



Behandling og opfølgning af T4b og metastatisk blærekræft

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

23. oktober 2020 (DaBlaCa)

Administrativ godkendelse

11. november 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 29. oktober 2021

INDEKSERING

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

Indholdsfortegnelse

Nyt siden version 1.0 (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
T4b tumorer og patienter med metastaser	3
Palliativ strålebehandling.....	3
Systemisk onkologisk behandling.....	3
Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling.....	6
2. Introduktion	8
3. Grundlag	10
T4b tumorer og patienter med metastaser	10
Palliativ strålebehandling.....	11
Systemisk onkologisk behandling.....	13
Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling.....	20
5. Metode	26
6. Monitoreringsplan.....	28
7. Bilag	29
8. Om denne kliniske retningslinje.....	30

Nyt siden version 1.0 (ændringslog)

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændringer af versionsnr., opdateringsdato samt opdatering af DaBlaCas medlemmer.

1. Anbefalinger (Quick guide)

T4b tumorer og patienter med metastaser

1. Patienter med T4b tumorer og patienter med regionære lymfeknudemetastaser og/eller fjernmetastaser bør primært tilbydes systemisk onkologisk behandling hvis tilstanden tillader det. [D]
2. Patienter uden organmetastaser på diagnosetidspunktet, som efter onkologisk behandling er i billeddiagnostisk komplet respons, kan evt. tilbydes konsoliderende lokal behandling (cystektomi eller strålebehandling). [D]

Palliativ strålebehandling

3. Anbefalet dosis og teknik ved pallierende strålebehandling: [D]
 - CTV (clinical target volume) = Blære + tumor
 - PTV (planning target volume) = CTV + 1cm *eller* CTV + 1,5 cm til feltgrænsen
 - Dosis: Typisk 30 Gy på 10 fraktioner, 5 fraktioner per uge.
 - Skrøbelige patienter kan evt behandles med færre fraktioner.

Systemisk onkologisk behandling

4. Systemisk onkologisk behandling er det primære behandlingstilbud til patienter med primært lokalavanceret, inoperabel (T4b-tumorer, N2-N3) eller metastatisk (M+) urotelialt karcinom samt til patienter med recidiv efter tidligere cystektomi eller inoperabelt recidiv efter strålebehandling. [B]
5. Systemisk onkologisk behandling er kontraindiceret hos patienter, som opfylder ét af følgende: [D]
 - Betydeligt nedsat performance status (>2)

- Aktiv infektion som kræver i.v. antibiotika
- Klinisk betydnende trombo-emboliske tilstande
- Andre alvorlige påvirkninger af patientens tilstand

Første linje behandling

6. Der anbefales kombinationskemoterapi i 1. linje behandling frem for enkeltstofbehandling, såfremt patientens almentilstand tillader. [A]
7. Ved valg af behandling skelnes mellem cisplatin-egne og cisplatin-uegne patienter. [B]
 - Cisplatin-egne patienter:
 - Kombinationsbehandling med Gemcitabin og Cisplatin (GC) er standardbehandling og anbefales.
 - Cisplatin-uegne patienter:
 - Er defineret ved nyrefunktion med GFR < 50 ml/min, PS > 1, signifikant hjertesygdom (NYHA klasse > 2), betydnende høretab eller neuropati. Alder over 75 år betragtes også som relativ kontraindikation.
 - Cisplatin-uegne patienter med GFR > 30 ml/min:
 - Kan tilbydes PD-1/PD-L1 targeteret immunterapi, såfremt de er egnet hertil (opfylder følgende krav):
 - Ekspression af biomarkøren PD-L1 over den grænseværdi som afhænger af det antistof som ønskes anvendt.
 - Performance status 0-2
 - Steroidbehandling ≤ 10 mg prednison dagligt
 - Ingen ukontrolleret CNS spredning
 - Ingen autoimmunsygdom (undtaget velkontrolleret reumatologisk ledsygdom, thyroidea sygdom eller diabetes)
 - Aktiv kronisk virusinfektion
 - Kan alternativt tilbydes kombinationsbehandling med carboplatin og gemcitabin (Carbo/Gem) eller enkeltstof gemcitabin

- Til patienter med GFR < 30 ml/min findes ingen etablerede systemiske behandlingstilbud.

Anden linje behandling

8. Patienter med recidiv/progression efter 1. 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-egnede. [D]
9. Patienter, der er egnet til immunterapi (jævnfør ovenstående kriterier, dog uden krav om biomarkør-ekspression) kan tilbydes dette. [A]
10. Patienter i PS 0-1, der ikke er egnet til immunterapi kan tilbydes vinflunin. [A]

Tredje linje behandling

11. Såfremt der foreligger protokolleret behandlingstilbud, bør dette overvejes. [D]
12. Patienter som ikke tidligere har modtaget immunterapi, og som opfylder betingelserne for modtage denne type behandling, kan tilbydes dette. [A]
13. Til patienter, der progredierer efter immunterapi, kan behandling med vinflunin eller re-induktion med CaG eller gemcitabin overvejes, såfremt de opfylder kriterierne. [C]

Småcellet blærecancer

14. Patienter med lokaliseret sygdom tilbydes 4 serier kemoterapi (etoposid + carboplatin/cisplatin) efterfulgt af lokal behandling i form af cystektomi eller strålebehandling i kurativ dosering. [D]
15. Patienter med metastatisk sygdom behandles med 6 serier etoposid + carboplatin/cisplatin. [D]
16. Ved progression < 3 måneder efter 1. linje kan 2. linje behandling med topotecan eventuelt tilbydes. Ved progression eller recidiv > 3 måneder tilbydes reinduktion med etoposid + platin. [D]

Opfølgning efter systemisk onkologisk behandling

17. **Undersøgelser hos patienter efter behandling for metastastisk sygdom afhænger af sygdomsstatus og almentilstand. [D]**
 - **Patienter i performancestatus >2 skal ikke følges op, men tilbydes pallierende og understøttende foranstaltninger.**
 - **Patienter i performance 0-2 med respons efter kemoterapi, hvor man ved sygdomsprogression kan tilbyde evt. 2. linie behandling, skal følges regelmæssigt.**
18. **Opfølgningen består i CT-scanning af thorax-abdomen og bækken hver 4. måned i 2 år herefter hver 6. måned i yderligere 3 år, så længe patienten er kandidat til 2. linje behandling. [D]**
19. **Patienter med komplet respons på kemoterapi, som ikke er cystektomerede, skal kontrolleres med cystoskopi svarende til kontrol efter strålebehandling, hvilket vil sige cystoskopikontrol hver 4. måned i 2 år. Herefter årlig kontrol. [D]**

2. Introduktion

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

På diagnosetidspunktet vil omkring 50% af alle blæretumorer være invasive, og halvdelen af de invasive tumorer er tillige muskelinvasive(2, 3).

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

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

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

Erhvervsmæssig sammenhæng med blæretumorer er anmeldelsespligtig til arbejdsskadestyrelsen. Link til diagnose og udredning

Udredning og behandling af blæretumorer inkluderer oftest flere af følgende procedurer: Endoskopisk resektion, intravesikal kemo- eller BCG-skylning, radikal cystektomi, strålebehandling eller systemisk kemoterapi.

Når der er tale om patienter med primært lokalavanceret inoperabel blærekræft (T4b-tumorer, N2-N3), eller metastatisk (M+) blærekræft samt patienter med recidiv efter tidligere cystektomi, eller inoperabelt recidiv efter strålebehandling er det primære behandlingstilbud systemisk onkologisk behandling.

Der foreligger ikke valide opgørelser over andelen med primært metastatisk sygdom hos patienter med blærekræft, men tal fra det nationale svenske Blåscancer Register antyder, at op mod 20% af patienterne med muskelinvasiv sygdom har metastaser på diagnosetidspunktet(4).

Hos patienter med blærecancer ses metastaser typisk i lymfeknuder, knogler, lunger og lever(5) Metastatisk blærecancer er en meget aggressiv kræftform, og ubehandlet er den mediane overlevelse 3-6 måneder.

Denne retningslinje for behandling og opfølgning omfatter udelukkende lokalavanceret (T4b og/eller lymfeknudepositiv) og metastatisk blærekræft. (Udredning og diagnose, Ta og CIS, T1 tumorer samt lokaliseret muskelinvasiv blærekræft har særskilte retningslinjer - se [her](#))

Formål

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

Da der i disse år sker stor udvikling på det onkologiske behandlingsområde, er det specifikke formål for denne retningslinje ydermere at tydeliggøre og opsummere nyeste anbefalinger vedr. onkologisk behandling og opfølgning af blærekræft.

Patientgruppe

Diagnosekode i Landspatientregistret: ICD-10 koder:

- DC679: Kræft i urinblæren

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

3. Grundlag

T4b tumorer og patienter med metastaser

- 1. Patienter med T4b tumorer og patienter med regionære lymfeknudemetastaser og/eller fjernmetastaser bør primært tilbydes systemisk onkologisk behandling hvis tilstanden tillader det. [D]**
- 2. Patienter uden organmetastaser på diagnosetidspunktet, som efter onkologisk behandling er i billeddiagnostisk komplet respons, kan evt. tilbydes konsoliderende lokal behandling (cystektomi eller strålebehandling). [D]**

Litteratur og evidensgennemgang

Et større retrospektivt kohortestudie med data fra 29 centre blev publiceret i 2018(6) [2c]. Studiets formål var at belyse overall 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 end bedre overlevelse end andre, ikke-cisplatinholdige kombinationsbehandlinger. Studiet er gennemført i en tid hvor immunterapi med check-point inhibitorer ikke var tilgængelig.

Et andet retrospektivt databasestudie(7) [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 neoadjuverende og adjuverende 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.

Der foreligger udelukkende et mindre, retrospektivt studie (8) [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 neoadjuverende – eller adjuverende, cisplatinbaseret kemoterapi, finder en sygdomsspecifik 5-års overlevelse (DSS) på 60 % og påviser dermed at man i selekterede tilfælde kan opnå overlevelsesresultater som er sammenlignelige med overlevelsen blandt uselekterede patienter med lavere sygdomsstadier. Der foreligger ikke randomiserede eller sammenlignende studier i denne patientpopulation.

Patientværdier og –præferencer

Der foreligger således kun sparsom evidens for gevinsten ved konsoliderende cystektomi eller radikal strålebehandling efter systemisk onkologisk behandling. Der opnås dog, som det fremgår ovenfor, langtidsoverlevelse i enkelte tilfælde, både med og uden konsoliderende behandling (7, 8). Da såvel kirurgi som strålebehandling er forbundet med betydelige senfølger, vil patientpræferencer være centrale i beslutningen om behandlingsvalg i en situation med billeddiagnostisk komplet respons på den neoadjuverende 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, kliniske kontrollerede forsøg. Anbefalingerne baserer sig derfor på konsensus underbygget af retrospektive databasestudier (6-8). 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.

Palliativ strålebehandling

3. Anbefalet dosis og teknik ved pallierende strålebehandling: [D]

- **CTV (clinical target volume) = Blære + tumor**
- **PTV (planning target volume) = CTV + 1cm eller CTV + 1,5 cm til feltgrænsen**

- **Dosis: Typisk 30 Gy på 10 fraktioner, 5 fraktioner per uge.**
- **Skrøbelige patienter kan evt behandles med færre fraktioner.**

Litteratur og evidensgennemgang

I 2000 er lavet et randomiseret forsøg på hypofraktioneret strålebehandling i behandlingen af blærekræft(9) [1b]. Formålet var at sammenligne effektiviteten og toksiciteten af to hypofraktioneret strålebehandlings protokoller (35 Gy i 10 fraktioner og 21 Gy i 3 fraktioner) dette med henblik på symptomatisk forbedring for patienter som ikke er kandidater til kurativt intenderet behandling enten pga sygdomsstadie eller comorbiditet. De primære outcomes var overall forbedring af blærelaterede symptomer efter 3 måneder og ændringer i blære- og tarmrelaterede symptomer fra før behandlingsstart til behandlingsafslutning og efter 3 måneder. I studiet er 272 patienter analyseret. 68% af den samlede kohorte havde symptomatisk forbedring (71% af patienterne som fik 35 Gy og 64% af patienterne som modtog 21 Gy). Der var ingen signifikant forskel i effektiviteten eller toksiciteten mellem de to arme, og heller ingen forskel på overlevelsen [hazard ratio (HR) = 0,99 (95% CI: 0,82 -1,21,) p = 0. 933).

Studiet er det største af sin slags, der undersøger den pallierende behandling 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.

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(9).

Pallierende lokal strålebehandling ved smerter fra knoglemetastaser eller fra metastaser omkring nerver er særdeles effektivt.

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(9). 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(9). Studiet finder dog ikke signifikant forskel på hypofraktioneret og mere normofraktioneret strålebehandling, hvorfor der overvejende er erfaringsmæssig baggrund for at foretrække normofraktionering.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Systemisk onkologisk behandling

4. Systemisk onkologisk behandling er det primære behandlingstilbud til patienter med primært lokalavanceret, inoperabel (T4b-tumorer, N2-N3) eller metastatisk (M+) uroteliale karcinom samt til patienter med recidiv efter tidligere cystektomi eller inoperabelt recidiv efter strålebehandling. [B]
5. Systemisk onkologisk behandling er kontraindiceret hos patienter, som opfylder ét af følgende: [D]
 - Betydeligt nedsat performance status (>2)
 - Aktiv infektion som kræver i.v. antibiotika
 - Klinisk betydende trombo-emboliske tilstande
 - Andre alvorlige påvirkninger af patientens tilstand

Første linje behandling

6. Der anbefales kombinationskemoterapi i 1. linje behandling frem for enkeltstofbehandling, såfremt patientens almentilstand tillader. [A]
7. Ved valg af behandling skelnes mellem cisplatin-egnede og cisplatin-uegnede patienter. [B]
 - Cisplatin-egnede patienter:
 - Kombinationsbehandling med Gemcitabin og Cisplatin (GC) er standardbehandling og anbefales.
 - Cisplatin-uegnede patienter:
 - Er defineret ved nyrefunktion med GFR < 50 ml/min, PS > 1, signifikant hjertesygdom (NYHA klasse > 2), betydende høretab eller neuropati. Alder over 75 år betragtes også som relativ kontraindikation.
 - Cisplatin-uegnede patienter med GFR > 30 ml/min:

- Kan tilbydes PD-1/PD-L1 targeteret immunterapi, såfremt de er egnet hertil (opfylder følgende krav):
 - Ekspresion af biomarkøren PD-L1 over den grænseværdi som afhænger af det antistof som ønskes anvendt.
 - Performance status 0-2
 - Steroidbehandling ≤ 10 mg prednison dagligt
 - Ingen ukontrolleret CNS spredning
 - Ingen autoimmunsygdom (undtaget velkontrolleret reumatologisk ledsygdom, thyroidea sygdom eller diabetes)
 - Aktiv kronisk virusinfektion
- Kan alternativt tilbydes kombinationsbehandling med carboplatin og gemcitabin (Carbo/Gem) eller enkeltstof gemcitabin
- Til patienter med GFR < 30 ml/min findes ingen etablerede systemiske behandlingstilbud.

Anden linje behandling

8. Patienter med recidiv/progression efter 1. 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-egnede. [D]
9. Patienter, der er egnet til immunterapi (jævnfør ovenstående kriterier, dog uden krav om biomarkør-ekspresion) kan tilbydes dette. [A]
10. Patienter i PS 0-1, der ikke er egnet til immunterapi kan tilbydes vinflunin. [A]

Tredje linje behandling

11. Såfremt der foreligger protokolleret behandlingstilbud, bør dette overvejes. [D]
12. Patienter som ikke tidligere har modtaget immunterapi, og som opfylder betingelserne for modtage denne type behandling, kan tilbydes dette. [A]
13. Til patienter, der progredierer efter immunterapi, kan behandling med vinflunin eller re-induktion med CaG eller gemcitabin overvejes, såfremt de opfylder kriterierne. [C]

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ikke randomiserede, klinisk kontrollerede studier som kvantiterer effekten af første linje kemoterapi i forhold til understøttende behandling ("best supportive care"). Det mest omfattende og nylige retrospektive studie af den anvendte kliniske praksis er gennemgået ovenfor(6) [2c].

Der foreligger ingen direkte litteratur på anbefaling nr. 5 ang. kontraindikationer for systemisk onkologisk behandling. Anbefalingen baserer sig på klinisk erfaring og international konsensus.

Første linje behandling

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

Cisplatin-egnede:

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

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 må betragtes som førstevalgs behandling på basis af lavere toksicitet, samt at kombinationen af carboplatin og gemcitabin kan anvendes til patienter som ikke tolererer cisplatin(13) [1a].

Et forslag til konsensus vedrørende "egnet til cisplatinbehandling" er udfærdiget af en ekspertgruppe i 2011 og baseret på eksisterende erfaringer(14) [D].

Ovenfor er redegjort for de studier som danner basis for anbefalingen af anvendelse af kombinationskemoterapi med cisplatin til egnede patienter (10-12).

Et nyligt retrospektivt databasestudie, inkluderende 1020 cisplatin-behandlede patienter med urotelialt karcinom(15) [2c]. Dette har dannet basis for et normogram til vurdering af overlevelse (OS) på basis af påviste, prognostiske faktorer i form af: almen tilstand (PS), antal hvide blodlegemer (leukocyt-tal), BMI, etnicitet, tilstedeværelse af viscerale metastaser og tidligere, perioperativ kemoterapi.

Cisplatin-uegnede:

Som for cisplatin-egnede patienter, foreligger der heller ikke for de cisplatin-uegnede, randomiserede prospektive studier, som kvantiterer gevinsten ved kemoterapi overfor understøttende behandling ("best supportive care"). I analogi med situationen for cisplatin-egnede er der lavet en enkelt prospektiv, randomiseret, multicenter undersøgelse inkluderende 238 patienter(16) [1b]. Studiet sammenligner to kombinationsregimer baseret på carboplatin og kombineret med henholdsvis gemcitabin (Carbo/Gem) og metotrexate + vinblastin (M-CAVI). Studiet påviste ingen signifikant forskel i effektivitet mellem de to regimer,

men en lavere frekvens af alvorlige bivirkninger med Carbo/Gem, som derfor har vundet indpas som de facto standard.

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(17, 18).

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

Keynote-052 studiet undersøgte effekten af pembrolizumab på 374 patienter og fandt en RR på 24%, hvoraf 83% var "ongoing" på tidspunktet for opgørelsen med 5 måneders median follow-up(18) [2b]. Også i dette studie sås respons inden for alle grader af biomarkør-ekspresion men med højere RR blandt patienter med tumorer med høj ekspresion.

I begge studier sås behandlingsrespons ikke at afhænge af kliniske faktorer som alder eller nyrefunktion. Dokumentation af tilstedeværelse og størrelse af en eventuel overlevelsesgevinst afventes fra igangværende fase III studier.

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 og 4 single-arm fase II undersøgelser som har ført til godkendelse af 4 forskellige stoffer(19-23) [1b].

Overlevelsesgevinsten ved behandling med pembrolizumab efter svigt af cisplatinbaseret behandling i forhold til kemoterapi (i studiet enten, det i Danmark mest anvendte stof, vinflunin, paclitaxel eller docetaxel) er undersøgt på 542 patienter og var på 3 måneder (10,3 måneder vs. 7.4 måneder, $p < 0,002$)(19). Gevinsten var ikke afhængig af bio-markør ekspresionen. Studiet viste samtidig en betydelig lavere forekomst af alvorlige bivirkninger (CTCAE grad 3-5) ved immunterapien end ved kemoterapien (15% vs. 49%).

Responsdata 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)(23)

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)(20). 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, intermedært og lavt/fraværende PD-L1 udtryk i tumorevævet(21).

Vinflunin som andenlinje-behandling af urotheliale carcinomer er undersøgt i en randomiseret (2:1) undersøgelse overfor understøttende behandling ("best supportive care" (BSC))(24) [1b]. Undersøgelsen inkluderede 370 patienter. Analyseres resultatet af alle inkluderede patienter i studiet ("intention to treat" – populationen) viste undersøgelsen en ikke statistisk signifikant overlevelsesgevinst (6,9 måneder vs. 4,6 måneder, $p = 0.287$). Indskrænkes analysen derimod til at inkludere udelukkende de 357 patienter som faktisk opfyldte inklusionskriterierne, findes derimod en signifikant overlevelsesgevinst (6,9 vs. 4,3 måneder, $p = 0,040$). Resultatet af undersøgelsen er derfor kontroversielt, men har før til myndighedsgodkendelse af behandlingen og rutinemæssig anvendelse i en række europæiske lande. Responstrate (RR) og progressionsfri overlevelse (PFS) var dog signifikant bedre i vinflunin-armen uanset valg af analysepopulation.

Tredje linje behandling

Der foreligger ikke specifikke kliniske undersøgelser tredje-linje behandling af urotheliale karcinomer. Studierne af effekten af immunterapi efter svigt af cisplatin-baseret behandling (19-23) har inkluderet patienter som har modtaget flere linjer af forudgående behandling, hvorimod vinfluninstudiet udelukkende undersøgte patienter i anden-linje behandling. Den foreliggende evidens og litteratur fremgår således af ovenstående gennemgang.

Patientværdier og – præferencer

Behandling af såvel lokaliseret som dissemineret blærecancer er dokumenteret at have en signifikant indflydelse på patienternes livskvalitet(25). 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

For patienter med primært lokalavanceret inoperabel (T4b-tumorer, N2-N3) eller metastatisk (M+) urotelialt karcinom (dominant histologi) samt patienter med recidiv efter tidligere cystektomi eller inoperabelt recidiv efter strålebehandling, er det primære behandlingstilbud systemisk onkologisk behandling. Størrelsen af en levetidsforlængelse/overlevelsesgevinst ved denne systemiske onkologiske behandling er aldrig dokumenteret i en randomiseret undersøgelse over for understøttende behandling ("best supportive care"). Indirekte dokumentation foreligger dog i kraft af dokumentation af overlevelsesgevinst ved kombinationskemoterapi i 1. linje behandling frem for enkeltstofbehandling(10). Størrelsen af overlevelsesgevinsten skønnes, ud fra sammenligning med historiske materialer, at være i størrelsesordenen 6-12 måneder.

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

Der foreligger ikke danske data på, hvor stor en del af patienterne med inoperabel blærekræft som faktisk modtager systemisk onkologisk behandling. Ifølge populationsbaserede udenlandske studier vil kun knap

halvdelen af patienterne med relevant sygdomsstadie modtage systemisk behandling, heraf 60% kun en linje, 25% to linjer og knap 15% 3. linje behandling(26).

Første linje behandling

Som det fremgår af det 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 nyrefunktion, almentilstand og biologisk alder og uden en række comorbiditeter (alvorlig hjertesygdom, neuropatier, hørenedsættelse) er kandidater til behandlingen. Der skelnes således mellem cisplatin-egnede og cisplatin-uegnede patienter. Cisplatin-uegnede patienter udgør ca. 60% af patienterne(14).

Cisplatin-egnede patienter:

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

Ved anvendelse af kemoterapi i form af GC vil ca. 50% af patienterne respondere, og ca. 15% vil opnå billeddiagnostisk komplet tumorsvind. For alle, der behandles med kemoterapi, er der en samlet median overlevelse på 13-14 måneder(27). De vigtigste prognostiske faktorer for overlevelsesgevinst er god performance status og fravær af viscerale metastaser(28-30). En række genetiske og immunhistokemiske markører har yderligere vist at have prædiktiv og prognostisk betydning ved avanceret blærecancer, men har endnu ikke vist sig at være klinisk anvendelige. Patienter i god performance status (0-1) uden tegn på viscerale metastaser har en 5-års overlevelse efter kemoterapi på ca. 15 – 20%(12, 29)

Cisplatin-uegnede patienter:

Der findes ikke nogen valideret standardkemoterapi til disse patienter. Forskellige ikke-nyretoksiske stoffer har vist effekt i fase II undersøgelser. I Danmark har man tidligere på baggrund af et fase 3 studie(16) valgt at anvende behandling med carboplatin + gemcitabin (Carbo/Gem), der har vist effekt (RR 25-45%) og en acceptabel bivirkningsprofil. Kriterierne for behandling med Carbo/Gem er GFR >30 ml/min. Ved lokal-avanceret sygdom alene kan Carbo/Gem anvendes med håb om downstaging til operabel sygdom.

De to fase II forsøg med immunterapi (immun check-point inhibitorer, PD-1 eller PD-L1 antistoffer) hos patienter, der ikke er egnet til cisplatin, viste responsrater og progressionsfri overlevelse som synes mindst lige så god som kemoterapi, og for hovedparten af patienterne med væsentligt færre bivirkninger(17, 18). Egnede patienter (performance status 0-2, GFR > 30 ml/min, ingen steroidbehandling, ingen ukontrolleret CNS spredning, ingen autoimmunsygdom (undtaget velkontrolleret thyreoidea sygdom, diabetes eller aktiv kronisk virusinfektion) kan derfor tilbydes immunterapi som 1. linje behandling. Præliminære, ikke offentliggjorte, analyser af data på igangværende fase III studier af Atezolizumab og pembrolizumab overfor platinbaseret kemoterapi har dog tilsyneladende vist en større effekt af kemoterapi end af immunterapi i første linje hos patienter med tumorer med beskedent eller fraværende markørudtryk. 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 (CPS > 10%).

Anden linje behandling

Patienter med recidiv/progression efter 1. 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 1. linje platinholdig kemoterapi(19). Resultaterne underbygges af adskillige fase II studier med andre PD-1/PD-L1 antistoffer som, sammenlignet med historiske kontroller, viser højere responsrater og længere progressionsfri overlevelse med immunterapi uanset biomarkør receptorstatus(20-23).

Patienter, der er egnede til immunterapi kan derfor tilbydes immunterapi som 2. linje behandling.

Patienter, der ikke er egnede til immunterapi kan tilbydes vinflunin som 2. linje behandling(24).

Tredje linje behandling

Såfremt der foreligger protokolleret behandlingstilbud, bør dette overvejes.

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 med Cabo/Gem eller vinflunin kan overvejes hos patienter der opfylder kriterierne(24). 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

- 14. Patienter med lokaliseret sygdom tilbydes 4 serier kemoterapi (etoposid + carboplatin/cisplatin) efterfulgt af lokal behandling i form af cystektomi eller strålebehandling i kurativ dosering. [D]**
- 15. Patienter med metastatisk sygdom behandles med 6 serier etoposid + carboplatin/cisplatin. [D]**
- 16. Ved progression < 3 måneder efter 1. linje kan 2. linje behandling med topotecan eventuelt tilbydes. Ved progression eller recidiv > 3 måneder tilbydes reinduktion med etoposid + platin. [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(31-33) [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. Alle centre har anvendt platinbaseret kemoterapi kombineret med enten cystektomi eller kurativt doseret strålebehandling. Det er således, på basis af den foreliggende litteratur, ikke muligt at afgøre, om kirurgi eller strålebehandling er at foretrække som definitiv modalitet.

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 småcellet/neuroendokrin blærekraft.

På baggrund af ovenstående samt de retrospektive opgørelser(31-33) anbefales derfor, at patienter med lokaliseret sygdom (T1-T4) tilbydes 4 serier kemoterapi (etoposid + carboplatin/cisplatin) efterfulgt af lokal behandling i form af cystektomi eller strålebehandling i kurativ dosering (34). Patienter med metastatisk sygdom behandles med etoposid + carboplatin/cisplatin hver 3. uge, i alt 6 serier. Ved progression < 3 måneder efter 1. linje kan 2. linje behandling med topotecan eventuelt tilbydes. Ved progression eller recidiv > 3 måneder tilbydes reinduktion med etoposid + platin.

Bemærkninger og overvejelser

Det er vigtigt at have opmærksomhed på denne særlige undertype af blærekraft, 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

17. Undersøgelser hos patienter efter behandling for metastatisk sygdom afhænger af sygdomsstatus og almentilstand. [D]

- **Patienter i performancestatus >2 skal ikke følges op, men tilbydes pallierende og understøttende foranstaltninger.**
- **Patienter i performance 0-2 med respons efter kemoterapi, hvor man ved sygdomsprogression kan tilbyde evt. 2. linie behandling, skal følges regelmæssigt.**

18. Opfølgningen består i CT-scanning af thorax-abdomen og bækken hver 4. måned i 2 år herefter hver 6. måned i yderligere 3 år, så længe patienten er kandidat til 2. linje behandling. [D]

19. Patienter med komplet respons på kemoterapi, som ikke er cystektomerede, skal kontrolleres med cystoskopi svarende til kontrol efter strålebehandling, hvilket vil sige cystoskopikontrol hver 4. måned i 2 år. Herefter årlig kontrol. [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

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

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Erfaringerne med targeterede systemiske behandlinger og herunder specielt immunmodulerende behandlinger er fortsat sparsomme, og det må forventes at stigende erfaringsgrundlag baseret på igangværende studier kan ændre på indikationer for opfølgning efter systemisk onkologisk behandling over de kommende år. Samtidig kan den teknologiske udvikling indenfor serologiske tumormarkører ventes at påvirke behovet for kliniske og billeddiagnostiske undersøgelser i opfølgingsforløbet(35).

4. Referencer

1. http://www.sst.dk/publ/tidsskrifter/nyetal/pdf/2008/04_08.pdf 2009.
2. <http://www.urologi.dk/sektioner/DBCR/DBCR2005yearreport.pdf> 2009.
3. Bryan RT, Wallace DMA. 'Superficial' bladder cancer - time to uncouple pT1 tumours from pTa tumours. *BJU Int.* 2002;90(9):846-52.
4. http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/urinvagor/urinblase--och-urinrorscancer/rapporter/urinblasa_arsrapport_2017_final.pdf. [
5. Sengelov L, Kamby C, von der Maase H. Pattern of metastases in relation to characteristics of primary tumor and treatment in patients with disseminated urothelial carcinoma. *J Urol.* 1996;155(1):111-4.
6. 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.
7. Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, Mehrazin R, Diefenbach M, Mohamed N, et al. Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2627-35.
8. 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. *Urol Oncol.* 2011;29(2):157-61.
9. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):379-88.
10. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1992;10(7):1066-73.
11. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, 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.
12. von der MH, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602-8.
13. Shelley M, Cleves A, Wilt TJ, Mason M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(4):Cd008976.

14. 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.
15. Necchi A, Sonpavde G, Lo Vullo S, Giardiello D, Bamias A, Crabb SJ, et al. Nomogram-based Prediction of Overall Survival in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-line Platinum-based Chemotherapy: Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Eur Urol.* 2017;71(2):281-9.
16. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-9.
17. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67-76.
18. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483-92.
19. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.
20. 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.
21. 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 oncology.* 2017;3(9):e172411.
22. 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.
23. 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. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312-22.
24. 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.
25. 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 Int.* 2018;121(4):549-57.
26. Aly A, Johnson C, Yang S, Botteman MF, Rao S, Hussain A. Overall survival, costs, and healthcare resource use by line of therapy in Medicare patients with newly diagnosed metastatic urothelial carcinoma. *J Med Econ.* 2019:1-9.

27. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003;3(1):11-9.
28. 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.
29. 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.
30. Sengelov L, Kamby C, Geertsen P, Andersen LJ, von der Maase H. Predictive factors of response to cisplatin-based chemotherapy and the relation of response to survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;46(5):357-64.
31. 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.
32. 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.
33. Meijer RP, Meinhardt W, van der Poel HG, van Rhijn BW, Kerst JM, Pos FJ, et al. Local control rate and prognosis after sequential chemoradiation for small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol.* 2013;20(8):778-84.
34. Church DN, Bahl A. Clinical review - small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(8):588-93.
35. 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.
36. Taarnhoj GA, Lindberg H, Johansen C, Pappot H. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. *J Patient Rep Outcomes.* 2019;3(1):56.

5. Metode

Litteratursøgning

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

Udarbejdelsen af 2019 retningslinjerne for behandling og opfølgning af T4b samt metastatisk blærekæft er sket ved konvertering og opdatering af gældende retningslinjer på området.

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

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

Og MeSH term: Urinary Bladder Neoplasms/therapy*

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

Litteraturgennemgang

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

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

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

Formulering af anbefalinger

De konkrete anbefalinger er fremkommet ved en konvertering og opdatering af de allerede eksisterende retningslinjer fra DaBlaCa: *Nationale kliniske retningslinjer for behandlingen af blæretumorer i Danmark* af 2017. Denne konvertering og opdatering er foretaget af DaBlaCas medlemmer samt reservelæge Linea Blichert-Refsgaard.

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

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

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

Den endelige godkendelse af retningslinjen påhviler DaBlaCa.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

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

Behov for yderligere forskning

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

Der foregår aktuelt forskning vedrørende benyttelse af patient-reported outcomes (PRO's) i cancerbehandling. Et nyligt publiceret dansk studie har fokuseret på PRO items til blærekræft patienter i kemo- og immunterapibehandling(36), der henstilles til at man benytter disse fremkomne PRO'er ved kommende kliniske forsøg på området.

Forfattere

DaBlaCa består af:

Fra Dansk Urologisk Selskab:

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

Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital

Knud Fabrin, overlæge, Aalborg Universitetshospital

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

Ulla Nordström Joensen, afdelingslæge, PhD, Rigshospitalet

Thor Knak Jensen, overlæge, Odense Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

Mads Agerbæk, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Line Hammer Dohn, afdelingslæge, PhD, Herlev Hospital

Andreas Carus, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Patologi og Cytologi:

Thomas Hasselager, overlæge, Herlev Hospital

Fra Dansk Radiologisk Selskab:

Claus V. Jensen, overlæge, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Molekylær Medicin:

Lars Dyrskjøl Andersen, professor, PhD, Aarhus Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:

Helle Westergren Hendel, overlæge, Herlev Hospital

Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter.

Konverteringen af retningslinjerne er gjort i samarbejde med:

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

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

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

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

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

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

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

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

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