverende kemoterapi skal tilbydes til egnede patienter med urotelialt karcinom (alder < 75 år, PS 0-1, GFR $\geq$ 60 ml/min, < grad 2 høretab, < grad 2 perifer neuropati, < NYHA-klasse III) før cystektomi (A)**
58. **Neoadjuverende kemoterapi skal tilbydes til egnede patienter med småcellet karcinom inden evt. kurativt intenderet cystektomi eller strålebehandling (B)**
59. **1.linje kemoterapi kan tilbydes til patienter med lokalavanceret blærecancer (T4b eller N+) uden fjernmetastaser (M0) inden evt. kurativt intenderet cystektomi eller strålebehandling (C)**

60. Patienter med PD-L1 positiv tumor og høj risiko for tilbagefald efter cystektomi for urotelialt karcinom skal tilbydes adjuverende nivolumab (A)

Høj risiko defineres som:

- pT2 og/eller N+ hvis der er givet neoadjuverende kemoterapi
- > pT3 og/eller N+ hvis der ikke er givet neoadjuverende kemoterapi

61. Opfølgning efter adjuverende nivolumab: CT hver 3. måned i et år efter opstart af immunterapi. Herefter måned 18, 24 og 36 efter cystektomi (D)

62. Rutinemæssig anvendelse af adjuverende kemoterapi anbefales ikke (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Neoadjuverende behandling:

Et randomiseret, ikke blindet, fase 3 studie fra 2011 på i alt 976 patienter, viser en sammenligning af 3 serier neoadjuvant kemoterapi med cisplatin, methotrexat og vinblastin (CMV) med ingen kemoterapi til patienter, som efterfølgende får cystektomi eller kurativ strålebehandling (164) [1b]. Studiet viser en signifikant reduktion i død på 16% og en reduktion i risiko for død eller metastaser på 23% ved benyttelse af neoadjuvant kemoterapi. Studiet er valgt da det er et stort internationalt studie med inklusionskriterier, som er sammenlignelige med patienter, der behandles på institutioner i Danmark. Effekten er stabil i alle endepunkter. Studiets svaghed er at det inkluderede patienter fra 1988-95, og anvendelsen af kemoterapi hos patienter med recidiv var relativ lav og ikke velbeskrevet.

En metanalyse fra 2005 af individuelle patientdata på i alt 3005 patienter, sammenligner platin-baseret neoadjuvant kemoterapi versus ingen behandling før cystektomi eller strålebehandling (165) [1a]. Her vises ligeledes en signifikant effekt af kemoterapi med HR på 0.86 og en absolut 5-års øgning af overlevelsesraten på 5%. Metaanalysen medtager flere ældre og meget små studier. Styrken er at analysen foretages på individuelle patientdata.

En opdateret metaanalyse blev publiceret i 2016 (166) [2a]. Studiet er en metaanalyse af randomiserede fase 3 studier og retrospektive opgørelser. I alt indgår 3285 patienter i randomiserede studier og 1766 i retrospektive opgørelser. Effekten af neoadjuverende kemoterapi undersøges i de randomiserede studier, og retrospektivt sammenlignes methotrexat, vinblastin, adriamycin, cisplatin (MVAC) og cisplatin, gemcitabin (CG). Studiet viser en signifikant effekt af neoadjuverende kemoterapi med en absolut 5 års øgning af overlevelsen på 8% når man analyserer de randomiserede studier, hvor der anvendes MVAC, CMV eller CG. Der var ikke signifikant forskel på MVAC og CG i forhold til patologisk respons eller overlevelse. Studiet samler data fra nyere studier og bekræfter tidligere antagelser.

Et nyere randomiseret studie med 500 inkluderede patienter har undersøgt PFS (167) [1b] PFS og OS (168) efter perioperativ (neoadjuverende eller adjuverende) kemoterapi med henholdsvis CG (4 serier) og en accelereret version af MVAC, dd-MVAC, (6 serier), begge over 12 uger. Det primære endepunkt var PFS efter

3 år. OS efter 5 år var sekundært endepunkt. Medianalderen for de inkluderede patienter var 63 år. Blandt patienter der modtog neoadjuverende behandling, gennemførte 60% af patienterne den planlagte behandling med dd-MVAC vs. 84% af patienterne randomiseret til CG. Der påvistes en ikke-signifikant forbedret PFS efter 3 år på 64% vs. 56% ved behandling med dd-MVAC ($P=0.066$) og studiet mødte således ikke sit primære endepunkt. En subgruppe analyse af de patienter som modtog neoadjuverende behandling viste en signifikant PFS-gevinst (66% vs. 56%, $P=0.014$) (168). Endelig analyse efter 5 års follow-up bekræfter PFS data og viser, som for PFS, en ikke-signifikant forbedret OS på 64% vs. 56% ved behandling med dd-MVAC, men en signifikant forlænget OS på 66% vs. 57%, HR 0.71 (95% CI 0.52-0.97, $P=?$) i subgruppen behandlet med neoadjuverende dd-MVAC (DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00587-9). Undersøgelsen viser også at neoadjuverende kemoterapi med dd-MVAC er en mere bivirkningstung behandling end CG (169). På denne baggrund kan dd-MVAC overvejes til yngre patienter i god almentilstand, som i øvrigt opfylder de samme kriterier som for behandling med CG.

Neuroendokrine karcinomer:

Der findes ingen randomiserede kliniske undersøgelser, som kan danne basis for rekommandationer for behandlingen af småcellet neuroendokrin blærecancer. Der er i nyere tid publiceret 2 store registerbaserede retrospektive opgørelser af effekten af neoadjuverende kemoterapi hos patienter med anden histologi end rent urotelialt karcinom (variant histologi) (170, 171) [4]. De konkluderer samstemmende at såvel sygdomsstadie på operationstidspunktet som overlevelse er signifikant bedre hos patienter som har modtaget kombinations kemoterapi forud for radikal cystektomi. Der foreligger ikke sammenlignende studier mellem operation og kurativt intenderet strålebehandling og det er således ikke muligt at afgøre, om kirurgi eller strålebehandling er at foretrække som definitiv modalitet til denne patientgruppe.

Patienter med lokalavanceret urotelial blærekraft (T4b eller N+) uden fjernmetastaser (M0):

Patienter med T4b tumor eller spredning til regionale lymfeknuder uden påviselige fjernmetastaser, er i høj risiko for at have mikroskopisk dissemineret sygdom, men er potentielt kurable. Denne patientgruppe er ikke inkluderet i de ovenfor beskrevne studier, der undersøger effekten af neoadjuverende kemoterapi før radikal cystektomi eller kurativt intenderet strålebehandling. Disse patienter inkluderes som regel i studier, der også inkluderer patienter med fjernmetastaser og derfor ikke undersøger om evt. lokalbehandling (operation eller strålebehandling) efter primær systemisk onkologisk behandling, er en god idé. En retrospektiv multicenter opgørelse fra 2016 (172) undersøger 1739 patienter med lokalavanceret blærekraft uden fjernmetastaser, cTany, N1-N3, M0 (cN1: 48%, cN2 45%, cN3: 7%). 1104 patienter fik foretaget radikal cystektomi, hvoraf 363 patienter fik præoperativ kemoterapi og 328 fik postoperativ kemoterapi. De øvrige 635 fik alene kemoterapi. Undersøgelsen viser, at 5 års overlevelsen er signifikant højere blandt patienter, der fik perioperativ kemoterapi i kombination med cystektomi sammenlignet med cystektomi alene. Overlevelsen var dårlig i gruppen der alene fik kemoterapi. På denne baggrund kan patienter med lokalavanceret sygdom (T4b eller N+) uden fjernmetastaser (M0), der har haft god effekt af 1. linje systemisk onkologisk behandling, vurderes på MDT-konference mhp. konsoliderende kurativt intenderet cystektomi eller strålebehandling.

Adjuverende behandling:

Der foreligger et enkelt studie, CheckMate 274 (173) [1a], der undersøger den kliniske effekt og sikkerheden ved adjuverende behandling med immunterapi i form af PD-1 hæmmeren nivolumab, til patienter med urotelialt

karcinom med høj risiko for recidiv efter radikal cystektomi eller nefroureterektomi. Høj risiko er i studiet defineret som 1) patienter, som har modtaget neoadjuvant cisplatinbaseret kemoterapi, i stadie ypT2-pT4a og/eller ypN+, og 2) patienter, som ikke har modtaget neoadjuvant cisplatinbaseret kemoterapi, i stadie pT3-pT4a og/eller pN+. CheckMate 274 er et randomiseret, dobbeltblindet, fase 3 studie, der inkluderer 709 patienter i PS 0-1 (ca. 80% blære, 20% øvre urinveje). Patienterne blev randomiseret 1:1 til placebo eller adjuverende nivolumab. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1-status ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$), tidligere neoadjuverende cisplatin behandling og spredning til lymfeknuder. Nivolumab blev givet hver 2. uge indtil recidiv eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt 1 år. Studiets primære endepunkt var sygdomsfri overlevelse (DFS) i patientgruppen som helhed og blandt patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$. Studiets sekundære endepunkter inkluderede overlevelse (OS), sygdomsspecifik overlevelse (DSS), non-urothelial tract recurrence-free survival (NUTRFS), distant metastasis-free survival (DFMS), sikkerhed og livskvalitet. Ved publikation af interim analysen var den mediane follow-up for alle randomiserede patienter uanset PD-L1-status 20,9 måneder for nivolumab gruppen og 19,5 måneder for placebogruppen. Den mediane DFS i hele populationen var 20,8 (95%CI: [16,5; 27,6]) måneder for nivolumab vs. 10,8 (95%CI: [8,3; 13,9]) måneder for placebo svarende til en forskel på 10 måneder. Ved 6 måneder var 74,9% i live i nivolumab armen vs. 60,3% for placebo. For patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ var 74,5% i live i nivolumab armen vs. 55,7% for placebo.

Efterfølgende er publiceret opdaterede data med en median follow-up på 3 år (174). Der ses vedvarende effekt på primære og sekundære endepunkter. Der præsenteres desuden de første resultater for OS, der for hele gruppen viser en median OS på 69,5 måneder i nivolumab gruppen og 50,1 måned for placebo svarende til en forskel på 19 måneder. Den mediane OS er endnu ikke nået blandt patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$.

På baggrund af dette studie har Medicinrådet den 25/1-2023 godkendt adjuverende nivolumab til patienter med PD-L1 positiv tumor (PD-L1 ekspression $\geq 1\%$) og høj risiko for recidiv efter radikal resektion. Iht. Medicinrådets anbefaling skal nivolumab gives i vægtbaseret dosering og i op til et år, enten dosering hver 2. uge (3mg/kg) eller hver 4. uge (6mg/kg). Der bør så vidt muligt benyttes det samme antistof og scoringsmodel som i CheckMate 274. Nivolumab skal opstartes inden for maksimalt 120 dage efter operation. DaBlaCa har besluttet at patienterne skal følges med CT scanning hver 3. måned i 1 år efter opstart af immunterapi. Herefter måned 18, 24 og 36 efter cystektomi.

Brugen af adjuverende kemoterapi efter kurativt intenderet behandling er undersøgt i et randomiseret, ikke-blindet fase III studie på 284 patienter med sammenligning af kemoterapi umiddelbart efter cystektomi versus kemoterapi ved recidiv til patienter med høj risiko for recidiv (175) [3b]. Resultatet viste ikke signifikant forbedret overlevelse i gruppen der fik umiddelbar kemoterapi. Studiet blev stoppet på grund af meget langsom inkludering, og antallet af patienter blev reduceret fra 660 til 284. Studiet har et relevant design og inkluderer de relevante patienter. På grund af lav inklusion er resultatet usikkert, men støtter den nuværende strategi hvor patienter ikke tilbydes adjuverende kemoterapi.

Patientværdier og –præferencer

Det er vigtigt at inddrage patienten i beslutningen om systemisk onkologisk behandling i forbindelse med operation eller strålebehandling. Patienten skal kende risikoen for akutte og kroniske bivirkninger, samt den forventede estimerede effekt af behandlingen

Rationale

Neoadjuverende behandling:

Såvel randomiserede fase 3 data som en stor metaanalyse har vist, at neoadjuverende kemoterapi med et cisplatinholdigt kombinationsregime, forud for radikal cystektomi eller strålebehandling, kan forlænge overlevelsen signifikant hos patienter med muskelinvasiv blærecancer (164, 165). Gevinsten er i størrelsesordenen 5% (absolut overlevelsesegevinst fra ca. 45 til 50%). Validiteten af analysen svækkes af, at der i de enkelte studier ikke er redegjort tilstrækkeligt for behandlingen ved recidiv, og at kirurgien har været forskellig. Kombinationskemoterapi givet på tidspunktet for recidiv kan således muligvis udligne en del af den opnåede overlevelsesegevinst. Til patienter under 75 år i god almentilstand (PS 0-1) med stor risiko for at udvikle metastatisk sygdom (T2-T4a) er et tilbud om neoadjuverende kemoterapi dog indiceret. Et nyere randomiseret studie har vist en PFS- og OS-gevinst, dog på bekostning af højere toksicitet, ved intensiveret MVAC (dd-MVAC) vs. CG (167, 169, 174).

Patienter med muskelinvasiv blærekraft kan således tilbydes neoadjuverende kemoterapi med 4 serier CGC eller 6 serier dd-MVAC. Behandling med cisplatin forudsætter god almentilstand, GFR ≥ 60 ml/min, ingen væsentlig leverfunktionsnedsættelse, perifer neuropati eller hørenedsættelse. Behandling med dd-MVAC kan overvejes ved yngre patienter. Patienten evalueres efter 3 serier med CT-scanning af abdomen og thorax for at udelukke fremkomst af metastatisk sygdom før cystektomi eller kurativt intenderet strålebehandling. Cystektomi foretages 21-42 dage efter start på sidste serie kemoterapi. GFR måles før 3. og samt efter 4. serie. Ved GFR < 50 ml/min eller toksicitet grad IV afbrydes kemoterapi og patienten henvises til operation. Den eksisterende litteratur på området (176, 177), har ikke kunnet vise en bedret overlevelse ved præ-operativ strålebehandling for lokaliseret blærecancer. På denne baggrund anbefales behandlingen ikke.

Neuroendokrine karcinomer:

Blærecancer som indeholder en småcellet, neuroendokrint uddifferentieret komponent (minimum 10% af tumoren) udgør få procent af de maligne blæretumorer. Disse tumorer er aggressive og metastaserer tidligt. Der findes ingen randomiserede kliniske undersøgelser, som kan danne basis for rekommandationer for behandlingen af småcellet blærecancer. Internationalt behandles sædvanligvis med kemoterapi efter samme retningslinjer, som anvendes ved behandling af småcellet lungecancer. Store retrospektive registerstudier har samstemmende vist, at såvel sygdomsstadie på operationstidspunkt som overlevelse er signifikant bedre hos patienter, som har modtaget kombinations kemoterapi forud for cystektomi. Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for at immunterapi har effekt ved småcellet/neuroendokrin blærekraft. Der foreligger ingen studier, der sammenligner operation og kurativt intenderet strålebehandling for denne patientgruppe, og det er således ikke muligt at afgøre om kirurgi eller strålebehandling er at foretrække som definitiv modalitet ved denne patientgruppe.

På baggrund af ovenstående samt de retrospektive opgørelser (170, 171) anbefales, at patienter med lokaliseret sygdom (T1-T4a, N0, M0) tilbydes 4 serier kemoterapi (etoposid + cisplatin/carboplatin) efterfulgt af lokal behandling i form af cystektomi eller strålebehandling i kurativ dosering (178).

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

Patienter med lokalavanceret urotelial blærekræft (T4b eller N+) uden fjernmetastaser (M0):

Denne patientgruppe har en høj risiko for at have mikroskopisk dissemineret sygdom, men har samtidig en bedre prognose end patienter med radiologisk verificerede fjernmetastaser. Denne patientgruppe er ikke inkluderet i de studier, der undersøger effekten af neoadjuverende kemoterapi før radikal cystektomi eller kurativt intenderet strålebehandling. I randomiserede studier sidestilles denne patientgruppe ofte med patienter med fjernmetastaser, hvorfor det ikke er velundersøgt om evt. lokalbehandling (operation eller strålebehandling) efter primær systemisk onkologisk behandling, er en god idé. En retrospektiv multicenter opgørelse fra 2016 (172) undersøger 1739 patienter med lokalavanceret blærekræft uden fjernmetastaser, cTany, N1-N3, M0 (cN1: 48%, cN2 45%, cN3: 7%). 1104 patienter fik foretaget radikal cystektomi, hvoraf 363 patienter fik præoperativ kemoterapi og 328 fik postoperativ kemoterapi. De øvrige 635 fik alene kemoterapi. Undersøgelsen viser, at 5 års overlevelsen er signifikant højere blandt patienter, der fik perioperativ kemoterapi i kombination med cystektomi sammenlignet med cystektomi alene. Overlevelsen var dårlig i gruppen der alene fik kemoterapi. På denne baggrund kan patienter med lokalavanceret sygdom (T4b eller N+) uden fjernmetastaser (M0), der har god effekt af 1. linje systemisk onkologisk behandling vurderes på MDT-konference mhp. konsoliderende kurativt intenderet cystektomi eller strålebehandling.

Adjuverende behandling:

Den høje recidivrisiko efter kurativt intenderet kirurgisk behandling af blærekræft kan tale for anvendelsen af perioperativ systemisk onkologisk behandling. Ud fra foreliggende data anbefales adjuverende nivolumab til patienter med PD-L1 positiv tumor og høj risiko for recidiv efter radikal cystektomi. Adjuverende kemoterapi til højrisikopatienter (pT3+ og/eller N+) er kontroversiel og anbefales ikke uden for protokol.

Bemærkninger og overvejelser

Det skal vurderes på et **cystektomerende center** om der er indikation for perioperativ systemisk onkologisk behandling. Forløbet kræver tæt samarbejde mellem onkologisk afdeling og cystektomerende afdeling mhp evt afbrydelse af den neoadjuverende kemoterapi og overvågning af komplikationer, der har betydning for den forestående kirurgi.

Da systemisk onkologisk behandling som første valg ved formodet lokaliseret sygdom, har vist lav forekomst af komplet respons, kan denne behandlingsstrategi ikke anbefales på nuværende tidspunkt (179, 180).

Cystektomi og urinafledning

63. **Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Patienter med muskelinvasiv blærekræft (T2-T4a, N0-1, M0) bør tilbydes radikal cystektomi (B)**
64. **Der bør foretages lymfeknudeexairese fra iliacabifurkaturen til symfysen bilateralt (B)**
65. **Indgrebet kan udføres åbent eller robot-assisteret (A)**
66. **Nervebesparende/vaginalbesparende indgreb kan udføres hos selekterede patienter mhp. at bevare seksuel funktion (B)**
67. **Partiel cystektomi kan overvejes ved urachus tumor (B)**
68. **Der kan anlægges følgende urinafledninger: (C)**
 - **Urostomi (Bricker-afledning/ileal conduite/ våd stomi)**
 - **Neoblære: Ileum blære anastomoseret til Urethra.**
 - **Pouch: Tildannet tarmlære med kontinent tømmekanal.**
 - **Uretero-kutaneostomi: Sjældent anvendt, primært hos ældre ennyrede patienter**
69. **Medicinsk tromboseprofylakse bør tilbydes i 28 dage efter cystektomi (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Radikal cystektomi:

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, men data understøtter fortsat radikal cystektomi som førstevalg til kurativ behandling af patienter med muskelinvasiv blærekræft, som tåler ekstensiv kirurgi og som accepterer urinafledning. Hos selekterede patienter med en velfungerende blære er kurativt intenderet kemostrålebehandling formentlig en ligeværdig behandling, forudsat tæt opfølgning og mulighed for salvage cystektomi ved invasiv restsygdom/recidiv i blæren. Se afsnittet om kurativt intenderet strålebehandling for litteraturgennemgang.

Lymfeknudeexairese:

Ved radikal cystektomi foretages lymfeknudeexairese. Exairesen foretages med henblik på, dels en diagnostisk stadietildeling og dels terapeutisk ved patienter med få tumorpositive lymfeknuder (181, 182). Det optimale omfang af exairesen er ikke endeligt afklaret men flere ældre studier tyder på at en udvidelse af exairesen (super-extended) ikke bedrer overlevelsen (183-185). Et randomiseret tysk multicenter studie med 401 patienter (183) [1b], der sammenlignede standard versus extended lymfadenektomi hos patienter med stadium pT1 – pT4a Nx blærecancer viste ingen forskel i 5-års recidiv fri overlevelse, som var henholdsvis 59 % og 65 %. Nyeste data fra studiet er præsenteret på EAU i Paris i 2024, og data viser en tendens mod bedret

overlevelse ved udvidet lymfeknudeexiase, men ingen signifikant forskel efter > 5 års opfølgning. Der var ikke en påviselig forskel i risikoen for kirurgiske komplikationer. Studiet ekskluderede patienter som havde fået neoadjuverende kemoterapi.

Et andet randomiseret studie fra Canada/USA SWOG 2011 randomiserede 592 patienter til enten standard (300) eller udvidet (292) lymfeknudeexiase (186). Her tillod man neoadjuverende kemoterapi, hvilket gør data mere overførbare til nuværende danske forhold. Studiet viste ikke signifikant forskel på sygdomsfri overlevelse, men flere dog overvejende medicinske komplikationer ved udvidet lymfeknudeexiase, inkl. en forskel i 90 dages mortalitet til fordel for standard lymfeknude exiase.

I ingen af studierne er foretaget præoperativ FDG-PET/CT, som vi bruger i Danmark.

Robotassisteret radikal cystektomi (RARC):

Der foreligger aktuelt 6 randomiserede studier, der sammenligner åben cystektomi med RARC. Der findes dog kun 1 stort randomiseret studie, hvor hele operationen inkl. urinaflledning er udført intrakorporalt i RARC armen (187) [1a]. Dette multicenter RCT med 169 patienter i hver arm viste, at "days alive and out of hospital" (altså antal dage hvor patienten var i live og ikke indlagt) inden for 90 dage var bedre i RARC armen med 82 dage mod 80 dage i armen med åben cystektomi. Der var mindre blødning, færre sårkomplikationer og færre tromboemboliske komplikationer i robotarmen, men ingen forskel i 90-dages mortalitet. Resultaterne skal tolkes med forbehold for at ERAS protokollen ikke var sikret ens mellem de to arme, og at studiet ikke var blindet. Ingen studier har vist forskel i onkologiske outcomes mellem RARC og åben operation.

Urachus tumorer og tumorer i divertikel:

Der foreligger ingen randomiserede eller kontrollerede studier på behandlingen af urachuscancer, men et retrospektivt database studie fandt, at ud af 420 pt med urachuscancer, havde 40% en lokaliseret cancer mens de resterende havde avanceret eller metastatisk sygdom (188) [2c]. Alligevel fik >85% af patienterne en eller anden kirurgisk behandling, hvoraf 52% fik foretaget partiel cystektomi, og resten fik udført radikal cystektomi. Der var ikke forskel i overlevelse mellem partielt eller radikalt cystektomerede patienter. Behandlingen af cancer i blæredivertikler er ikke undersøgt ved randomiserede studier, men her citeres et retrospektivt databasestudie, hvor 115 pt med urothelial cancer i et divertikel indgik (189) [2b]. Heraf fik 81 patienter foretaget radikal cystektomi (80 % inklusive lymfeknudeexiase) og 34 patienter fik foretaget partiel cystektomi (60% inklusive lymfeknudeexiase). Der var ikke signifikant forskel mellem partielt og radikalt cystektomerede patienter på, om der var anvendt neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi eller strålebehandling før eller efter den kirurgiske behandling. Opgradering af T stadiet til > T2 sås hos 55% af patienterne, der var vurderet til at have Ta, Tis eller T1, flest i gruppen der blev radikalt cystektomerede, hvilket formentlig skyldes selektionsbias. Man finder sammenlignelige 5 års metastasefri overlevelse, 62% i cystektomigruppen og 66% i partiel cystektomigruppen.

Nervebesparende og vaginalbesparende cystektomi:

I et review inkluderende 12 studier fandtes signifikant bedre postoperativ erekttil funktion, når der blev udført seksualbevarende cystektomi frem for konventionel radikal cystektomi (190) [3a-]. I alt indgik 1098 pt, med 823 i interventionsgruppe (seksualbevarende) og 275 i kontrolgruppen (standard). Heraf var kun et studie et randomiseret klinisk studie. Hovedparten af patienterne havde præoperativt bevaret seksualfunktion, og havde

lokaliseret blærecancer uden tumor i blærehals/urethra. Der blev anvendt forskellige typer af seksualbevarende teknik; prostatabevarende, kapselbevarende, vesikelbevarende og nervebevarende cystektomi. Prostatacancer var udelukket vha TRUS i alle tilfælde undtagen de nervebevarende teknikker. Der var ikke forskel på recidivfrekvensen eller overlevelse i de to grupper mens bevaret potens sås hos 30-80% af patienter uanset typen af seksualbevarende operation. Studierne er dog meget varieret udført og nogen sikker konklusion kan ikke udledes. Et systematisk review i 2017 af Vesikimäe et al. undersøger outcomes fra seksualbevarende operation hos kvinder (191) [3a-]. Heri indgår 7 ikke randomiserede studier med i alt 874 patienter, der blev cystektomeret med eller uden bevarelse af forreste vaginal væg. Seksualfunktionen blev rapporteret genoptaget 6 måneder efter operationen hos 86 % af 194 patienter, hvor forreste vaginal væg var bevaret. Et amerikansk studie fandt i en retrospektiv single-center kohorte af 288 cystektomerede kvinder, at der ikke var forskel på RFS, CSS eller OS for de 188 som fik udført operation med et omfang af bevarelse af genitalia interna, sammenlignet med cystektomi med fjernelse af genitalia interna samt forreste vaginalvæg (192) [3b]. Det er vist i flere retrospektive studier at involvering af genitalia interna ved undersøgelse af præparater fra cystektomi hos kvinder er sjældent (193).

Valg af urinafledning:

Der foreligger ingen randomiserede studier af livskvaliteten efter de forskellige typer af urinafledning, men flere studier inklusive et review fra 2015 viser, at livskvalitet i form af psykologiske, sociale, fysiske og funktionelle aspekter, er gode uanset valg af urinafledning (194, 195) [4]. Ingen af studierne var randomiserede, og kun 4 studier var prospektive. 16 studier rapporterede ingen forskel i livskvalitet mellem de forskellige typer af urinafledning. 4 studier viste en let bedret livskvalitet hos patienterne med neoblære end hos patienter med ileal konduite – to af disse studier var lavet på yngre patienter i bedre almen tilstand. Et andet studie i reviewet rapporterede derimod bedre livskvalitet hos patienter med ileal konduite. Der findes ingen metoder til beslutningsstøtte som er vist at optimere funktionelle outcomes eller mindske decision regret. Det er almindeligt accepteret, men baseret på lavt evidensniveau, at patienter med nyreinsufficiens ikke bør tilbydes kontinent urinafledning, på grund af risiko for forværring af nyreinsufficiens samt ikke-kompenseret metabolisk acidose (196).

Medicinsk tromboseprofylakse:

Der findes ingen randomiserede studier, som sammenligner forekomsten af venøs tromboemboli (VTE) med vs. uden medicinsk profylakse, ingen som sammenligner anvendelse af lavmolekylær heparin (LMWH) med direkte orale antikoagulerende midler (DOAK) til profylakse, og heller ingen RTC som kan klarlægge optimal varighed af profylaksen. Et retrospektivt single-center studie med i alt 319 cystektomerede patienter både før og efter implementering af tromboseprofylakse med LMWH viste et signifikant fald fra 6 % incidens af VTE til 1 % efter implementering, som dog foregik som led i implementering af flere ERAS elementer (197) [2b]. Et single-center retrospektivt studie inkluderende i alt 374 patienter før og efter skift fra LMWH til DOAK (apixaban 2,5 mg x 2) viste ingen forskel i forekomst af VTE eller major bleeding (198) [2b]. Evidensen for tillæg af mekanisk tromboseprofylakse er svag.

Patientværdier og – præferencer

Morbiditet efter cystektomi med urinafledning er betydelig. Patienterne bør informeres om dette, men også at cystektomi medfører de bedste overlevelseschancer sammenlignet med blærebevarende kurativt intenderet

behandling, om end enkelte patienter med mindre tumorer og god blærefunktion formentlig kan have sammenlignelig overlevelse ved trimodalbehandling (se dette afsnit). Den helbredsrelaterede livskvalitet efter cystektomi har vist sig ganske god uanset urinafledning(199).

En række forhold kan influere valgmuligheder for urinafledning: Patientens alder, comorbiditet (specielt nyrefunktion), tumorlokalisering i blæren (især blærehalsområdet), om patienten kan og vil foretage RIK, samt præoperativ kontinens. Det samme gør sig gældende for nervebevarende operation/bevarelse af hele vagina og genitalia interna. Ud fra de muligheder, der kan tilbydes, skal patientens eget valg være afgørende.

Der er ingen validerede værktøjer til beslutningsstøtte ved tilbud om cystektomi og urinafledning.

Det vurderes ud fra erfaring med øvrig medicin, at compliance og patienttilfredshed med peroral behandling er bedre end subkutan, hvorfor der anbefales at vælge DOAK behandling fremfor LMWH, når pt er uden forhøjet blødningsrisiko efter cystektomien.

Rationale

Radikal cystektomi

Radikal cystektomi med lymfeknudeexairese anses som den mest effektive behandling af muskelinvasiv blærekræft og er således fortsat førstevalg til patienter som accepterer og vurderes at kunne tåle indgrebet. Se dog også afsnittet om kurativt intenderet strålebehandling. Påvises CIS eller carcinom i urethra foretages ud fra et radikalitetsprincip total urethrectomi i samme seance. Patienter med småcellede, neuroendokrin blærecancer skal dog tilbydes kemobehandling inden eventuel cystektomi (se ovenfor under "neoadjuverende behandling", "småcellede karcinomer").

Alternativer til radikal cystektomi er i prioriteret rækkefølge: TMT (trimodal terapi med maksimal TUR-B, kemobehandling/radiosensitizer samt ekstern strålebehandling), kurativt intenderet strålebehandling eller TUR-B alene. Til patienter hvor kurativ behandling ikke kan tilbydes grundet almentilstand, kan pallierende behandling tilbydes, oftest som pallierende strålebehandling. Salvage cystektomi være indiceret ved resttumor/recidiv efter kemo og/eller strålebehandling. Palliativ cystektomi kan i sjældne tilfælde tilbydes.

Lymfeknudeexairese:

I forbindelse med cystektomi foretages exairese af de lokale lymfeknuder ud fra flg afgrænsninger:

- Kranielt: iliacabifurkaturen
- Lateralt: n. genitofemoralis,
- Anteriort: Symfysen og ligg. Inguinales,
- Inferiort: Bækkenbunden

Exairesen foretages med henblik på dels en diagnostisk stadieinddeling og dels terapeutisk ved patienter med få tumorpositive lymfeknuder (181, 182) Omfanget af exairesen har været debatteret men på basis af ovenstående litteraturgennemgang anbefales, at der som udgangspunkt foretages standard lymfeknudeexairese ved radikal cystektomi.

Robotassisteret radikal cystektomi (RARC):

På baggrund af det refererede store RCT, som tyder på lidt bedre recovery efter RARC en åben cystektomi, men ingen forskel i onkologiske outcomes eller QoL på lang sigt, anbefales at radikal cystektomi fortsat kan udføres som åbent indgreb eller robot assisteret. Operation i stejlt Trendelenburgs leje kan dog ud fra case reports og retrospektive studier være kontraindiceret hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk eller ubehandlet glaukom og RARC kan derfor ikke anbefales hos disse patienter.

Urachus tumorer og tumorer i blæredivertikel:

Urachus tumorer kan, hvis den øvrige blæreslimhinde er uden tumor eller dysplasi, behandles med lokal resektion af urachus og den tumorbærende del af blæren som alternativ til regelret radikal cystektomi, uden at dette synes at forringe overlevelsen (188). Størrelsen af tumorbyrden og den efterladte blærekapacitet har naturligvis betydning for valg af behandling. Tumorbærende blæredivertikler kan, hvis den øvrige blæreslimhinde er uden tumor eller dysplasi, overvejes partiel cystektomi som alternativ til regelret radikal cystektomi. Blæredivertikler indeholder i de fleste tilfælde ikke muskulatur, dvs. invasive tumorer lettere gennemvokser divertikelvæggen, og ender således ofte med stadium pT3 efter radikal eller partiel cystektomi. I et retrospektive studie findes ingen forskel på 5-års overlevelsen partiel vs. radikal cystektomi, men studiet er for lille til at drage valide konklusioner, hvorfor indikationen for partiel cystektomi hos patienter med divertikeltumorer må overvejes nøje (189).

Nervebesparende og vaginalbesparende cystektomi:

Der foreligger ikke god evidens for at foretage seksualbevarende cystektomi hos hverken mænd eller kvinder, hvad angår sikkerhed for radikalitet eller funktionelle outcomes. Ingen af de beskrevne seksualbevarende teknikker ved cystektomi hos mænd har vist sig overlegen, og derfor kan ikke anbefales nogen bestemt teknik. Den bedst undersøgte teknik er nervebesparende cystoprostatektomi, hvorfor dette kan tilbydes mænd med ønske om at bevare rejsningsfunktionen hvis tumor er begrænset til blæren og der ikke er mistanke om klinisk betydende prostatacancer. Bevarelse af hele vagina og/eller genitalia interna hos kvinder må i hvert enkelt tilfælde overvejes i forhold til sikkerhed for radikalitet.

Urinafledninger:

Muligheder for urinaflledning influeres af patientens alder, co-morbiditet (specielt nyrefunktion), tumorlokalisering i blæren (især blærehalsområdet), om patienten kan og vil foretage RIK (ren intermitterende selv-kateterisation), tidligere tarmkirurgi, inflammatorisk tarmsygdom, tidligere strålebehandling mod nedre abdomen, evt. urethrastriktur samt kontinensforhold. Der foreligger ingen randomiserede studier som kan kvalificere anbefalinger til patienter, som kan tilbydes flere forskellige typer urinaflledninger. Nedsat nyrefunktion anses for at udgøre en risiko for komplikationer ved kontinente afledninger, og en pragmatisk tilgang kan være at anse se-creatinin > 150 mikromol/L som kontra-indicerende for neoblære og pouch anlæggelse.

Ileal konduite er den mest anvendte aflledning, hvis største ulempe er af kosmetisk karakter. En væsentlig komplikation til urostomi er parastomalt hernie, som optræder hos 15-20 % (200).

Orthotop ileal neoblære tømmes med bugpressen eller RIK. De fleste patienter opnår kontinens i vågen tilstand, men kun omkring 50 % opnår kontinens under søvn. Kontinent kutan pouch tildannes typisk af colon, med tømningsskanal af terminale ileum. De væsentligste senkomplikationer er infektioner, stendannelse og dysfungerende tømmekanal. Ureterokutaneostomi anvendes primært til ældre og skrøbelige patienter med kun en nyre, på grund af erfaringsmæssig vanskeligere bandagering og risiko for striktur på hudniveau.

Medicinsk tromboseprofylakse:

Anbefaling om ca. 1 måneds tromboseprofylakse efter radikal cystektomi følges allerede i hele landet, og ud fra foreliggende evidens vurderes det sikkert for de fleste patienter at medgive DOAK i stedet for LMWH ved udskrivelse.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Opfølgning efter cystektomi med urinafledning

- 70. Højrisiko patienter (pT3, N0 el. pTx, N1-3) som ikke har fået adjuverende immunterapi samt patienter med småcellet karcinom undersøges med CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 8, 12, 18 og 24 mdr. (D)**
- 71. Øvrige patienter bør følges med CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 12, og 24 mdr. (D)**
- 72. Patienter med CIS i den fjernede blære, ureter eller urethra, eller multifokal NMIBC, bør følges med CT-scanning med udskillelses-fase eller tilsvarende efter 2, 3 og 5 år i tillæg til den normale kontrol (D)**
- 73. Årlig blodprøveopfølgning med standard bicarbonat og cobalamin (B12) hos cystektomerede patienter anbefales i 2 år. Se-creatinin anbefales målt årligt i 5 år (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Flere større retrospektive studier (op til 1599 patienter) viser signifikant, men marginal bedre overlevelse hos asymptomatiske patienter med recidiv fundet ved planlagte rutinemæssige kontrol CT scanninger (59, 201, 202) [3b]. Et andet studie med tæt klinisk og billeddiagnostisk opfølgning hos 1,270 patienter fandt ingen bedring i overlevelse af tidlig detektion af asymptomatisk recidiv (203) [3b].

I et retrospektivt studie fra USA med 2,010 patienter konkluderes at billeddiagnostik udgør den største udgift under ikke-standardiseret opfølgning, uden at der kan påvises gavnlige effekt på overlevelse (204) [3b].

Der er i litteraturen ikke fundet studier som kan vise, hvad det optimale interval for CT scanninger, eller hvor længe patienterne skal følges op med scanninger, Der er heller ikke fundet studier af god kvalitet, som kan vise hvor ofte eller hvor længe patienter skal kontrolleres klinisk eller med blodprøver efter urinafledning.

Patientværdier og – præferencer

Det er ikke systematisk undersøgt, om der hos cystektomerede patienter er præference for den nuværende anbefalede standard onkologiske og funktionelle follow-up eller "patient-triggered" care med åben tilgang til opfølgning baseret på patienters symptomer og behov.

Rationale

Onkologisk opfølgning har til formål at påvise recidiv, for om muligt at instituere en behandling. Til dette formål anvendes typisk CT af thorax og abdomen. Der er imidlertid ikke sikker evidens for at hyppige CT scanninger på asymptomatiske patienter forbedrer overlevelsen. En tæt klinisk opfølgning med blod og urin prøver samt symptomatisk gennemgang synes ligeledes at have en positiv indvirkning på overlevelsen. Der findes ingen prospektive undersøgelser som systematisk registrerer symptomer hos patienter med eller uden recidiv, eller som kan påvise at tidlig detektion af recidiv bedrer overlevelse eller livskvalitet. Da dette område er uafklaret anbefales fortsat CT scanninger i opfølgningen.

Der er markant mindre risiko for recidiv ved lokaliseret tumor ($\leq$ pT2N0) end ved lokal avanceret tumor ($\geq$ pT3a og/eller N+) (202, 205). Hyppigheden af billeddiagnostik i opfølgningen bør derfor tilpasses efter dette. De fleste recidiver optræder indenfor de første 2 år efter radikal behandling, hvorfor den billeddiagnostiske opfølgning bør centreres om denne periode.

Der anbefales CT af thorax og abdomen efter 4-6 mdr., efter 12 mdr. og efter 24 mdr. ved lokal avanceret tumor. Ved lokal avanceret tumor anbefales undersøgelsen gennemført efter 4-6 mdr., 12 mdr., 18 mdr., 24 mdr. samt efter 36 mdr. Hyppigheden kan altid individualiseres.

Ved udbredt CIS i blæren eller svær dysplasi i ureteres bør CT scanningen suppleres med afløbsfase (CT-urografi), og undersøgelserne kan ud fra individuel vurdering fattsættes.

Metabolisk og renal kontrol anbefales livslangt i form af blodprøver med måling af hæmoglobin, se-creatinin, standard bicarbonat og cobalamin (B12) (206).

Idet over 90% af betydende ureteranastomose-stenoser udvikles inden for 2 år efter cystektomi, er billeddiagnostisk kontrol af afløbet kun indiceret i denne periode. Dette kan omfatte renografi eller CT-scanning i forbindelse med onkologisk kontrol.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Kurativt intenderet strålebehandling

- 74. Strålebehandling kan tilbydes til patienter med T2- T4a, N0-N1, M0 tumorer i PS 0-2 (C)**
- 75. Til patienter i god almentilstand (PS 0-1 og uden betydelig kardiel komorbiditet) skal konkomitant kemoterapi overvejes (A)**
- 76. Der bør gives 64 Gy til blæren, fordelt på 32 behandlinger med 5 fraktioner om ugen eller 55 Gy til blæren, fordelt på 20 behandlinger med 5 fraktioner om ugen,**

evt i kombination med 50 Gy/32 fraktioner eller 46 Gy/20 fraktioner til bækkenlymfeknuderne (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Kurativt intenderet strålebehandling:

I 2000 blev publiceret resultaterne fra et randomiseret studie, der undersøger langtidsoverlevelsen efter kurativt intenderet strålebehandling. Studiet inkluderede 159 patienter med muskelinvasivt urotelialt karcinom i blæren, behandlet med kurativt intenderet strålebehandling i perioden 1984 til 1988 på 10 forskellige centre i UK. Der blev behandlet med 65 Gy, fordelt på 30 fraktioner over 6 uger. Medianalderen var 65 år (range 41-75). Minimum follow-up var 9 år, median 11 år. 24% af patienterne fik foretaget salvage cystektomi. Den mediane overlevelse er 24 måneder. 30% af patienterne var i live efter 5 år(207). I 2007 blev publiceret en retrospektiv opgørelse af patienter behandlet med strålebehandling på to centre i Danmark i perioden 2007-2010, hvoraf 50 patienter blev behandlet med intensitetsmodulerende radioterapi (IMRT)(208). Medianalderen i studiet var 76 år, den ældste 83 år. I opgørelsen ser man akutte grad ≥ 2 bivirkninger fra gastrointestinkanalen i form af diarré (30%), smerter (10%), kvalme (6%) og proctitis (2%). Akutte grad ≥ 2 bivirkninger fra urinvejene ses i form af hyppig vandladning (66%), blærekrampe/-smerter (18%) og infektion (16%). Bivirkningerne opstår 1-2 uger inde i strålebehandlingen og aftager 2-4 uger efter strålebehandlingen.

Bivirkninger ved strålebehandling afhænger af størrelsen af strålefeltet og patientens almentilstand.

Behandlingsteknikken optimeres løbende med det overordnede formål at give den mest effektive behandling med færrest mulige bivirkninger. Alle centre i Danmark benytter som standard IMRT eller lignende teknikker.

Strålebehandling og konkomitant kemoterapi:

Effekten af strålebehandling alene vs. strålebehandling og samtidig kemoterapi er undersøgt i et randomiseret fase 3 studie (BC2001) på 360 patienter med urotelialt karcinom og publiceret i 2012 (152) [1b/4]. Kemoterapi blev givet i form af 5-FU og mitomycin C. Alle patienter fik forud for behandlingen foretaget TUR-B. Omkring halvdelen af patienterne fik foretaget en komplet resektion af tumor. Strålebehandling mod blæren blev givet i form af 64 Gy, fordelt på 32 behandlinger med 5 behandlinger om ugen eller 55 Gy, fordelt på 20 behandlinger med 5 behandlinger om ugen. Studiet dokumenterer 5-års overlevelseshastighed efter strålebehandling alene på 35% og efter strålebehandling og samtidig 5-FU og mitomycin C på 48% ($p=0.16$). Der ses en signifikant reduktion af lokalrecidiv ved samtidig kemoterapi (HR 0.68, $P=0.03$). Studiet konkluderer at konkomitant kemoterapi med 5-FU og mitomycin C kombineret med strålebehandling på 64 Gy eller 55 Gy forbedrer chancen for lokal kontrol ved lokaliseret blærecancer. Ved samtidig kemoterapi er registreret flere akutte gastrointestinale bivirkninger, men ikke flere senbivirkninger. Studiet er det største rapporterede randomiserede studie med denne behandling. Svagheden er at selektion af patienter kan være anderledes end i DK.

Trimodal terapi:

I internationale guidelines (EAU, ESMO, AUA, NCCN) beskrives kurativt intenderet strålebehandling med konkomitant kemoterapi som trimodal terapi (TMT), der består i maksimal transurethral resektion af blæretumor, strålebehandling og konkomitant kemoterapi. Som beskrevet ovenfor, er en vigtig del af

behandlingen efterfølgende kontrol med cystoskopi og biopsi med henblik på salvage cystektomi ved invasiv restsygdom eller invasivt recidiv i blæren.

Der er ikke gennemført randomiserede studier, der sammenligner strålebehandling og konkomitant kemoterapi med radikal cystektomi. I flere database-opgørelser har selekterede patientkohorter stort set samme overlevelse efter kemo-strålebehandling som efter radikal cystektomi (209-211). I en prospektiv indsamlet dataopgørelse publiceret i 2019 (210) [4] følges i alt 90 patienter, diagnosticeret med muskelinvasiv blærekræft fra 1990 – 2016, behandlet i tre forskellige TMT protokoller som alle kombinerer maksimal transurethral resektion af blæretumor, strålebehandling og konkomitant cisplatin-baseret kemoterapi. Raten for blærebevarelse var 79%, overall survival 43,2%, cancerspecifik overlevelse 76,3% og metastasefri overlevelse 79,2%. Der blev ikke observeret signifikant forskel mellem de tre forskellige TMT protokoller. Forfatterne konkluderer at 10-års-resultaterne tyder på, at blærebesparende behandling er en succesfuld tilgang til muskelinvasiv blærekræft hos udvalgte patienter. Dog er der kun et begrænset antal patienter i studiet og der er risiko for rekrutterings bias. Lang rekrutteringstid og den heterogene kohorte med brug af 3 forskellige behandlingsprotokoller tilføjer nogle usikkerheder ift analyse. I 2023 publicerede Zlotta et al en retrospektiv, multicenter opgørelse med patientdata fra 440 patienter behandlet med radikal cystektomi og 282 patienter behandlet med TMT for muskelinvasiv urotelialt karcinom i blæren, T2-T4N0M0. Alle patienter havde solitær tumor < 7 cm, ingen eller unilateral hydronefrose, ingen eller sparsom konkomitant CIS samt en velfungerende blære. Patientkohorterne er matchet på alder, køn, T-stadie, om de har hydronefrose og om der er givet neo-/adjuverende behandling. Data er analyseret ved "propensity scores incorporated in propensity score matching". Analyserne viser ingen forskel i 5 års metastase fri overlevelse, cancer-specifik overlevelse og disease-free overlevelse mellem patienter behandlet med radikal cystektomi og TMT. Blandt patienterne behandlet med TMT fik 13% foretaget salvage cystektomi, der var ingen forskel i overlevelsen mellem de patienter der fik foretaget primær radikal cystektomi og de patienter der fik foretaget salvage cystektomi. Forfatterne konkluderer, at radikal cystektomi og TMT er ligeværdige behandlinger til udvalgte patienter og at TMT ikke kun skal tilbydes til patienter der vurderes uegnede til operation pga. komorbiditet eller svækket almentilstand (211) [2b].

Som beskrevet ovenfor, anbefaler internationale guidelines maksimal resektion af blæretumor forud for opstart af kurativt intenderet stråle-kemoterapi. Flere opgørelser tyder imidlertid på, at maksimal resektion af blæretumor ikke er en prædiktiv markør for behandlingseffekt og dermed overlevelse, men alene er associeret med T-stadie og dermed prognose (212, 213). Det diskuteres derfor internationalt, hvorvidt komplet resektion af blæretumor er nødvendig eller ej. Dette er et væsentlig spørgsmål, idet TUR-B er en invasiv procedure, der kan være forbundet med betydelig morbiditet f.eks. blødning og infektion. Herudover kan en evt. re-TUR-B, alene mhp komplet tumorresektion, betyde at opstart af behandlingen må udskydes.

Patientværdier og –præferencer

I Danmark er radikal cystektomi i de fleste tilfælde førstevalg til kurativ behandling af patienter med muskelinvasiv blærekræft, som tåler ekstensiv kirurgi og som accepterer urinafledning. Hos patienter med solitær tumor < 7 cm, ingen eller sparsom CIS, ingen hydronefrose og velfungerende blære er strålebehandling og konkomitant kemoterapi formentlig en ligeværdig behandling sammenlignet med radikal cystektomi. Patienter som behandles med kemo-strålebehandling og som er kandidater til salvage cystektomi

ved invasiv restsygdom eller invasivt recidiv bør efter strålebehandlingen følges med cystoskopi og biopsi. Patienter der vurderes egnet til både cystektomi og TMT bør informeres om begge behandlingsformer og inddrages i beslutningen om behandlingsvalg. Patienter, som ikke er egnet til operation eller kemo-strålebehandling, skal vurderes mhp om de kan tilbydes strålebehandling uden konkomitant kemoterapi.

Rationale

Kurativt intenderet strålebehandling:

På baggrund af litteraturgennemgang konkluderes, at strålebehandling kan anvendes til patienter med T2-T4a-tumorer med enten ukendt N-status (Nx) eller med N0-N1, og uden tegn på fjernmetastaser (M0). Patienterne skal have en acceptabel almentilstand (performance status 0-2). Aldersmæssigt er der ingen specifik øvre grænse for strålebehandling. Patienter med adenokarcinomer eller planocellulære karcinomer kan også tilbydes strålebehandling, hvis cystektomi ikke er mulig.

Et randomiseret fase 3 studie har vist, at sandsynligheden for lokalkontrol og overlevelse efter strålebehandling øges, hvis der gives konkomitant kemoterapi (152). Studiet inkluderede udelukkende patienter med uroteliale karcinomer. Kemo-strålebehandling kan kombineres med neoadjuverende kemoterapi, som dog kan reducere gennemførligheden af kemo-strålebehandlingen.

Alle onkologiske centre i Danmark tilbyder konkomitant kemoterapi med mitomycin C (MMC) og 5-fluoruracil (5FU) til patienter med muskelinvasivt uroteliale karcinomer. Der gives 1 infusion MMC første mandag under strålebehandling samt kontinuerlig 5FU infusion over 5 dage i samme uge og 3 uger senere.

Kurativt intenderet strålebehandling og konkomitant kemoterapi vs. radikal cystektomi:

Der er aldrig gennemført en randomiseret fase 3 undersøgelse, som direkte sammenligner kurativt intenderet strålebehandling med radikal cystektomi. Der er i 2023 publiceret en retrospektiv, multicenter opgørelse med patientdata fra 440 patienter behandlet med radikal cystektomi og 282 patienter behandlet med kurativt intenderet kemo-strålebehandling for muskelinvasivt uroteliale karcinomer i blæren. I analysen er kun inkluderet patienter, der er vurderet egnet til både cystektomi og TMT. De to patientkohorter er matchet på alder, køn, T-stadie, om de har hydronefrose og om der er givet neo-/adjuverende behandling. Analyserne viser ingen forskel i 5 års generel overlevelse, cancer-specifik overlevelse, metastase fri overlevelse og sygdomsfri overlevelse mellem de to behandlinger. Undersøgelsen tyder på, at cystektomi og kurativt intenderet kemo-strålebehandling er ligeværdige behandlinger til selekterede patienter med uroteliale karcinomer i blæren uden spredning (211).

Hidtidige retrospektive sammenligninger af historiske data har været påvirkede af selektionsbias, idet strålebehandlede kohorter ofte indeholder patienter som på grund af komorbiditet ikke ville være egnede til cystektomi.

Bemærkninger og overvejelser

Den kurativt intenderede strålebehandling gives almindeligvis med billedstyret radioterapi (IGRT). Strålebehandlingen kan gives som 55 Gy til blæren, fordelt på 20 fraktioner med 5 behandlinger om ugen dvs. en samlet behandlingstid på 4 uger eller som 64 Gy til blæren, fordelt på 32 fraktioner med 5 behandlinger om uge dvs. en samlet behandlingstid på godt 6 uger. Medbestråling af bækkenets ikke-klinisk involverede lymfeknuder kan overvejes og i så fald gives 50 Gy/32 fraktioner eller 46 Gy/20 fraktioner.

Opfølgning efter kurativt intenderet strålebehandling

- 77. Opfølgning efter radikal strålebehandling inkluderer cystoskopi med biopsi efter 3 mdr. og herefter cystoskopi hver 4. md. i 2 år og herefter årligt indtil 5 års recidivfrihed. Herudover CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 12 og 24 mdr. Ved patienter med N1 sygdom desuden scanning efter 18 mdr. (D)**
- 78. Ved invasiv restsygdom eller invasivt recidiv i blæren uden metastaser skal patient vurderes mhp. salvage cystektomi (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Zlotta et al publicerede i 2023 en retrospektiv, multicenter opgørelse med patientdata fra 440 patienter behandlet med radikal cystektomi og 282 patienter behandlet med TMT for muskelinvasivt urotelialt karcinom i blæren, T2-T4N0M0. Alle patienter var vurderet egnet til såvel radikal cystektomi som TMT. De to patientkohorter var matchet på alder, køn, T-stadie, om de havde hydronefrose og om der var givet neo-/adjuverende behandling. Analyserne viste ingen forskel i 5 års generel overlevelse, cancer-specifik overlevelse, metastase fri overlevelse og sygdomsfri overlevelse mellem patienter behandlet med radikal cystektomi og TMT. Blandt patienterne behandlet med TMT fik 13% foretaget salvage cystektomi. Der var ingen forskel i overlevelsen mellem de patienter der fik foretaget primær radikal cystektomi og de patienter der fik foretaget salvage cystektomi. Forfatterne konkluderer, at radikal cystektomi og TMT er ligeværdige behandlinger til udvalgte patienter. En forudsætning herfor er imidlertid, at patienter med invasiv restsygdom eller invasivt lokalrediv i blæren og uden disseminering tilbydes salvage cystektomi(211).

Patientværdier og –præferencer

Patienten har krav på at vide, hvem (patientansvarlig læge, praktiserende læge, lindrende behandlingsenhed) der har ansvar for undersøgelser og behandling på ethvert tidspunkt i forløbet.

Rationale

Efter kurativ strålebehandling bør patienter i god almentilstand kontrolleres endoskopisk og billeddiagnostisk. Formålet med kontrol er at opdage inkomplet behandlingsrespons (restsygdom), lokalt invasivt blærecidiv eller fjernmetastasering. Ved invasivt blærecidiv uden påviselig spredning kan selekterede patienter tilbydes radikal behandling i form af salvage cystektomi. Af denne grund anbefales, at cystektomiegnede patienter kontrolleres på højt specialiseret afdeling (cystektomerende center). Blærekontrol foretages med cystoskopi og biopsi. Første kontrol foretages ca. 3 måneder efter endt strålebehandling i generel anæstesi mhp at dokumentere respons på behandlingen. Behandlingseffekten kan sjældent bedømmes sikkert før denne kontrol. Den onkologiske opfølgning sigter desuden mod at detektere lokoregional- eller fjernrecidiv tidligt mhp. bedst mulig effekt af systemisk onkologisk behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Ved patienter med betydende komorbiditet der umuliggør salvage cystektomi eller systemisk onkologisk behandling må hyppighed og arten af kontroller tilpasses. Der skal kun udføres rutine kontroller, hvis det vurderes at have en behandlingsmæssig konsekvens for patienten.

Hvis kurativt intenderet behandling ikke er mulig

- 79. Strålebehandling mod urinblæren, 36 Gy, fordelt på 6 behandlinger med 1 fraktion om ugen kan overvejes. Forudsætter T2-T4a, N0, M0 og forventet restlevetid på > 6 mdr. Bør følges op med cystoskopi med biopsi af evt. synlig resttumor efter 3 mdr, men ikke rutinemæssig yderligere cystoskopi eller scanning (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Effekten af hypofraktioneret strålebehandling mod blæren ved ikke-kurative patienter er undersøgt i få studier (214-217). Et engelsk fase 2 single-arm studie har undersøgt hypofraktioneret, adaptiv strålebehandling mod urinblæren i form af 6 Gy x 1 ugentlig over 6 uger (i alt 36 Gy) til patienter med muskelinvasiv blærekræft uden metastaser, som ikke er egnet til kurativt intenderet behandling. I studiet fandt man god lokalkontrol estimeret til 51% ved 3-måneders opfølgning, og hhv. 93% og 83% af patienterne var uden progression i blæren efter hhv. 1 og 2 år. En del patienter blev dog ikke fulgt op grundet aftagende almentilstand, død af anden årsag eller død af blærekræft. Estimeret 1-års overlevelse var 62%. Bivirkningerne til strålebehandlingen var acceptable, primært grad 2-3 urinvejs- og GI toksicitet (218, 219) [3b] Man har i Danmark besluttet, at behandlingen kan tilbydes til patienten med en forventet restlevetid på > 6 måneder.

Patientværdier og –præferencer

Ved patienter med betydende komorbiditet, der umuliggør radikalbehandling, må hyppighed og arten af kontroller tilpasses. Der skal kun udføres rutine kontroller, hvis det vurderes at have en behandlingsmæssig konsekvens for patienten.

Rationale

Effekten af hypofraktioneret strålebehandling mod blæren ved ikke-kurative patienter er undersøgt i få studier (214-217). Et engelsk fase 2 single-arm studie har undersøgt hypofraktioneret, adaptiv strålebehandling mod urinblæren i form af 6 Gy x 1 ugentlig over 6 uger (i alt 36 Gy) til patienter med muskelinvasiv blærekræft uden metastaser, som ikke er egnet til kurativt intenderet behandling. Studiet viste langvarig lokalkontrol hos en stor del af patienterne og at bivirkningerne til behandlingen var acceptable (218, 219). Baseret på dette studie kan patienter i PS 0-2, med muskelinvasiv blærekræft uden metastaser (T2-T4a, N0, M0), der grundet svækket almentilstand, komorbiditet eller personlig præference ikke kan tilbydes kurativt intenderet behandling, tilbydes strålebehandling mod urinblæren (36 Gy/6 fraktioner/1 fraktion ugentlig) med formålet ikke-kurativ længerevarende lokalkontrol. Patienten skal have en forventet restlevetid på > 6 måneder.

Bemærkninger og overvejelser

Ældre patienter bør vurderes på baggrund af komorbiditet og funktionel status frem for kronologisk alder i forhold til radikal behandling.

Behandling og opfølgning af lokalavanceret inoperabel eller metastatisk blærekræft

Systemisk onkologisk behandling

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

Litteratur og evidensgennemgang

Et større retrospektivt kohortestudie med data fra 29 centre blev publiceret i 2018 (220) [2c]. Studiets formål var at belyse samlet overlevelse (OS) ud fra typen af kemoterapi som patienterne havde modtaget. I alt indgik data fra 1794 patienter med avanceret blærekræft (T4bN0M0, TxN + M0 og TxNxM+). Den mediane follow-up tid var 29,1 måned. 1333 patienter (74%) modtog først linje kemoterapi. Dette var associeret med længere OS: (hazard ratio (HR): 1,91 (95% CI; 1,67–2,20). De forskellige typer af første linje behandling var: Cisplatin-baseret 669 (50%), Carboplatin-baseret 399 (30%) og andre 265 (20%). Cisplatin viste sig at være en uafhængig favorabel faktor for OS (HR: 1,54 (95% CI; 1,35 –1,77)). Denne fordel var uafhængig af patient karakteristika ved baseline og comorbiditet, men var associeret med 'egnethed til Cisplatin'. Patienter der var egnede til Cisplatin, og modtog denne behandling, levede længere end dem som ikke var (HR: 1,74 (95% CI; 1,36 –2,21)). En sådan fordel blev ikke observeret blandt 'ikke egnede' patienter. En fjerdedel af de patienter, som opfyldte kriterierne for egnethed til Cisplatin, havde ikke modtaget Cisplatin. Den generelle OS for 'ikke Cisplatin-egnede' patienter var dårlig uafhængigt af det kemoterapeutikum der blev benyttet. Dog var OS samlet set længere hos patienter, som modtog første linje kemoterapi behandling i forhold til de patienter som ikke gjorde.

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

Et andet retrospektivt databasestudie (172) [2c] inkluderede 1739 blærekræftpatienter med klinisk påviselig, regional lymfeknudeinvolvering (TxN1-3M0), hvoraf 2/3 var cystektomerede (og af disse modtog 62% perioperativ kemoterapi) og den sidste 1/3 udelukkende behandlet med kemoterapi. Studiet viste 5 års overlevelse (OS) på 14% for kemoterapi alene, 19% for operation alene og 31% og 26% for henholdsvis præoperativ og postoperativ kemoterapi i forbindelse med cystektomi. Der påvistes en signifikant forbedring i overlevelsen med perioperativ kemoterapi (HR: 0,8), men på grund af studiets retrospektive karakter kan man ikke på basis af dette fastslå forskelle i effektivitet af de forskellige anvendte strategier. Studiet dokumenterer dog at langtidsoverlevelse kan opnås hos en signifikant andel af disse patienter og underbygger formodningen om at kombinationen af kemoterapi og radikal kirurgi er mere effektiv end de enkelte modaliteter hver for sig for patienter med regional lymfeknudeinvolvering.

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

Der foreligger udelukkende et mindre, retrospektivt studie (221) [2c], som belyser effekten af radikal cystektomi hos patienter med lokalavanceret blærekræft (klinisk T4b). Studiet, som analyserer forløbet for 21 patienter fra en enkelt institution, behandlet over en 16 års periode, med anvendelse af enten præoperativ – eller postoperativ, Cisplatinbaseret kemoterapi, finder en sygdomsspecifik 5-års overlevelse (DSS) på 60 % og påviser dermed at man i selekterede tilfælde kan opnå overlevelseshøjder som er sammenlignelige med overlevelsen blandt uselekterede patienter med lavere sygdomsstadier. Der foreligger ikke randomiserede eller sammenlignende studier i denne patientpopulation.

Patientværdier og –præferencer

Der foreligger således kun sparsom evidens for gevinsten ved konsoliderende cystektomi eller radikal strålebehandling efter systemisk onkologisk behandling. Der opnås dog, som det fremgår ovenfor, langtidsoverlevelse i enkelte tilfælde, både med og uden konsoliderende behandling(172, 221). Da såvel kirurgi som strålebehandling kan være forbundet med betydelige senfølger, vil patientpræferencer være centrale i beslutningen om behandlingsvalg i en situation med billeddiagnostisk komplet respons på den onkologiske behandling. Der foreligger ingen evidens vedrørende generelle patientpræferencer og baggrunden herfor, hvorfor behandlingsvalget må være individuelt.

Rationale

Der foreligger ikke evidens bag anbefalingerne i form af randomiserede eller klinisk kontrollerede forsøg. Anbefalingerne baserer sig derfor på konsensus underbygget af retrospektive databasestudier(172, 220, 221). Patienter med T4b tumorer bør ikke tilbydes cystektomi uden forudgående onkologisk behandling, med mindre det foretages af palliative årsager. Patienter med præoperativt påviste lymfeknudemetastaser eller organmetastaser bør heller ikke tilbydes cystektomi primært. Erkendes udbredte lymfeknudemetastaser først per-operativt, bør indgrebet afbrydes og patienten tilbydes onkologisk behandling med henblik på muligheden for downstaging og eventuel efterfølgende salvage cystektomi.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser til ovenstående anbefalinger.

Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling

83. onkologiske behandling 1.-4- linje skal ske i henhold til behandlingsalgoritme, fremgår af figur nedenfor (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Første linje behandling

Data fra fase 3, randomiseret studie på kombinationen af Enfortumab Vedotin og Pembrolizumab (EV+P) viser betydelig forlænget progressionsfri og generel overlevelse sammenlignet med tidligere platin-baseret kombinationskemoterapi (se under "Kemo-immunterapi") (222). Effekten af EV+P er uafhængig af tidligere kriterier for Cisplatin-egnet. Dette behandlingsregime er godkendt af EMA og Medicinerådet, og dermed godkendt som standardbehandling i Danmark.

På nuværende tidspunkt, skelnes således fortsat mellem Cisplatin-egnede og Cisplatin-uegnede patienter. Dette baseres hovedsageligt på en tidligere EORTC definition (223) og senere opdaterede Galsky kriterier (224), som definerer "Cisplatin unfit" ud fra et eller flere af følgende kriterier: PS 2, creatinin-clearance (målt eller beregnet) <60ml/min, CTCAE grad ≥2 neuropati, CTCAE grad ≥2 høretab, NYHA III-IV hjerteinsufficiens. Praksis i Danmark er, at ved nedsat creatinin-clearance 50-60 ml/min, kan der benyttes "split course" Cisplatin, fordelt på 35mg/m² dag 1 og 2 i hver 3-uges cyklus. Dette princip er dog ikke undersøgt i prospektive undersøgelser (225, 226).

Cisplatin-egnede patienter:

Et prospektivt, randomiseret studie af 269 patienter med metastatisk urotelialt karcinom påviste forbedret progressionsfri overlevelse (10,0 vs. 4,3 måneder) såvel som samlet median overlevelse (12,5 vs. 8,2) ved anvendelse af Cisplatinbaseret kombinationskemoterapi (MVAC) frem for Cisplatin som enkeltstof (227) [1b]. Den objektive responsrate var samtidig væsentlig forøget (39% vs. 12%, p<0,0001).

Et senere randomiseret prospektivt studie har sammenlignet effekten af MVAC med kombinationen af Cisplatin og gemcitabin (GC) i en tilsvarende population på 405 patienter (228) [1b]. Der kunne i dette studie (og i en senere opdatering med længere follow-up(229)) ikke påvises forskelle i effektivitet på de to regimer målt på respons eller overlevelse, men en signifikant lavere forekomst af alvorlig toksicitet ved GC.

En Cochrane metaanalyse har analyseret alle foreliggende randomiserede studier af kombinationskemoterapi indeholdende gemcitabin til uroteliale karcinomer, og konkluderer i overensstemmelse med ovenstående, at GC kombinationen sammenlignet med MVAC er førstevalgs behandling på basis af lavere toksicitet (230) [1a]. Responsrater ved GC i nyere randomiserede studier, hvor GC var standard-armen, er angivet mellem 43,1%-48,7%. Generel overlevelse er angivet mellem 14,3-18,9 måneder (231, 232).

Et fase 3, randomiseret studie af Nivolumab i kombination med Cisplatin og Gemcitabin (Checkmate-901), har vist signifikant forlænget progressionsfri og generel overlevelse (se "Kemo-immunterapi").

Cisplatin-uegnede patienter:

Der foreligger ikke for Cisplatin-uegnede patienter randomiserede prospektive studier, som kvantiterer gevinsten ved kemoterapi overfor understøttende behandling ("best supportive care"). Der er lavet et enkelt prospektiv, randomiseret, multicenter undersøgelse inkluderende 238 patienter (233) [1b]. Studiet sammenligner to kombinationsregimer baseret på Carboplatin og kombineret med henholdsvis gemcitabin (Carbo/Gem) og metotrexate + vinblastin (M-CAVI). Inklusionskriterium var GFR mellem 30-60. Studiet påviste ingen signifikant forskel i effektivitet mellem de to regimer, men en lavere frekvens af alvorlige bivirkninger med Carbo/Gem.

Patienter uegnede til kombinationskemoterapi:

Effekten af immunterapi med PD-1 / PD-L1 rettede monoklonale antistoffer (pembrolizumab og atezolizumab) som første linje behandling til Cisplatin-uegnede patienter er dokumenteret i 2 ikke randomiserede fase II studier (234, 235).

Atezolizumab-studiet (IMvigor210) inkluderede 123 patienter og påviste en objektiv responsrate (RR) på 23%, hvoraf 9% var komplette (234) [2b]. Den mediane progressionsfrie overlevelse var 2,7 måneder og den mediane, samlede overlevelse (OS) var på 15,9 måneder. Den mediane varighed af respons var ikke nået på opgørelsestidspunktet, som var med en median follow-up på 17,2 måneder. Respons på behandlingen sås inden for alle grader af ekspression af biomarkøren PD-L1, men med flere respondere blandt patienter med højt biomarkør-udtryk.

Keynote-052 studiet undersøgte effekten af pembrolizumab på 374 patienter og fandt en RR på 24%, hvoraf 83% var "ongoing" på tidspunktet for opgørelsen med 5 måneders median follow-up (235) [2b]. Også i dette studie sås respons inden for alle grader af biomarkør-ekspression men med højere RR blandt patienter med tumorer med høj ekspression.

I begge studier sås behandlingsrespons ikke at afhænge af kliniske faktorer som alder eller nyrefunktion. Baseret på 2 første linje-studier af kemo-immunterapi (se dette afsnit nedenfor), hvor hhv. Pembrolizumab og Atezolizumab monoterapi indgik som standardarm, blev data vurderet ved de europæiske myndigheder (EMA) og effekten ved PD-L1 negative patienter blev vurderet inferiøre sammenlignet med kemoterapi og kemo-immunterapi (231, 232). Dermed er Pembrolizumab og Atezolizumab som monoterapi begrænset til brug ved PD-L1 positive patienter (hhv. CPS $\geq$ 10% og ICs $\geq$ 5%).

Kemo-immunterapi

Tre fase-3, randomiserede studier af immunterapi i kombination med standardkemoterapi er publicerede (231, 232, 236).

EV-302 randomiserede standard platin-baseret (Cisplatin eller Carboplatin) kombinationskemoterapi vs. Enfortumab Vedotin (EV) i kombination med Pembrolizumab ") (222). EV tilhører en nyere stofgruppe af såkaldt antibody-drug conjugates (ADC), hvor et targetet antistof via en linker bindes til et kemoterapeutikum, som frigives ved optagelse i kræftcellen.

886 patienter blev randomiseret 1:1 og median opfølgningstid i publiceret studie var 17,2 mdr.

EV blev givet dag 1 og dag 8 i 3-ugers schedule og pembrolizumab hver 3. uge. Pembrolizumab kunne gives i maksimalt 2 år, hvor EV gives til progression eller intolerabel toksicitet.

I den eksperimentielle arm påvistes væsentlig og signifikant forlænget progressionsfri overlevelse (median 12,5 mdr. vs. 6,3 mdr.; HR 0.45; P<0.001) samt generel overlevelse (median 31,5 mdr. vs. 16,1 mdr.; HR 0.47; P<0.001).

Toksicitetsprofilen er overordnet set bedre end ved standardkemoterapi, men der er dog forøget risiko for bl.a. neuropati, hudbivirkninger og udvikling af diabetes. IMVIGOR-130 undersøgte Atezolizumab i kombination med platin-baseret (Carboplatin eller Cisplatin) kemoterapi versus monoterapi Atezolizumab eller standard platin-baseret kemoterapi. 1213 patienter blev randomiseret 1:1:1. Median PFS var 8,2 måneder i den eksperimentielle arm versus 6,3 måneder for standard kemoterapi ($P=0,007$). Tilsvarende var median overlevelse 16,0 måneder versus 13,4 måneder ($P=0,027$). Grundet hierarkiske analysemetode, var der dog ikke tale om en statistisk signifikant forlænget overlevelse.

KEYNOTE 361 undersøgte Pembrolizumab i kombination med platin-baseret (Carboplatin eller Cisplatin) kemoterapi versus monoterapi Pembrolizumab eller standard platin-baseret kemoterapi. 1010 patienter blev randomiseret 1:1:1. Median PFS var 8,3 måneder i den eksperimentielle arm versus 7,1 måneder for standard kemoterapi ($P=0,0033$). Tilsvarende var median overlevelse 17,0 måneder versus 14,3 måneder ($P=0,04$). Ligeledes grundet hierarkiske analysemetode, blev der ikke påvist hverken en statistisk signifikant forlænget PFS eller samlet overlevelse.

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

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

Vedligeholdelsesbehandling efter platin-baseret kemoterapi

Der foreligger et enkelt studie, Javelin Bladder 100 (JB100) (237, 238) [1b], hvor effekten af vedligeholdelsesbehandling med immunterapi efter platinbaseret kombinationskemoterapi i form af PD-L1 hæmmeren Avelumab er undersøgt.

JB100 var et randomiseret, ublindt fase 3 studie, der inkluderede 700 patienter i PS 0-1 med inoperabel lokalavanceret eller metastatisk urothelial kræft (ca. 70% blære, 30% øvre urinveje). Inklusionskriterium var at patienterne som minimum opnåede stabil sygdom (SD) og ikke var progredieret efter behandling med op til 4-6 serier første linje platinholdig kombinationskemoterapi (Cisplatin eller Carboplatin).

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

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

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

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

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

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

Anden linje behandling

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

Effekten af PD-1 / PD-L1 rettet immunterapi som anden linje behandling er undersøgt i en randomiseret fase III undersøgelse samt flere single-arm fase II undersøgelser. Det er dog kun Pembrolizumab, Nivolumab og Atezolizumab der er godkendt til anden linje behandling i Danmark, i det Durvalumab ikke har været igennem en godkendelsesproces (239-243) [1b].

Overlevelsesegevinsten ved behandling med pembrolizumab efter svigt af Cisplatinbaseret behandling i forhold til kemoterapi (Vinflunin, paclitaxel eller docetaxel) er undersøgt på 542 patienter og var på 3 måneder (10,3 måneder vs. 7,4 måneder, $p < 0,002$) (239). Gevinsten var ikke afhængig af bio-markør ekspressionen. Studiet viste samtidig en betydelig lavere forekomst af alvorlige bivirkninger (CTCAE grad 3-5) ved immunterapien end ved kemoterapien (15% vs. 49%).

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

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

Atezolizumab er undersøgt på 315 patienter og gav en RR på 15% i hele patientgruppen, også i denne undersøgelse med positiv sammenhæng mellem PD-L1 udtryk og sandsynlighed for effekt (26% vs. 18% ved højt eller lavt/fraværende udtryk) (240). Med en median observationstid på 11,7 måneder fandtes 84% af responserne fortsat at være tilstedeværende.

Durvalumab viste i undersøgelsen på 191 patienter en RR på 17,8% med 27%, 19% og 5% RR hos patienter med højt, intermediært og lavt/fraværende PD-L1 udtryk i tumorvævet (241).

Vinflunin som anden linje-behandling af uroteliale carcinomer er undersøgt i en randomiseret (2:1) undersøgelse overfor understøttende behandling ("best supportive care" (BSC)) (244) [1b]. Undersøgelsen inkluderede 370 patienter. Analyseres resultatet af alle inkluderede patienter i studiet ("intention to treat" – populationen) viste undersøgelsen en ikke statistisk signifikant overlevelsesegevinst (6,9 måneder vs. 4,6 måneder, $p = 0,287$). Indskrænkes analysen derimod til at inkludere udelukkende de 357 patienter som faktisk opfyldte inklusionskriterierne, findes derimod en signifikant overlevelsesegevinst (6,9 vs. 4,3 måneder, $p = 0,040$). Resultatet af undersøgelsen er derfor kontroversielt, men har før til myndighedsgodkendelse af behandlingen og rutinemæssig anvendelse i en række europæiske lande. Responsrate (RR) og progressionsfri overlevelse (PFS) var dog signifikant bedre i Vinflunin-armen uanset valg af analysepopulation.

Tredje linje behandling

EV-301, et fase-3, randomiseret studie af Enfortumab Vedotin vs. standard kemoterapi (i Europa: Vinflunin) har undersøgt værdien af tredje linje behandling efter tidligere platin-baseret kemoterapi og immunterapi (245). Der blev i studiet påvist signifikant forlænget samlet overlevelse og PFS.

Opdaterede data med median opfølgningstid ca. 24 måneder (246) påviser konsistente resultater med forlænget samlet overlevelse i forhold til standard kemoterapi (12,91 vs 8,94 måneder; $P=0,00015$) og forlænget PFS (5,55 vs 3,71 måneder; $P= < 0.00001$).

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

Det bemærkes at effekten af Vinflunin ikke er undersøgt selvstændigt efter tidligere platin-baseret kemoterapi og immunterapi. Der foreligger dog indirekte data fra EV-301, hvor der angives inferior PFS og overordnet responsrate af Vinflunin sammenholdt med Enfortumab Vedotin (245) (supplementary).

Patientværdier og –præferencer

Behandling af såvel lokaliseret som dissemineret blærecancer er dokumenteret at have en signifikant indflydelse på patienternes livskvalitet (247). Der foreligger derimod ikke systematisk indsamlede data eller interventionsstudier som afklarer forskelle i udkomme målt på livskvalitet afhængigt af behandlingsvalg eller patientpræferencer angående disse.

Rationale

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

Første linje behandling

Som det fremgår af ovenstående litteraturgennemgang, er kombinationskemoterapi indeholdende Cisplatin hjørnestenen i behandling af uroteliale karcinomer. Behandling med stoffet er imidlertid forbundet med en række bivirkninger som betyder, at kun patienter med tilstrækkelig god nyrefunktion, almentilstand og biologisk alder og uden en række comorbiditeter (alvorlig hjertesygdom, neuropatier, hørenedsættelse) er kandidater til behandlingen. Der skelnes således mellem Cisplatin-egne og Cisplatin-uegne patienter. Cisplatin-uegne patienter udgør ca. 60% af patienterne (248).

Behandlingsstrategi ved første linje behandling

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

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

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

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

Responsrater for første linje behandling med platin-baseret kombinationskemoterapi (Cisplatin eller Carboplatin) i nyere studier er væsentlig højere sammenlignet med responsrater for monoterapi immunterapi, herunder også komparator arme i kemo-immunterapi studier. Vedligeholdelsesbehandling med Avelumab har

påvist en betydelig overlevelsesgevinst ved patienter med stabil sygdom eller regression efter afsluttet kombinationskemoterapi. Samlet set anbefales en behandlingsstrategi med først kombinationskemoterapi og efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med Avelumab.

Cisplatin-egnede patienter:

Kombinationsbehandling med gemcitabin + Cisplatin (GC) har vist sig at være ligeværdigt med andre Cisplatinbaserede kombinationsbehandlinger (MVAC) hvad angår effekt, men med langt færre bivirkninger og er derfor nu standardbehandling til Cisplatin-egnede patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom (228-230).

Ved anvendelse af kemoterapi i form af GC vil ca. 50% af patienterne respondere, og ca. 15% vil opnå billeddiagnostisk komplet tumorsvind. For alle, der behandles med kemoterapi, er der en samlet median overlevelse på 13-14 måneder (249). De vigtigste prognostiske faktorer for overlevelsesgevinst er god performance status og fravær af viscerale metastaser (250-252). En række genetiske og immunhistokemiske markører har yderligere vist at have prædiktiv og prognostisk betydning ved avanceret blærecancer, men har endnu ikke vist sig at være klinisk anvendelige. Patienter i god performance status (0-1) uden tegn på viscerale metastaser har en 5-års overlevelse efter kemoterapi på ca. 15 – 20% (229, 251).

Cisplatin-uegnede patienter:

Der findes ikke nogen valideret standardkemoterapi til disse patienter. Forskellige ikke-nyretoksiske stoffer har vist effekt i fase II undersøgelser. I Danmark har man tidligere på baggrund af et fase 3 studie (233) valgt at anvende behandling med Carboplatin + gemcitabin (Carbo/Gem), der har vist effekt (RR 25-45%) og en acceptabel bivirkningsprofil. Kriterierne for behandling med Carbo/Gem er GFR >30 ml/min. Ved lokal-avanceret sygdom alene kan Carbo/Gem anvendes med håb om downstaging til operabel sygdom.

Carboplatin/gemcitabin viser isoleret set lavere responsrater og kortere overlevelse sammenlignet med Cisplatin-behandling ved egnede patienter, men data fra JB100 studiet med vedligeholdelsesbehandling viser at effekten af vedligeholdelsesbehandling er uafhængig af Cisplatin eller Carboplatin i første linje.

De to fase II forsøg med immunterapi (immun check-point inhibitorer, PD-1 eller PD-L1 antistoffer) hos patienter, viser responsrater 23-24% og sammenlignet med kemoterapi færre bivirkninger (234, 235). Dog kan immunterapi-relaterede bivirkninger i nogle tilfælde være langvarige, alvorlige og kræve immundæmpende behandling i længere tid.

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

Vedligeholdelsesbehandling efter platin-baseret kemoterapi

Patienter uden progression (stabil sygdom, partielt respons eller komplet respons) efter afsluttet første linje kemoterapi kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med Avelumab, såfremt der ikke er kontraindikationer for

immunterapi. Dette baseret på forlænget OS og PFS i fase 3 JB 100 studiet (237). Til denne patientgruppe anbefaler Medicinrådet Avelumab uafhængigt af PD-L1 status.

Kemo-immunterapi

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

Anden linje behandling

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

Et randomiseret fase III forsøg har vist bedre effekt målt på overlevelse (OS) og færre bivirkninger ved behandling med immunterapi frem for kemoterapi (pembrolizumab) hos patienter, som progredierer efter første linje platinholdig kemoterapi (239). Resultaterne underbygges af andre fase II studier med PD-1/PD-L1 antistoffer som, sammenlignet med historiske kontroller, viser højere responsrater og længere progressionsfri overlevelse med immunterapi uanset biomarkør receptorstatus (240-243).

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

Patienter, der ikke er egnet til immunterapi kan tilbydes Vinflunin som anden linje behandling (244).

Tredje linje behandling

Såfremt der foreligger protokolleret behandlingstilbud, bør dette overvejes.

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

Patienter som ikke tidligere har modtaget immunterapi og er egnede til immunterapi, kan tilbydes dette. Der findes på nuværende tidspunkt ingen valideret standardbehandling til patienter, der progredierer efter immunterapi. Behandling Vinflunin kan overvejes hos patienter der opfylder kriterierne (244). Der er ikke indikation for reinduktion med immunterapi eller skift til anden PD-1 eller PD-L1 hæmmer.

Bemærkninger og overvejelser

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

Småcellet blærecancer

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

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ingen randomiserede kliniske undersøgelser, som kan danne basis for rekommandationer for behandlingen af småcellet blærecancer. Der er i nyere tid publiceret 3 små retrospektive opgørelser af enkeltcentres erfaringer (253-255) [4]. Studierne har inkluderet henholdsvis 25, 88 og 66 patienter og har medtaget både patienter med lokaliseret sygdom og patienter med primært dissemineret kræftsygdom. De konkluderer samstemmende at den mediane overlevelse for patienter uden tegn på metastaser på diagnosetidspunktet ligger i størrelsesordenen 12 – 26 måneder, at der er tale om en aggressiv, men også kemofølsom sygdom og at prognosen på lang sigt er dårlig.

Værdien af immunterapi ved småcellet blærekraft er ikke undersøgt i større studier, der foreligger dog enkelte case-reports (256). Behandlingen af småcellet blærekraft er hovedsageligt baseret på ekstrapolation af data fra behandling af andre typer af småcellet kræft, herunder udbredt småcellet lungekræft (SCLC). Immunterapi monoterapi har ikke vist signifikant forlænget overlevelse i denne population (257).

Patientværdier og –præferencer

Intet relevant at tilføje.

Rationale

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

På baggrund af ovenstående samt de retrospektive opgørelser (253-255) anbefales at patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom behandles med etoposid + Carboplatin/Cisplatin hver 3. uge, i alt 6 serier. Ved behandlingseffekt kan overvejes konsoliderende cystektomi eller strålebehandling. Ved progression < 3 måneder efter første linje behandling kan anden linje behandling med topotecan eventuelt tilbydes. Ved progression eller recidiv > 3 måneder tilbydes reinduktion med etoposid + platin. Behandling med immunterapi anbefales ikke.

Bemærkninger og overvejelser

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

Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling

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

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

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

89. Patienter med oligometastatisk sygdom efter systemisk onkologisk behandling kan diskuteres på national MDT (D)

Litteratur og evidensgennemgang

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

Patientværdier og –præferencer

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

Rationale

Da der ikke er publiceret studier som dokumenterer værdien og effekten af opfølgning efter systemisk onkologisk behandling, baserer anbefalingerne sig på den præmis, at kun patienter, hos hvem konstatering af

recidiv/progression vil medføre et umiddelbart systemisk onkologisk behandlingstilbud, skal opfølges systematisk i hospitalsregi. Øvrige patienter følges i almen praksis og/eller i palliativt regi og kan genhenvises ved behov for eksempelvis palliativ strålebehandling. Patienter som afsluttes fra onkologisk regi på grund af nedsat almentilstand (PS >2) og som efterfølgende bedres alment i en sådan grad (PS < 2) at fornyet behandling kan overvejes, kan ligeledes genhenvises til fornyet vurdering.

Bemærkninger og overvejelser

Erfaringerne med targeterede systemiske behandlinger og herunder specielt immunmodulerende behandlinger er fortsat sparsomme, og det må forventes at stigende erfaringsgrundlag baseret på igangværende studier kan ændre på indikationer for opfølgning efter systemisk onkologisk behandling over de kommende år. Samtidig kan den teknologiske udvikling indenfor serologiske tumormarkører ventes at påvirke behovet for kliniske og billeddiagnostiske undersøgelser i opfølgningsforløbet (258).

Palliativ strålebehandling

90. Anbefaling 1 (A, B, C eller D) Kan tilbydes ved: (D)

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

Litteratur og evidensgennemgang

Den bedste nyere evidens for palliativ strålebehandling af blærekræft, kommer fra et studie fra 2000 hvor man randomiserede mellem to hypofraktionerede regimer (259) [1b]. Formålet var at sammenligne effektiviteten og toksiciteten af to hypofraktionerede strålebehandlings-protokoller (35 Gy i 10 fraktioner og 21 Gy i 3 fraktioner). Dette med henblik på lindring af blæresymptomer hos patienter som ikke var kandidater til kurativt intenderet behandling enten pga sygdomsstadie eller komorbiditet.

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

Studiet er det største af sin slags, der undersøger pallierende strålebehandling af blærekræft. Der konkluderes at 21 Gy i 3 fraktioner ser ud til at være lige så effektiv som 35 Gy i 10 fraktioner, men at konklusioner om forskelle i overlevelse, symptomatisk forbedring og toksicitet ikke med sikkerhed kan drages ud fra studiets resultater. Effekten af palliativ strålebehandling er genfundet i flere retrospektive opgørelser (260).

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

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

Halvdelen vil opleve symptomlindring ved afslutningen af behandlingen og 70% efter 3 måneder. Dette er mest udtalt mht reduktion af hæmaturi(259).

En tredjedel af patienterne vil opleve urogenital eller gastrointestinal forværring umiddelbart efter endt behandling som dog aftager efter 3 måneder og med lav risiko for grad 2-3 bivirkninger(259). Pallierende strålebehandling, efter ovenstående regime, anbefales på trods af dette, da det vurderes at gevinsten i forhold til lokal kontrol og smertelindring overstiger risikoen for bivirkninger og disses alvorlighed.

Der foreligger et enkelt randomiseret, klinisk kontrolleret forsøg som baggrund for af denne anbefaling(259). Studiet finder dog ikke signifikant forskel på hypofraktioneret og mere normofraktioneret strålebehandling. Ud fra patientpræference og vurdering af patientens forventede restlevetid, kan palliativ strålebehandling således tilbydes som hypofraktioneret eller mere normofraktioneret regime.

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

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

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

4. Referencer

1. DaBlaCaData. https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablacadata_-_aarsrapport_2017_v2_endelig.pdf 2017 [
2. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term survival of patients with bladder tumours: the significance of risk factors. *British Journal of Urology*. 1998;82(5):667-72.
3. Kurth KH, Denis L, Bouffoux 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Hermann GG, Steven K, Horn T. Blaere-cancer-registeret. *Klinisk Studierapport*. Kobenhavns Universitet. Panum Institutet.; 1997.
9. 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.
10. Bjerregaard BK, 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.
11. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
12. 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. *The Journal of urology*. 2009;182(5):2195-203.
13. Bryan RT, Wallace DM. 'Superficial' bladder cancer - time to uncouple pT1 tumours from pTa tumours. *BJU international*. 2002;90(9):846-52.
14. 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.
15. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU international*. 2006;97(6):1194-8.
16. 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.
17. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJUInt*. 2008;102(9 Pt B):1242-6.

18. Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. *BJU international*. 2004;93(1):60-3.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Medicineraadet. Medicinrådets vurderingsrapport, Avelumab <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/avelumab-bavencio-urotelialt-carcinom2021> [updated June 23 2021; cited 2024 may 5.]. Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/avelumab-bavencio-urotelialt-carcinom>.
24. 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.
25. 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.
26. Malmstrom PU. Time to abandon testing for microscopic haematuria in adults? *BMJ (Clinical Research Ed)*. 2003;326(7393):813-5.
27. Ordell Sundelin M, Jensen JB. Asymptomatic microscopic hematuria as a predictor of neoplasia in the urinary tract. *Scand J Urol*. 2017;51(5):373-5.
28. Tan WS, Feber A, Sarpong R, Khetrapal 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.
29. 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.
30. Flyger HL, Bjerrum PJ, West-Nielsen E, Bodker AW, Meyhoff HH. [Usefulness of urine dipsticks in the diagnosis of microscopic hematuria]. *Ugeskrift for Læger*. 1996;158(47):6759-62.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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. *Urologic oncology*. 2016;34(10):437-51.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Mertens LS, Mir MC, Scott AM, Lee ST, Fioole-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.
46. Kollberg P, Almquist H, Blackberg M, Cronberg C, Garpered S, Gudjonsson S, et al. [(18)F]Fluorodeoxyglucose - positron emission tomography/computed tomography improves staging in patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer scheduled for radical cystectomy. *Scand J Urol*. 2015;49(4):296-301.
47. Mertens LS, Fioole-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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.

52. 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).
53. 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.
54. 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.
55. Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiologic clinics of North America*. 2007;45(1):183-205.
56. Blake MA, Kalra MK. Imaging of urinary tract tumors. *Cancer Treatment and Research*. 2008;143:299-317.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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 international*. 2019;123(4):646-50.
62. 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.
63. 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 international*. 2012;109(11):1666-73.
64. Sountoulides P, Pyrgidis N, Brookman-May S, Mykoniatis I, Karasavvidis T, Hatzichristou D. Does Ureteral Stenting Increase the Risk of Metachronous Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients with Bladder Tumors? A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of urology*. 2021;205(4):956-66.
65. 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. *Therapeutic advances in urology*. 2015;7(6):339-50.
66. 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.
67. 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.

68. 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.
69. 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. *BJUInt*. 2011;108(8 Pt 2):E297-E303.
70. Heer R, Lewis R, Vadiveloo T, Yu G, Mariappan P, Cresswell J, et al. A Randomized Trial of PHOTodynamic Surgery in Non-muscle-Invasive Bladder Cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(10):EVIDo2200092.
71. 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.
72. 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.
73. 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 journal of urology*. 2011;29(4):503-9.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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. *Scand J Urol*. 2017;51(2):120-3.
80. 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. *Urologic oncology*. 2018;36(9):400.e7-e14.
81. 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. *European Urology*. 2002;41(5):523-31.
82. 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.

83. Bouffoux 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=Mitomyc&button=S%C3%B8g>.
88. James D, Brierley MKGCW. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition 2016.
89. 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.
90. 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 Urology and the Urology Working Group. Virchows Arch. 2004;445(2):103-10.
91. 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 international. 2016;117(3):463-8.
92. Tollefson MK, Blute ML, Farmer SA, Frank I. Significance of distal ureteral margin at radical cystectomy for urothelial carcinoma. The Journal of urology. 2010;183(1):81-6.
93. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urologic oncology. 2015;33(2):66.e25-31.
94. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Mod Pathol. 2009;22 Suppl 2:S53-9.
95. Keller AK, Jensen JB. Voided urine versus bladder washing cytology for detection of urothelial carcinoma: which is better? Scand J Urol. 2017;51(4):290-2.
96. 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.
97. 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. The Journal of urology. 2000;164(5):1768-75.
98. 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.
99. Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K, Mills R. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? Ann R Coll Surg Engl. 2008;90(2):153-5.

100. Rosenthal DL. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Springer, Switzerland: Springer, Switzerland; 2016.
101. Cowan ML, Rosenthal DL, Vandenbussche CJ. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathology*. 2017;125(6):427-34.
102. Meilleroux J, Daniel G, Aziza J, d'Aure DM, Quintyn-Ranty ML, Basset CM, et al. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(6):430-6.
103. 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.
104. Lebre 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. *European Urology*. 1998;33(2):170-4.
105. Schoenberg MP, Carter HB, Epstein JI. Ureteral frozen section analysis during cystectomy: a reassessment. *The Journal of urology*. 1996;155(4):1218-20.
106. 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.
107. 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.
108. Sobin LH, Wittekind C. Classification of Malignant Tumors, 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
109. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE. Bladder biopsy interpretation. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. 67-74 p.
110. Hermann GG. BCR BLAERE-CANCER-REGISTRET. 1997.
111. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *The Journal of urology*. 2005;173(4):1108-11.
112. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004;63(4):682-6; discussion 6-7.
113. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, Jiang L, Yang K, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(5):Cd006885.
114. Colombo R, Rocchini L, Suardi N, Benigni F, Colciago G, Bettiga A, et al. Neoadjuvant short-term intensive intravesical mitomycin C regimen compared with weekly schedule for low-grade recurrent non-muscle-invasive bladder cancer: preliminary results of a randomised phase 2 study. *Eur Urol*. 2012;62(5):797-802.
115. Mostafid AH, Porta N, Cresswell J, Griffiths TRL, Kelly JD, Penegar SR, et al. CALIBER: a phase II randomized feasibility trial of chemoablation with mitomycin-C vs surgical management in low-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU international*. 2020;125(6):817-26.
116. Lindgren MS, Bue P, Azawi N, Blichert-Refsgaard L, Sundelin MO, Dyrskjøl L, et al. The DaBlaCa-13 Study: Short-term, Intensive Chemoresection Versus Standard Adjuvant Intravesical Instillations in Non-muscle-invasive Bladder Cancer-A Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*. 2020;78(6):856-62.

117. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018;73(6):925-33.
118. Chen S, Zhang N, Shao J, Wang X. Maintenance versus non-maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation for non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Surg*. 2018;52:248-57.
119. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012;62(2):290-302.
120. Matsumoto K, Kikuchi E, Horiguchi Y, Tanaka N, Miyajima A, Nakagawa K, et al. Late recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancers after 5-year tumor-free periods. *Urology*. 2010;75(6):1385-90.
121. Hirata Y, Higuchi M, Osawa T, Hinotsu S, Harabayashi T, Mochizuki T, et al. Late recurrence in patients with non-muscle-invasive bladder cancer after 5-year cancer-free periods. *Int J Urol*. 2022;29(10):1140-6.
122. Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol*. 2012;61(3):503-7.
123. Dreyer T, Ernst A, Jensen JB. Optimal intervals for follow-up cystoscopy in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review regarding oncological safety. *Scand J Urol*. 2022;56(1):39-46.
124. Olsen LH, Genster HG. Prolonging follow-up intervals for non-invasive bladder tumors: a randomized controlled trial. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1995;172:33-6.
125. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BW, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *The Journal of urology*. 2010;183(1):76-80.
126. Gulddammer CS, Vásquez JL, Kristensen VM, Norus T, Nadler N, Jensen JB, et al. Cystoscopy Accuracy in Detecting Bladder Tumors: A Prospective Video-Confirmed Study. *Cancers (Basel)*. 2023;16(1).
127. Ng K, Stenzl A, Sharma A, Vasdev N. Urinary biomarkers in bladder cancer: A review of the current landscape and future directions. *Urologic oncology*. 2021;39(1):41-51.
128. Azawi N, Vásquez JL, Dreyer T, Gulddammer CS, Saber Al-Juboori RM, Nielsen AM, et al. Surveillance of Low-Grade Non-Muscle Invasive Bladder Tumors Using Uromonitor: SOLUTION Trial. *Cancers (Basel)*. 2023;15(8).
129. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2021;79(4):480-8.
130. Slater SE, Patel P, Viney R, Foster M, Porfiri E, James ND, et al. The effects and effectiveness of electromotive drug administration and chemohyperthermia for treating non-muscle invasive bladder cancer. *AnnRColSurgEngl*. 2014;96(6):415-9.
131. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(1):43-51.
132. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de CO, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *EurUrol*. 2016;69(6):1046-52.
133. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van AG, et al. Side Effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the Treatment of Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Bladder: Results of the EORTC Genito-Urinary Cancers Group Randomised Phase 3 Study

- Comparing One-third Dose with Full Dose and 1 Year with 3 Years of Maintenance BCG. *EurUrol*. 2014;65(1):69-76.
134. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van AG, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *EurUrol*. 2013;63(3):462-72.
 135. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*. 2017;71(3):447-61.
 136. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int*. 2008;81(3):247-51.
 137. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009;56(2):247-56.
 138. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):90-107.
 139. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urologic oncology*. 2009;27(2):155-9.
 140. Swietek N, Waldert M, Rom M, Schatzl G, Wiener HG, Susani M, et al. The value of transurethral bladder biopsy after intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a retrospective, single center study and cumulative analysis of the literature. *The Journal of urology*. 2012;188(3):748-53.
 141. Ozbey I, Aksoy Y, Polat O, Bicgi O, Demirel A. Squamous metaplasia of the bladder: findings in 14 patients and review of the literature. *International urology and nephrology*. 1999;31(4):457-61.
 142. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, Loftus B, Butler MR. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *European Urology*. 2002;42(5):469-74.
 143. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R, et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2002;440(1):3-11.
 144. Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2006;30(7):883-91.
 145. Zieger K, Jensen KM. Long-term risk of progression of carcinoma in situ of the bladder and impact of bacille Calmette-Guerin immunotherapy on the outcome. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2011;45(6):411-8.
 146. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, Jonges TN, van Swol CF, Bosch JL. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*. 2010;57(4):655-60.
 147. Stein JP, Penson DF. Invasive T1 bladder cancer: indications and rationale for radical cystectomy. *BJU international*. 2008;102(3):270-5.
 148. 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.
 149. 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 journal of urology*. 2018;36(11):1775-81.

150. 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. *The Journal of urology*. 2007;177(4):1283-6; discussion 6.
151. 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.
152. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *NEnglJMed*. 2012;366(16):1477-88.
153. 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.
154. 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). *Oncologist*. 2019;24(12):e1341-e50.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. Quilty PM, Duncan W. Treatment of superficial (T1) tumours of the bladder by radical radiotherapy. *BrJUrol*. 1986;58(2):147-52.
162. 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.
163. 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.
164. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *JClinOncol*. 2011;29(16):2171-7.
165. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005;48(2):202-5; discussion 5-6.
166. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*. 2016;21(6):708-15.
167. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative

- Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(18):2013-22.
168. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):255-64.
 169. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*. 2021;79(2):214-21.
 170. Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, Lander R, Löppenberg B, Chun FK, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*. 2017;123(22):4346-55.
 171. Chakiryan NH, Jiang DD, Gillis KA, Green E, Hajiran A, Hugar L, et al. Pathological Downstaging and Survival Outcomes Associated with Neoadjuvant Chemotherapy for Variant Histology Muscle Invasive Bladder Cancer. *The Journal of urology*. 2021;206(4):924-32.
 172. Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, Mehrazin R, Diefenbach M, Mohamed N, et al. Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(22):2627-35.
 173. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102-14.
 174. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, et al. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *J Clin Oncol*. 2024;Jco2400340.
 175. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):76-86.
 176. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Research*. 18(3B):1931-4.
 177. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2003;42(5-6):567-81.
 178. Church DN, Bahl A. Clinical review - small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(8):588-93.
 179. Roberts JT, Fossa SD, Richards B, Kaye SB, White EF, Robinson MC, et al. Results of Medical Research Council phase II study of low dose cisplatin and methotrexate in the primary treatment of locally advanced (T3 and T4) transitional cell carcinoma of the bladder. *British Journal of Urology*. 1991;68(2):162-8.
 180. Martinez-Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *The Journal of urology*. 1995;153(3 Pt 2):964-73.
 181. Leissner J, Hohenfellner R, Thoroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU international*. 2000;85(7):817-23.
 182. Jensen JB. Lymph node dissection in bladder cancer. Impact on staging and prognosis. *Dan Med J*. 2012;59(12):B4559.

183. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rubben H, Albers P, Wolff JM, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol*. 2019;75(4):604-11.
184. von Landenberg N, Speed JM, Cole AP, Seisen T, Lipsitz SR, Gild P, et al. Impact of adequate pelvic lymph node dissection on overall survival after radical cystectomy: A stratified analysis by clinical stage and receipt of neoadjuvant chemotherapy. *Urologic oncology*. 2018;36(2):78.e13-78.e19.
185. Cattaneo F, Motterle G, Zattoni F, Morlacco A, Dal Moro F. The Role of Lymph Node Dissection in the Treatment of Bladder Cancer. *Frontiers in surgery*. 2018;5:62.
186. Lerner SP, Tangen C, Svatek RS, Daneshmand S, Pohar KS, Skinner E, et al. Standard or Extended Lymphadenectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(13):1206-16.
187. Catto JWF, Khetrapal P, Ricciardi F, Ambler G, Williams NR, Al-Hammouri T, et al. Effect of Robot-Assisted Radical Cystectomy With Intracorporeal Urinary Diversion vs Open Radical Cystectomy on 90-Day Morbidity and Mortality Among Patients With Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(21):2092-103.
188. Mylonas KS, P OM, Ziogas IA, El-Kabab L, Nasioudis D. Malignant urachal neoplasms: A population-based study and systematic review of literature. *Urologic oncology*. 2017;35(1):33.e11-33.e19.
189. Voskuilen CS, Seiler R, Rink M, Poyet C, Noon AP, Roghmann F, et al. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes. *European urology focus*. 2018.
190. Hernandez V, Espinos EL, Dunn J, MacLennan S, Lam T, Yuan Y, et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urologic oncology*. 2017;35(9):539.e17-e29.
191. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, MacLennan S, Lam TBL, Yuan Y, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU international*. 2017;120(1):12-24.
192. Patel SH, Wang S, Metcalf MR, Gupta N, Gabrielson A, Lee E, et al. Safety and Efficacy of Reproductive Organ-Sparing Radical Cystectomy in Women With Variant Histology and Advanced Stage. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(1):60-8.
193. Djaladat H, Bruins HM, Miranda G, Cai J, Skinner EC, Daneshmand S. Reproductive Organ Involvement in Female Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer. *The Journal of urology*. 2012;188(6):2134-8.
194. Ali AS, Hayes MC, Birch B, Dudderidge T, Somani BK. Health related quality of life (HRQoL) after cystectomy: comparison between orthotopic neobladder and ileal conduit diversion. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(3):295-9.
195. Mansson A, Mansson W. When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary diversion. *World journal of urology*. 1999;17(4):211-8.
196. Domínguez García A, Muñoz Rodríguez J, Prats López J, Almirall Daly J, Centeno Álvarez C, de Verdonces Roman L, et al. Metabolic acidosis after ileal urinary diversion and radical cystectomy. Do we know as much as we think we do? A systematic review. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2023;47(4):195-210.
197. Chiang HA, Cheng PJ, Speed JM, Steinberg J, Najjar PA, Steele GS, et al. Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. *European urology focus*. 2020;6(1):74-80.

198. Rich JM, Elkun Y, Geduldig J, Lavallee E, Mehrazin R, Attalla K, et al. Outcomes from a prospectively implemented protocol using apixaban after robot-assisted radical cystectomy. *BJU international*. 2023;132(4):390-6.
199. Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Ziegelmüller B, Casuscelli J, et al. Midterm Health-related Quality of Life After Radical Cystectomy: A Propensity Score-matched Analysis. *European urology focus*. 2019.
200. Narang SK, Alam NN, Campain NJ, Pathak S, McGrath JS, Daniels IR, et al. Parastomal hernia following cystectomy and ileal conduit urinary diversion: a systematic review. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery*. 2017;21(2):163-75.
201. Boorjian SA, Tollefson MK, Chevillet JC, Costello BA, Thapa P, Frank I. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1796-802.
202. Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, Nguyen DP, Meissner C, Studer UE. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol*. 2010;58(4):486-94.
203. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC, Jr., Gust K, Hautmann RE. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *The Journal of urology*. 2009;181(4):1587-93; discussion 93.
204. Strobe SA, Chang SH, Chen L, Sandhu G, Piccirillo JF, Schootman M. Survival impact of followup care after radical cystectomy for bladder cancer. *The Journal of urology*. 2013;190(5):1698-703.
205. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(3):666-75.
206. Bakke A, Jensen KM, Jonsson O, Jónsson E, Månsson W, Paananen I, et al. The rationale behind recommendations for follow-up after urinary diversion: An evidence-based approach. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2007;41(4):261-9.
207. Cooke PW, Dunn JA, Latief T, Bathers S, James ND, Wallace DM. Long-term risk of salvage cystectomy after radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2000;38(3):279-86.
208. Søndergaard J, Holmberg M, Jakobsen AR, Agerbæk M, Muren LP, Høyer M. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol*. 2014;53(10):1321-8.
209. Zhong J, Switchenko J, Jegadeesh NK, Cassidy RJ, Gillespie TW, Master V, et al. Comparison of Outcomes in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Treated With Radical Cystectomy Versus Bladder Preservation. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(1):36-41.
210. Buchser D, Zapatero A, Rogado J, Talaya M, Martin de Vidales C, Arellano R, et al. Long-term Outcomes and Patterns of Failure Following Trimodality Treatment With Bladder Preservation for Invasive Bladder Cancer. *Urology*. 2019;124:183-90.
211. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, Lajkosz K, Kuk C, Miranda G, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol*. 2023;24(6):669-81.
212. Sheybaee Moghaddam F, Dwabe S, Mar N, Safdari L, Sabharwal N, Goldberg H, et al. The Role of Maximal TURBT in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Balancing Benefits in Bladder Preservation and Beyond. *Cancers (Basel)*. 2024;16(19).
213. Avolio PP, Kool R, Shayegan B, Marcq G, Black PC, Breau RH, et al. Effect of Complete Transurethral Resection on Oncologic Outcomes After Radiation Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024.
214. Rostom AY, Tahir S, Gershuny AR, Kandil A, Folkes A, White WF. Once weekly irradiation for carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35(2):289-92.

215. Scholten AN, Leer JW, Collins CD, Wondergem J, Hermans J, Timothy A. Hypofractionated radiotherapy for invasive bladder cancer. *Radiother Oncol*. 1997;43(2):163-9.
216. McLaren DB, Morrey D, Mason MD. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother Oncol*. 1997;43(2):171-4.
217. Jose CC, Price A, Norman A, Jay G, Huddart R, Dearnaley DP, et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1999;11(5):330-3.
218. Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S, McNair H, Warren-Oseni K, Jones K, et al. Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(1):115-22.
219. Erratum to: Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S, et al. Clinical outcomes of image guided adaptive hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer in patients unsuitable for radical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:115-122. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(2):532-3.
220. Bamias A, Tzannis K, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, Kumar Pal S, et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Ann Oncol*. 2018;29(2):361-9.
221. Black PC, Dinney CP, Brown GA, Kassouf W, Siefker-Radtke AO, Munsell MF, et al. The role of radical cystectomy in patients with clinical T4b bladder cancer. *Urologic oncology*. 2011;29(2):157-61.
222. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(10):875-88.
223. de Wit R. Overview of bladder cancer trials in the European Organization for Research and Treatment. *Cancer*. 2003;97(8 Suppl):2120-6.
224. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):211-4.
225. Hussain SA, Palmer DH, Lloyd B, Collins SI, Barton D, Ansari J, et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*. 2012;3(4):855-9.
226. Hussain SA, Stocken DD, Riley P, Palmer DH, Peake DR, Geh JI, et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(5):844-9.
227. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(7):1066-73.
228. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(6):1050-5.
229. von der MH, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4602-8.
230. Shelley M, Cleves A, Wilt TJ, Mason M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(4):Cd008976.
231. Powles T, Csösz T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(7):931-45.
232. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-89.

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

249. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2003;3(1):11-9.
250. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(17):3068-77.
251. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(10):3173-81.
252. Sengelov L, Kamby C, Geertsens P, Andersen LJ, von der Maase H. Predictive factors of response to cisplatin-based chemotherapy and the relation of response to survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2000;46(5):357-64.
253. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M, Pos F, van Boven H, Meinhardt W, et al. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology*. 2005;65(2):295-9.
254. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *JUrol*. 2004;172(2):481-4.
255. Meijer RP, Meinhardt W, van der Poel HG, van Rhijn BW, Kerst JM, Pos FJ, et al. Local control rate and prognosis after sequential chemoradiation for small cell carcinoma of the bladder. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2013;20(8):778-84.
256. Wilde L, Ali SM, Solomides CC, Ross JS, Trabulsi E, Hoffman-Censits J. Response to Pembrolizumab in a Patient With Chemotherapy Refractory Bladder Cancer With Small Cell Variant Histology: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):e521-e4.
257. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csőszi T, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(21):2369-79.
258. Birkenkamp-Demtroder K, Christensen E, Nordentoft I, Knudsen M, Taber A, Hoyer S, et al. Monitoring Treatment Response and Metastatic Relapse in Advanced Bladder Cancer by Liquid Biopsy Analysis. *Eur Urol*. 2018;73(4):535-40.
259. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, Trevor Roberts J, Graham JD, Hoskin PJ, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2000;47(2):379-88.
260. Raby SEM, Hoskin P, Choudhury A. The role of palliative radiotherapy in bladder cancer: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2020;9(6):4294-9.
261. 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.
262. 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 retningslinjerne for udredning af blæretumorer, herunder patologi, histologi og diagnostik, er sket ved gennemgang og opdatering af anbefalingerne 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; Bacillus Calmette-Guérin (BCG); Intravesical chemotherapy; Prognosis; Recurrence; Transurethral resection (TUR); Urothelial carcinoma; Non-muscle-invasive; Maintenance. Og MeSH term: Urinary Bladder Neoplasms/therapy*

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 7.

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: *Udredning af blæretumorer – patologi, histologi og diagnostik*. Denne opdatering er foretaget af DaBlaCas medlemmer i samarbejde med reservelæge Linea Blichert-Refsgaard.

På DaBlaCa styregruppemøderne oktober 2023, er det faglige indhold samt den litterære evidens diskuteret, og den endelige ordlyd og formulering af anbefalingerne er fremkommet ved konsensus. Der sker årligt revurdering af anbefalingerne og evt (større) ændringer vil fremgå af ændringsloggen.

Interessentinvolvering

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

Høring

DaBlaCa's retningslinjegruppe har deltagere fra alle regioner og specialer, der dermed sikrer, at forskellige interesser og arbejdsgange allerede er hørt i forbindelse med udarbejdelsen af retningslinjerne. Herudover gennemfører DaBlaCa ad hoc høring i brugergruppen af specielt yngre læger på urologiske og onkologiske afdelinger for at sikre, at retningslinjerne er nemt tilgængelige, forståelige samt kendt af brugergruppen.

DaBlaCa mener ikke at det giver mening at gennemføre international høring af de danske retningslinjer, da de er udarbejdet på dansk og det ikke formodes at give et input der står mål med et eventuelt omfattende oversætningsarbejde udelukkende til en høringsproces. Herudover er der forhold i det danske sundhedssystem, som adskiller sig fra anden international standard, som ikke nødvendigvis vil være kendt i en høringsproces.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

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

Den endelige godkendelse af retningslinjen påhviler DaBlaCa.

Administrativ godkendelse:

15. januar 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der forventes ikke at anbefalingerne udløser betydelige merudgifter.

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.

Ved gennemgang af litteraturen har man identificeret et fortsat behov for yderligere forskning vedrørende det optimale opfølgingsregime for ikke-invasive blæretumorer. Der foreligger således ikke sufficient forskning på hvornår cystoskopikontrollerne bør placeres for at være mest hensigtsmæssige, herunder også varigheden af opfølgingsprogrammet – både i forhold til sygdomsopfølgning og behandling, men også i forhold til

patienternes livskvalitet og det samfundsmæssige aspekt i denne store patientgruppe. Vurderingen af hvilke patienter som bør forsætte ambulant opfølgning ud over 5 år, må for nuværende tages på baggrund af klinisk fornuft, indsigt i risikofaktorer, patientens alder og komorbiditet, men yderligere forskning på området er anbefalelsesværdigt.

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

Forfattere og habilitet

DaBlaCa består af:

Fra Dansk Urologisk Selskab:

- Jørgen Bjerggaard Jensen, professor, overlæge, dr.med., Aarhus Universitetshospital (formand)
- Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital
- Astrid Helene Livbjerg, overlæge, Aarhus Universitetshospital
- Juan Luis Vásquez, overlæge, PhD, Roskilde Sygehus Region Sjælland
- Ulla Nordström Joensen, overlæge, PhD, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

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

Fra Dansk Selskab for Patologi og Cytologi:

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

Fra Dansk Radiologisk Selskab:

- Ulla Germer, overlæge, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Molekylær Medicin:

- Lars Dyrskjød Andersen, professor, PhD, Aarhus Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:

- Helle Westergren Hendel, overlæge, Herlev Hospital

Konverteringen og opdatering af retningslinjerne er gjort i samarbejde med:

- Linea Blichert-Refsgaard, reservelæge, PhD, Aarhus og Aalborg Universitetshospital

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Nogle af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2024. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet. Der henvises til registrering af de enkelte forfattere på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

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

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

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

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

7. Bilag

Bilag 1 – Hjemmesider til brug ved anmeldelsespligt

Bekendtgørelse om lægers anmeldelse til Cancerregisteret af kræftsygdomme m.v. - retsinformation.dk [Internet]. BEK nr 1049 af 12/08/2018 [henvist 7. januar 2022]. Tilgængelig hos: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1049>

Patientregistrering - Fællesindhold - Sundhedsdatastyrelsen [Internet]. [henvist 29. december 2018]. Tilgængelig hos: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/rammer-og-retningslinjer/om-patientregistrering/indberetning-lpr3>

Bekendtgørelse af lov om arbejdsskadesikring [Internet]. LBK nr 376 af 31/03/2020. [henvist 7. januar 2022]. Tilgængelig via: [Arbejdsskadesikringsloven \(retsinformation.dk\)](#)

Beskæftigelsesministeriet. Bekendtgørelse om lægers og tandlægers pligt til at anmelde erhvervssygdomme til Arbejdstilsynet og Arbejdsskadestyrelsen [Internet]. BEK nr. 1478 af 02/12/2016. [henvist 7. januar.2022]. Tilgængelig via: [Bekendtgørelse om lægers og tandlægers pligt til at anmelde erhvervssygdomme til Arbejdstilsynet og Arbejdsmarkedets Erhvervssikring \(retsinformation.dk\)](#)

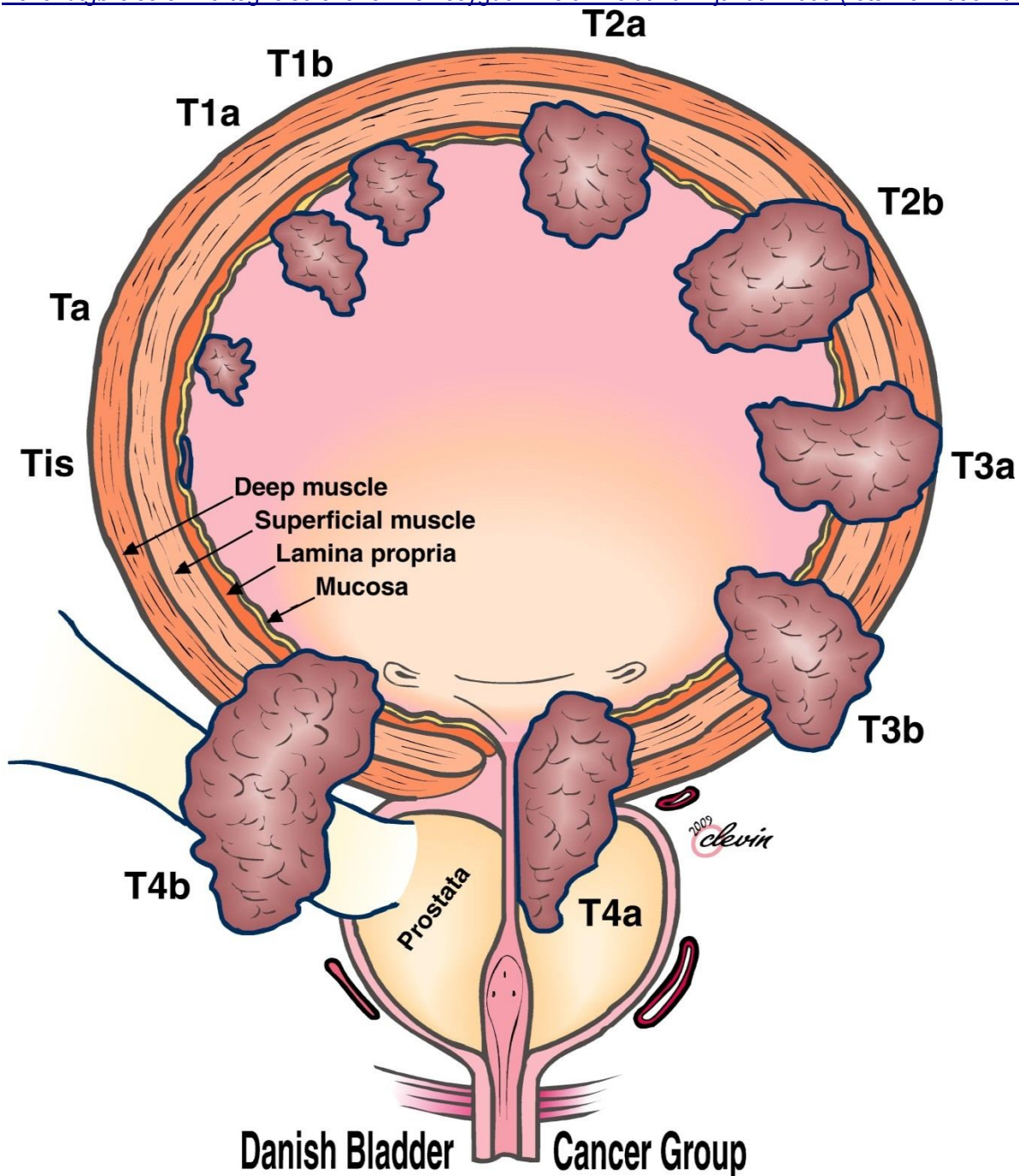
Arbejdsmarkedets Erhvervssikring - Erhvervssygdomsfortegnelsen [Internet]. [henvist 7. januar 2022]. Tilgængelig via: [Erhvervssygdomsfortegnelsen | AES.dk](#)

Samt: BEK nr. 1033 af 28/05/2021

[Bekendtgørelse om fortegnelse over erhvervssygdomme anmeldt fra 1. januar 2005 \(retsinformation.dk\)](#)

Bilag 2 - T-stadie

[Bekendtgørelse om fortegnelse over erhvervssygdomme anmeldt fra 1. januar 2005 \(retsinformation.dk\)](http://retsinformation.dk)



Danish Bladder Cancer Group

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	Tumordinfiltration i indre halvdel af blærevæggens muskulatur
	T2b	Tumordinfiltration i ydre halvdel af blærevæggens muskulatur
T3	Tumordinfiltration i perivesikalt væv	
	T3a	Mikroskopisk
	T3b	Makroskopisk
T4	Tumordinfiltration 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(88)

* 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

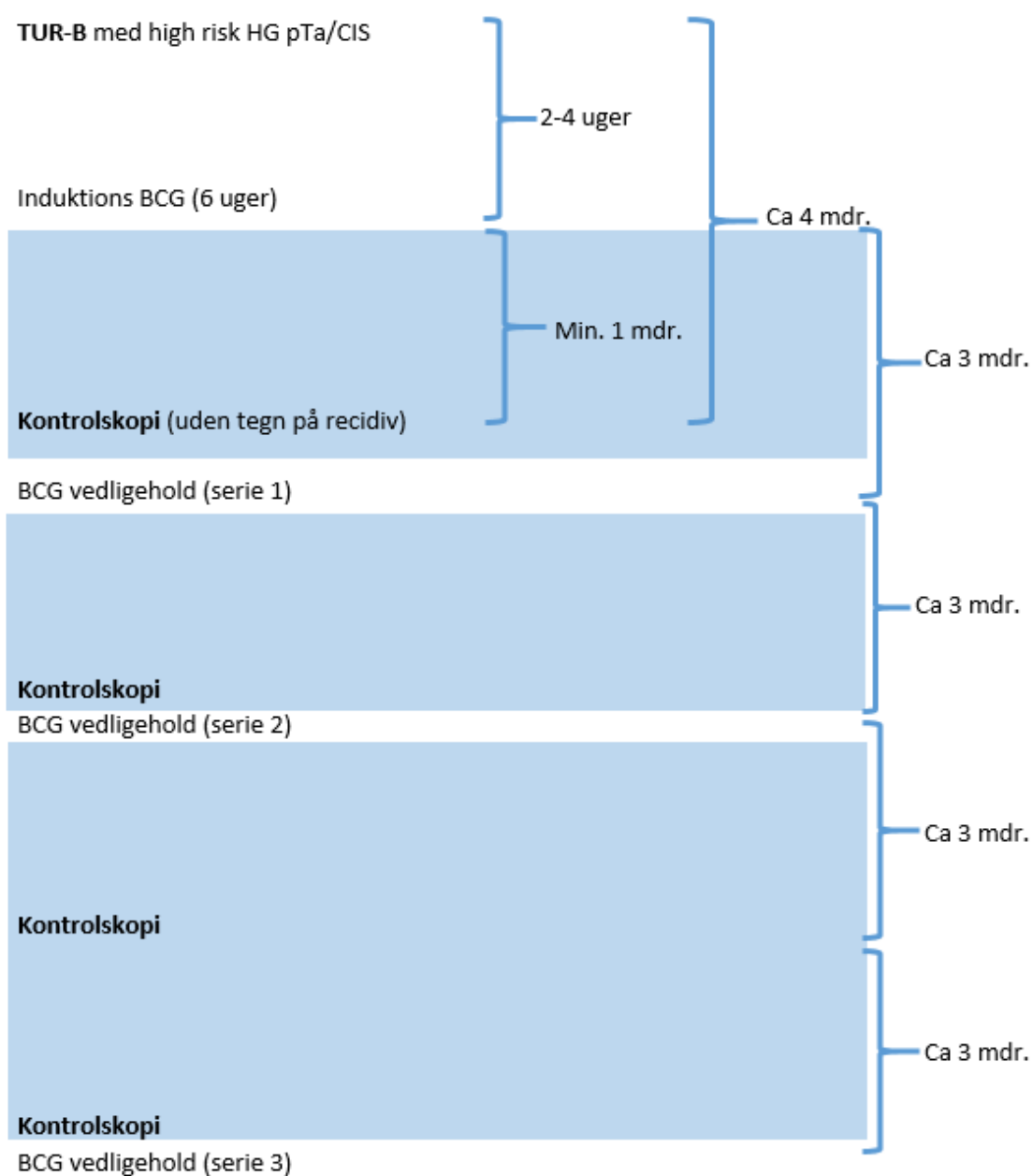
Bergkvist 1965 (261)		WHO 1973		WHO 2004 (262)	
Grad	Karakteristik	Grad	Karakteristik	Grad	Karakteristik
0	Urotel med normal tykkelse og med upåfaldende urotelceller	I	Veldifferentieret	Papillom	Papillære struktur beklædt med normalt udseende urotel.
I	Urotelet er let og uregelmæssigt fortykket. De cellulære 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 – Flow over BCG vedligehold:



Bilag 6 – Follow-up af 4-8-12 modellen:

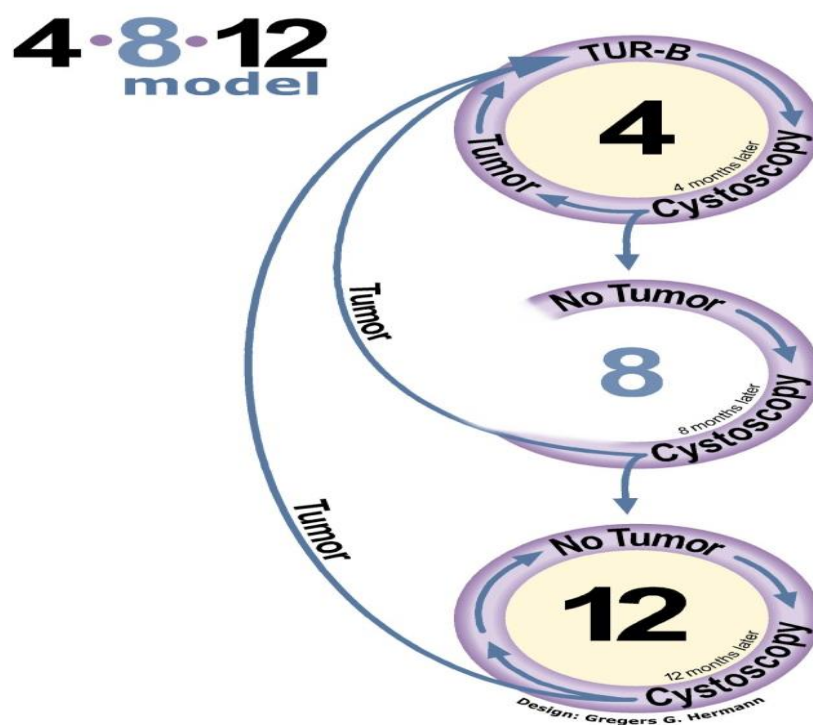


Fig. 2: 4-8-12 model til follow-up af lav-risiko og mellem-risiko tumorer. Design GG Herman

Bilag 7 – 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 urincytopologi:

((("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])

Søgestreng vedr. opfølgningsprogram med cystoskopi og herunder frekvens og varighed er anvendt følgende søgestrengene oktober 2023:

NMBIC AND follow up AND recurrence AND cohorte/prospective/retrospective (939 poster):

("Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] OR (((("nonmuscle invasive"[Title/Abstract] OR "non muscle invasive"[Title/Abstract]) AND "bladder"[Title/Abstract] AND ("cancer"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "carcinom"[Title/Abstract])) OR "NMIBC"[Title/Abstract])) AND ("Follow-Up Studies"[MeSH Terms] OR "follow up"[Text Word]) AND ("Recurrence"[MeSH Terms] OR "Disease Progression"[MeSH Terms] OR "Progression-Free Survival"[MeSH Terms] OR "Relapse"[Title/Abstract] OR "recurrenc"[Title/Abstract] OR "Event Free"[Title/Abstract] OR "progress"[Title/Abstract] OR "clinical course"[Title/Abstract] OR "exacerbat"[Title/Abstract]) AND ("Cohort Studies"[MeSH Terms] OR ("Cohort Studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[Title/Abstract] OR "follow up"[Title/Abstract] OR "longitudinal"[Title/Abstract] OR "prospective"[Title/Abstract] OR "retrospective"[Title/Abstract]) AND ("study"[Title/Abstract] OR "studies"[Title/Abstract]))))

Ikke retrospective studier (283 poster – efter 2020 14 poster):

("urinary bladder neoplasms"[mh] OR "bladder tumor" OR "urothelial carcinoma" OR "transitional cell carcinoma" OR "bladder cancer" OR "non-muscle invasive bladder cancer" OR "nonmuscle invasive bladder cancer" OR "non-muscle-invasive bladder cancer") AND ("cystoscopy" OR "cystoscopy"[mh] OR cystoscopy[tiab]) AND ("Prospective Studies"[mh] OR "prospective study" OR "cohort" OR "prospective" OR trial[mh] OR "trial") AND (([danish]/lim OR english[la]) AND ("follow up" OR "follow up" OR "follow-up" [tiab] OR "follow-up" OR "followup" [tiab] OR "followup" OR "surveillance" [tiab] OR "surveillance") AND (((clinical AND trial*[tiab]):de,ab,ti) OR "Quality of Health Care"[mh] OR "health care quality") NOT ("Retrospective Studies" [mh] OR "retrospective study" OR "retrospective" OR "Neoplasm Invasiveness"[mh] OR "Neoplasm Metastasis"[mh] OR "muscle invasive bladder cancer" OR "metastasis")

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

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/>

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