

Retningslinier for blæretumorer – PIXI-udgave

Version 1.0 – november 2017

Forord

Hermed foreligger den første udgave af en kort version af de nationale kliniske retningslinier for blæretumorer. Formålet med denne PIXI-bogsudgave er ikke at overflødigøre de eksisterende mere omfattende retningslinier i web-versionen, men derimod at lave et praktisk opslagsværk til det hurtige overblik til anvendelse i den daglige kliniske hverdag. For baggrund for anbefalingerne i retningslinierne og mhp mere grundig viden vil der altid henvises til de komplette retningslinier i web-versionen.

Skulle nogen finde relevante mangler i denne forkortede udgave, så henvend jer meget gerne til DaBlaCa-styregruppe.

På styregruppens vegne

Jørgen Bjerggaard Jensen

Formand for DaBlaCa-DMCG

Inddeling og ætiologi

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

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

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.

Incidens: Cirka 2000 nye patienter med blæretumor årligt. Ca. 50% af disse har blærekræft. Mand:kvinde ratio ca. 3:1.

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

Erhvervsmæssig sammenhæng med blæretumorer er anmeldelsespligtig til arbejdsskadestyrelsen.

Patologi

Urotelial neoplasi:

Non invasive (Ta tumorer): Ikke invasiv papillomatøs uroteltumor, inddeles i low grade og high grade (og sjældent meget low grade (PUNLMP))

Non invasive fladeformede læsioner (pTis) inddeles i dysplasi (altid low grade) og carcinoma in situ /CIS (altid high grade).

Desuden findes sjældne helt benigne forandringer: Urotelialt papillom og inverteret urotelialt papillom.

Invasive tumorer (minimum pT1): Hedder urotelialt karcinom og er næsten altid high grade.

Jævnligt ses ledsagende metaplasi (planocellulær eller glandulær).

En række varianter af urotelialt karcinom har dårligere prognose og benævnes med egen subtype som eksempelvis mikropapillært, plasmacytoidt, sarkomatoidt m.fl.

Vigtigst er den småcellede variant, der indicerer anden behandling.

TNM-stadier

Tx	Oplysning om primærtumor foreligger ikke	
T0	Primærtumor ikke påvist	
Ta	Ikke-invasiv papillomatøs tumor	
Tis	Carcinoma in situ eller dysplasi	
T1	Tumorinfiltration i suburoteliale bindevæv	
	T1a	Overfladisk bindevævsinvasion
	T1b	Dyb bindevævsinvasion
T2	Anvendes ved infiltration i blærevæggens muskulatur uden mulighed for at udspecificere dybdevæksten	
	T2a	Tumorinfiltration i indre halvdel af blærevæggens muskulatur
	T2b	Tumorinfiltration i ydre halvdel af blærevæggens muskulatur
T3	Tumorinfiltration i perivesikalt væv	
	T3a	Mikroskopisk
	T3b	Makroskopisk
T4	Tumorinfiltration i naboorganer, pelvis- eller abdominalvæg	
	T4a	Infiltration i prostata, vesicula seminalis, uterus, vagina, tarm eller gennemvækst af serosa
	T4b	Infiltration i pelvis- eller abdominalvæg
Nx	Oplysning om lymfeknudestatus foreligger ikke	

N0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser	
N1	Metastase i én lymfeknude i bækkenet (perivesikalt, i fossa obturatoria, langs iliaca externa, iliaca interna eller præsacralt)	
N2	Flere lymfeknudemetastaser i bækkenet	
N3	Lymfeknudemetastaser lateralt for a. iliaca communis, men under aortabifurkaturen (ellers M1a)	
Mx	Oplysning om fjernmetastaser foreligger ikke	
M0	Ingen fjernmetastaser	
M1	Fjernmetastaser påvist	
	M1a	Metastaser til ikke-regionale lymfeknuder
	M1b	Øvrige fjernmetastaser

Symptomer

Makroskopisk hæmaturi, ofte monosymptomatisk, optræder hos 80 til 90% af patienterne med blæretumor og kræver altid udredning, hvis der ikke er en åbenbar årsag.

Mikroskopisk hæmaturi med samtidig symptomer udredes ligeledes (hvis patienten er over 60 år i et pakkeforløb).

Øvrige symptomer på blæretumor kan være irritative blæregener, smerter over symfyssen eller i flanken.

Asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi udredes ikke.

Pakkeforløb:

Patienter skal henvises til udredning i pakkeforløb ved mindst et af nedenstående kriterier, der giver begrundet mistanke om kræft:

- 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
- 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.

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	CT-thorax og abdomen (standard) CT-urografi + CT-thorax (ved tumorer med hyppige urotelrecidiver)

Cystoskopi, TURB og cytologi

Tumorer beskrives mht:

- Antal, størrelse og karakteristika (papillomatøse, solide, ulcererende eller nekrotiske).

- Øvrige slimhinde i blære og urethra beskrives.

Slimhinden i forvæggen ned mod blærehalsen kan være vanskelig at overskue, eventuelt skiftes til 30 eller 70 graders optik under TURB.

Der laves altid bimanuel palpation ved TURB til vurdering af kliniske tumorstadie og forhold i bækkenet.

Der laves komplet tumorresektion hvis teknisk muligt og rimeligt.

Ved oplagt malign tumor, hvor radikal tumorresektion ikke skønnes mulig, kan spånbiopsier til bekræftelse af histologisk diagnose være tilstrækkelig.

Fluorescensguidet cystoskopi (PDD) påviser flere CIS forandringer og giver en mere komplet tumorresektion.

PDD anbefales ved:

- Førstegangsbæretumor mhp komplet resektion og som alternativ til selected site biopsier mhp påvisning af CIS
- Første kontrol efter BCG pga. CIS
- High grade/malignitetssuspekterede celler i urinen ved normale fund ved cystoskopi og CT-urografi

Re-resektion:

Foretages snarest muligt ved inkomplet primær resektion af ikke-invasive tumorer, T1 tumor (medmindre der allerede er indikation for cystektomi) og kan overvejes ved store high grade Ta tumorer.

Urincytologi

Urincytologi anbefales til kontrol ved højrisiko tumorer og CIS.

Ikke invasive tumorer

Patienterne inddeles i lav-, mellem- eller høj risikogruppe efter risiko for progression.

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

Perioperativ installation af kemoterapi kan anvendes.

Der tilbydes ikke adjuverende skyllebehandling

Kontrolleres efter 4-8-12 modellen. Kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed.

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)

Efter TURB kan tilbydes adjuverende skyllebehandling (Mitomycin C ved low grade tumorer og BCG ved high grade tumorer)

Kontrolleres efter 4-8-12 modellen. Kontrollen er som udgangspunkt livslang, men udvalgte patienter kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed.

Højrisiko (multiple/recidiverende Ta high grade tumorer, Ta high grade tumorer over 3 cm og CIS)

Ta HG: Re-resektion bør overvejes. Bør tilbydes adjuverende BCG skylninger.

Kontrolleres hver 4 måned i 2 år. Herefter bruges 4-8-12 modellen. Kontrollen bør fortsætte livslangt.

CIS: Behandles med BCG skylninger.

Kontrolleres 4-6 uger efter endt skyllebehandling med PDD-vejledte biopsier samt selected site biopsier. Ved komplet respons tilbydes vedligeholdelsesbehandling.

Kontrolleres hver 4 måned i 2 år. Herefter bruges 4-8-12 modellen. Kontrollen bør fortsætte livslangt.

T1-tumorer

Patienter med T1 sygdom vurderes på uro-onkologisk center.

Op mod 40% har mere udbredt sygdomsstadie og 10% lymfeknudemetastaser.

Hvis primær cystektomi ikke overvejes udføres re-resektion snarest muligt for at sikre fuldstændig resektion og tumorstadie.

Solitære mindre T1a tumorer anbefales behandlet konservativt med re-resektion og BCG installationer i vedligeholdelsesregi.

Ved T1b tumorer, invasion i lymfe-eller blodkar, tumor over 3cm, multifokal T1, concomitant CIS, eller T1-recidiv vurderes patienten med henblik på cystektomi.

Muskelinvasive tumorer

Radikal cystektomi er primær behandling hos patienter med lokaliseret muskelinvasiv blærecancer T2-T4aN0-1M0 pga bedre langtidsoverlevelse end strålebehandling.

Strålebehandling kan tilbydes ved dårlig performance eller efter ønske (dette gælder ikke ved T1 og CIS).

Radikal cystektomi inkluderer udvidet lymfeknudeexairese

Præoperativ neoadjuverende kemoterapi tilbydes egnede patienter (alder under 75 år, PS 0-1, normal nyrefunktion (CrEDTA-clearance \geq 60 ml/min)).

Cystektomi

Cystektomi anbefales pt med T2-4a, N0-N1, M0 samt visse T1 tumor og behandlingsrefraktær Tis. Performance 0 – 2.

Foruden blæren fjernes prostata og vesiculae seminales hos mænd og genitalia interna samt forreste vaginalvæg inklusive hele urethra hos kvinder.

Desuden fjernes lymfeknuder fra aortabifurcaturen til bækkenbunden bilateralt.

Cystektomi kan udføres åbent eller robotassisteret laparoskopisk med intra- eller ekstracorporal urinafledning. Begge former for cystektomi er sammenlignelige hvad angår onkologiske resultater og 90 dages komplikationsrater.

Robotassisteret cystektomi er formentlig mere velegnet til patienter med højt BMI.

Urinafledning

Urinafledning kan være i form af

- Våd stomi (Bricker-afledning/conduite) fremstillet af ca 20 cm af terminale ileum.
- Neoblære: Et reservoir tildannet af ca 50 cm ileum sutureret til urinrøret, den tømmes med bugpressen eller ved RIK.
- Pouch: Tildannet tarmlære af colon med kontinent tømmekanal til bugvæggen. Tømmes ved RIK.

Morbiditet efter cystektomi omfatter blødning, infektion/feber, sårruptur, lymfoceler/abscesdannelse, embolier, DVT, tarmparalyse, ileus, samt lækage ved tarmanastomosen eller urinafledningen.

Metaboliske komplikationer relateret til urinafledning: B12-mangel, acidose og cholegene diareer

Perioperativ mortalitet i forbindelse med cystektomi er ca. 3 %

KONTROL EFTER CYSTEKTOMI MED URINAFLEDNING

Anbefalinger vedr. kontrol:

- Alle patienter kontrolleres efter ca. 4 mdr., 12 mdr. og 24 mdr. med CT-scanning af thorax og abdomen
- Patienter med udbredt CIS eller dysplasi i ureteres kontrolleres yderligere efter 36 mdr. med CT-urografi og desuden med afløbsfase (urografi-fase) ved alle CT-scanninger
- Højrisiko patienter (pT3N0 el. pTxN1-3) kontrolleres evt. med yderligere to CT-scanninger af thorax og abdomen inden for de første 2 år, eksempelvis efter 8 mdr. og 18 mdr.
- Årlig blodprøvekontrol livslangt med hæmoglobin, se-creatinin, standard bicarbonat og cobalamin (B12)

Strålebehandling

Strålebehandling kan tilbydes til patienter med T2 til T4a-tumorer med N0-N1, og uden tegn på fjernmetastaser (M0). Patienter skal udredes som patienter til cystektomi klinisk (performance status 0-2) og billeddiagnostisk.

Til patienter i god almentilstand (performancestatus 0-1, under 75 år i biologisk alder) kan konkomitant kemoterapi med mitomycin og 5-floururacil overvejes.

Der gives typisk i alt 30-32 behandlinger af 2 Gy med 5 behandlinger om ugen dvs. en samlet behandlingstid på minimum 6 uger.

Opfølgning efter radikal strålebehandling inkluderer cystoskopi (efter 3 mdr. og herefter hver 4. md. I 2 år og herefter årligt) og CT scanning (efter 4, 12 og 24 mdr)

Kemoterapi ved lokalt avanceret og/eller metastatisk blærecancer (T4b og/eller N+M+)

Kombinationsbehandling med gemcitabin og cisplatin (GC) er standardbehandling til cisplatin-egnede patienter. Halvdelen af patienterne responderer med tumorskrumpning. Den mediane overlevelse fra påbegyndelse af kemoterapien er ca. 15 måneder.

Kriterier for cisplatinholdig kemoterapi:

- Performance status 0-1
- CrEDTA-clearance \geq 50 ml/min
- SuffICIENT lever og knoglemarvsfunktion
- ("Biologisk") alder < 75 år

Til patienter, der ikke opfylder kriterier for behandling med cisplatin findes ikke nogen standardkemoterapi. I Danmark anvendes behandling med carboplatin og gemcitabin (CaG) eller enkeltstof gemcitabin.

Patienter med recidiv/progression i god performance status (0-1) kan eventuelt tilbydes reinduktion ved recidiv mere end 6 måneder efter primære behandling. Tidligere recidiver kan eventuelt tilbydes 2. linje kemoterapi med vinflunin.

Behandling af småcellet/neuroendokrint carcinom:

Patienter med lokaliseret sygdom tilbydes 4 serier kemoterapi (etoposid og platin) efterfulgt af lokal behandling i form af cystektomi eller strålebehandling.

Patienter med metastatisk sygdom behandles med etoposid og platin hver 3. uge i alt 6 serier.