

# Nationale kliniske retningslinier for behandling af urethracancer i Danmark

## Dansk BlæreCancer Gruppe

### DaBlaCa

#### Kliniske retningslinier for urethracancer

De danske nationale kliniske retningslinier for behandling af patienter med urethracancer er udarbejdet og opdateres af Dansk BlæreCancer Gruppe, DaBlaCa, der er den multidisciplinære cancergruppe for kræft i urinblæren samt urotheltumorer i øvre urinveje og urethra.

#### DaBlaCa består af:

##### Fra Dansk Urologisk Selskab:

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

Peter Thind, overlæge, dr.med., Rigshospitalet

Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital

Karin Mogensen, overlæge, Frederiksberg Hospital

Knud Fabrin, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Per Holt, overlæge, Odense Universitetshospital

##### Fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

Mads Agerbæk, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Lisa Sengeløv, overlæge, dr.med., Herlev Hospital

##### Fra Dansk Selskab for Patologi og Cytologi:

Søren Høyer, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Thomas Hasselager, overlæge, Herlev Hospital

##### Fra Dansk Radiologisk Selskab:


Claus V. Jensen, 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

De kliniske retningslinier er senest opdateret november 2017 og foreligger i printvenlig PDF-udgave her:  [download](#)

## Patologi og histologisk beskrivelse

Urethral tumor defineres som en primær tumor udgået fra urethralslimhinden eller det peri-urethrale væv. Tumorer i urethra opstået sekundært til anden tumor i urinvejene betragtes ikke som urethral tumor, men som sekundær tumor eller metastase.

Primær urotelial tumor i prostata henregnes til blæretumorer.

Hos både mænd og kvinder kan urethrale tumorer uskarpt inddeles i proximale og distale tumorer, med nogen betydning for behandlings strategi og prognose. Hos mænd regnes tumorer i pars bulbosa og pars pendula for distale, mens tumorer i pars prostatica og i den membranøse del regnes for proximale tumores. Hos mænd er afgrænsningen mellem blære tumorer og urethrale tumorer udgået fra urotelet i pars prostatica uskarpt og vil i det følgende blive betragtet som blæretumor (se guide lines for blæretumorer). Hos kvinder betragtes tumorer i øverste 1/3 for proximale tumorer.

Proximale del af urethra har lymfedrænage til de pelvine lymfeknuder, primært langs iliaca interna karrene. Den distale del af urethra drænerer lymfemæssigt primært til de inguinale lymfeknuder (1).

Der nydiagnosticeres mellem 10 og 20 tilfælde af invasive urethrale tumorer pr år i DK, med en anslået incidens på 2-5/1mio. Incidensen er lidt hyppigere hos mænd end kvinder, og urethrale tumorer optræder sjældent før 50 års alderen. Da urethra-tumorer er sjældent forekommende, findes ingen veldokumenterede oplysninger vedrørende udredning og behandling. De største retrospektive opgørelser stammer fra The Rarecare working group i Europa samt fra SEER databasen i USA (2,3,4).

## Patogenese

Patogenesen er ikke veldokumenteret, men kronisk inflammation efter tidligere infektion, strikturer, kateter og selv-kateterisation kan være udløsende årsager. Strålepåvirkning har også været nævnt som udløsende faktor (1). Hos kvinder er der beskrevet tilfælde af tumorer i urethrale divertikler.

## Patologi

Urethral cancer udgøres hyppigst af uroteliale tumorer, planocellulære tumorer, og adenocarcinomer, der tilsammen udgør ca 90 %. Øvrige mere sjældne tumorer kan være clear celle tumorer, melanomer og sarcomer (2,3,4).

Tumors udbredelse klassificeres i henhold til 8. udgave af TNM klassifikationen 2016 (5).

T0	Primærtumor ikke påvist
Ta	Papillomatøs, ikke invasivt voksende
Tis	Carcinoma in situ
T1	Invasion i subepitheliale bindevæv
T2	invasion i prostata el. corpus spongiosum
T3	invasion i corpus cavernosum
T4	invasion i blæren
Tx	Oplysning om primærtumor foreligger ikke
N0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser
N1	Metastase til 1 lymfeknude
N2	Metastase til multiple lymfeknuder
Nx	Oplysning om lymfeknudestatus foreligger ikke
Mo	Ingen fjerne metastaser
M1	Fjerne metastaser
Mx	Oplysning om fjerne metastaser foreligger ikke

Tabel 1: TNM klassifikation af urethracancer

## Prognostiske faktorer

Flere prognostiske faktorer har været nævnt vedrørende primær urethral cancer. De to største opfølgings studier (2,3,4), har vist at alder, stigende TNM stadie, tumor størrelse og proximal lokalisation har negativ indflydelse på overlevelsen (4,6).

Tumors anatomiske lokalisation har betydning for prognosen formentlig fordi distale tumores påvises på et tidligere stadie end hvad angår de proximale tumorer.

Den overordnede prognose for patienter med urethral cancer er sammenlignelig med blærecancer. Den kumulative 5-års overlevelse for urethral cancer er opgjort til 43 - 54 % og den cancer specifikke 5-års overlevelse til 53 - 68 % (2,6,13).

## Symptomer

Symptomer på urethral tumor kan variere betydeligt, dog har de fleste symptomer på diagnose tidspunktet.

De hyppigste symptomer er hæmaturi eller blodig sekret fra meatus, symptomer på obstruktion, ubehag i ano-genital området, samt præsentation af en palpabel udfyldning langs urethra (1). Recidiverende UVI kan tillige være primære symptom. Hos kvinder optræder dyspareuni også som et primært symptom.

## Diagnostik

Den primære diagnostik består i urethro-cystoskopi kombineret med palpation langs urethra og rectalt/vaginalt samt palpation af de inguinale lymfeknuder. Endoskopien bør suppleres med TRUS eller vaginal ultralyds scanning ved mistanke om tumor. Hos kvinder bør der tillige foretages GU med inspektion af forreste vaginalvæg med henblik på om der er indvækst.

Urin cytologi har ikke den store betydning i udredningen, dels på grund af lav sensibilitet dels fordi en del af de urethrale tumorer er lokaliseret i det peri-urethrale væv (7).

## Billeddiagnostik

CT-urografi udføres som led i den primære udredning.

MR-scanning af bækkenet foretrækkes i den endelige diagnostik af tumors udbredning lokalt (8).

CT eller PET/CT af thorax og abdomen anvendes til påvisning af fjermetastaser.

Er der mistanke om knoglemetastaser udføres MR eller knoglescintigrafi.

## Urethroskopi med biopsi

Synlige tumores i urethra biopteres med biopsitang. Blærehalsen og trigonum skal vurderes og der tages biopsier herfra samt eventuelt selected site biopsier med henblik på involvering af pars prostatica, trigonum og blære. Endoskopisk koagulation i urethra bør undgås af hensyn til striktur risiko.

Kan tumor ikke visualiseres i urethra bør der forsøges ultralydsvejledt histologisk biopsi, transcutant, transrectalt eller transvaginalt.

## Behandlings strategi

Pga. den kirurgiske og onkologiske behandlingslighed med peniscancer og vulvacancer anbefales at patienter med urethralcancer primært vurderes på afdelinger, der udfører behandling af disse sygdomme.

### Primær behandling af lokaliseret urethral tumor

Behandlingsmodaliteterne omfatter kirurgi, strålebehandling og kemo-terapi. Ved valg af behandling må der tages hensyn til tumor type, stadie, grad samt lokalisering og køn.

Behandlings alternativerne kan i et vist omfang følge patient ønsker, med tanke på kosmetiske ønsker, bevarelse af seksualfunktion og evnen til vandladning samt bevarelse af kontinens.

Kemo-stråle behandling spiller en stor rolle i behandlingen af urethral cancer, specielt ved større (> 1 cm) invasive tumorer. Er der god respons på kemo-stråle behandling kan kirurgisk behandling eventuelt helt undgås. Patienterne skal dog følges tæt med henblik på recidiv. Er der ikke tilstrækkelig respons på behandlingen eller optræder tegn på recidiv kommer salvage kirurgi oftest på tale. Mindre studier tyder på en forbedret overlevelse når kemo-stråle behandling kombineres med salvage kirurgi (9,10,11).

### Kirurgisk behandling

Ikke invasive tumorer, specielt low grade tumorer, kan forsøges behandlet med endoskopisk eller åben resektion. Dette vil særligt være hensigtsmæssigt ved distale tumorer hos begge køn. Er dette ikke muligt må der foretages partiel eller eventuelt total urethrectomi.

**Invasive tumorer:** Er der tale om **invasive tumorer** kan patienten enten primært tilbydes kirurgisk behandling eller kemo-stråle behandling, som oftest må suppleres med salvage kirurgi. Ved planlægning af den primære behandling skal der tages hensyn til såvel om tumor er proximalt eller distalt lokaliseret, omfanget af invasiv vækst, samt om der er tegn på lymfeknudemetastaser.

Ved større invasive tumorer er primær behandling kemo-stråle behandling, oftest efterfulgt af salvagekirurgi hvis dette er muligt, det vil sige at der ikke er tegn på metastatisk sygdom (4,12,13). Indikationen for salvagekirurgi afhænger af respons på kemo-strålebehandling og tumortypen. Er der på tidspunktet for salvagekirurgi enkelte palpable eller billedmæssigt påvist mistænkelige lymfeknuder i inguinen, udtages disse til mikroskopi. Er der tale om lymfeknudemetastaser kan der foretages inguinal lymfeknudeexairese, evt i en senere seance. Der foretages **ikke** regelret iliacal lymfeknudeexairese.

**Invasive tumorer hos kvinder:** Hos kvinder uden tegn på lymfeknudemetastaser kan små (<1 cm) distale tumorer existeres. Kan der opnås frie resektionsrande uden at kontinensen påvirkes, kan total urethrectomi således undgås.

Er tumor > 1 cm og lokaliseret distalt i urethra foretages total urethrectomi inklusive foreste vaginalvæg. Blærehalsen lukkes og der anlægges kontinent tømningsskanal (Mitrofanoff kanal). Er tumor lokaliseret mere proximalt må der oftest foretages foreste exenterese med urinafledning. Hvorvidt hele vagina skal fjernes må afgøres peroperativt samt **ved** brug af frysemikroskopi.

Udføres den kirurgiske behandling som primær behandling, foretages bilateral inguinal lymfeknude exairese og eventuelt tillige iliacal lymfeknudeexairese. Hvis der udføres iliacal lymfeknudeexairese vil dette vanskeliggøre eller hindre eventuel senere strålebehandling mod disse felter, grundet svære bivirkninger.

**Invasive tumorer hos mænd:** Distale tumorer hos mænd er lokaliseret i pars pendula eller bulbosa. Disse tumorer har stor lighed med penis cancer og behandles ud fra tilsvarende set-up. Mindre tumorer (< 1 cm, ≤ pT1) kan forsøges existeret med urethral resektion og primær anastomose eller med hypospadisk fremlægning af urethra (6,14).

Involverer tumor det omkring liggende væv ( $\geq pT2$ ), det vil sige corpus spongiosum eller cavernosum, er primær behandling kemo-strålebehandling oftest efterfulgt af salvage kirurgi. Primær kirurgi evt. med sentinel node scintigrafi kan overvejes ved helt distale mobile tumorer.

Ved salvagekirurgi foretages partiel eller total penektomi med anlæggelse af perineostomi. Ved mistanke om lymfeknudeinvolvering i lysken udtages de suspekterede lymfeknuder til mikroskopi. Er der tale om lymfeknudemetastaser eller er der oplagt forstørrede lymfeknuder, skal der foretages inguinal lymfeknudeexairese bilateralt, evt. i en senere seance. Der foretages **ikke** iliacaal lymfeknude exairese på grund af risikoen for svære lymfødemer som følge af strålebehandlingen.

Proximale tumorer kan ligeledes, hvis størrelsen er beskeden, forsøges exideret med primær anastomose. Der skal sikres frie rande ved frysemikroskopi. Primær behandling vil dog oftest være kemo-stråle behandling, og som regel efterfulgt af salvagekirurgi. Det vil hyppigt være nødvendigt med total urethrectomi inklusiv prostatectomi, med anlæggelse af kontinent tømmekanal. Er blæren involveret eller er der ikke sikkert frie resektionsrande proximalt, må der foretages cystectomy med urinafledning. Ved indvækst i corpus cavernosum må der tillige foretages total penektomi. Påvises forstørrede inguinale lymfeknuder foretages bilateral inguinal lymfeknude exairese.

## Onkologisk behandling

### Primær radio-kemoterapi:

Som beskrevet vil kombinationen af strålebehandling og konkomitant kemoterapi, ofte kombineret med tumorboost ved hjælp af brachyterapi, være førstevalgsbehandling af lokalt avancerede urethralcancer. Der foreligger ikke evidensbaserede retningslinjer for denne behandling, men typisk anvendes ekstern strålebehandling (EBRT) til tumorområdet og elektive lymfeknudestationer til 45 Gy på 25 fraktioner med efterfølgende billedvejledt brachyterapi-boost på 15 Gy x 2 (12, 15-17). Anvendes udelukkende EBRT bør dosis til tumorbærende områder øges til 64 Gy i analogi til behandlingsforskrifter for vulva- og peniscancer.

Som konkomitant kemoterapi er anvendt enten (som ved blærecancer) kombinationen af mitomycin C og 5-FU (10) eller ugentlig cisplatin kombineret med enten 5-FU eller capecitabin (15, 17).

### Lokalt metastaserende eller dissemineret sygdom:

Urethralcancer rapporteres at være kemofølsom med responsrater på cisplatinbaseret kombinationskemoterapi på op til 72 % (9). Kemoterapi med henblik på downstaging kan derfor anvendes til velegnede patienter med lokalt lymfeknudemetastaserende sygdom forud for konsoliderende radikal behandling. Til patienter med fjernmetastatisk sygdom vil kemoterapi kunne tilbydes med palliativt sigte. Kombination af cisplatin og gemcitabin vil være førstevalg. Ved behandlingssvigt kan man, vejledt af foreliggende histologi, forsøge andre kombinationer målrettet planocellulære carcinomer eller adenocarcinomer.

## Opfølgning

Da urethral cancer er en sjælden sygdom, findes der ikke konsensus vedrørende opfølgning af disse patienter. Er der foretaget kirurgisk behandling, eventuelt med urin-afledning, må dette følges som beskrevet under blære tumorer. Den cancer mæssige opfølgning må afpasses efter den enkelte patient ud fra tumor stadie og type, samt hvilke behandlingsmæssige muligheder, der måtte foreligge ved påvisning af recidiv.

## Litteratur

1. Grivas PD, Davenport M, Montie JE et al. Urethral cancer. Hematol Oncol Clin N Am 2012, 26, 1291-1314.

2. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Urol* 2012, 48, 456-64.
3. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* 2006, 68, 1164-68.
4. Champ CE, Hegarty SE, Shen X, et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer. A population-based analysis. *Urology* 2012, 80, 374-82.
5. Brierley JD, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8<sup>th</sup> edn. Wiley-Blackwell, 2016.
6. Rabbani T. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer* 2011, 117, 2426-34.
7. Touijer AK, Dalbagni G. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. *Urology* 2004, 63, 33-35.
8. Gourtsoyianni S, Hudolin T, Sala E, et al. MRI at the completion of chemoradiotherapy can accurately evaluate the extent of disease in women with advanced urethral carcinoma undergoing anterior pelvic exenteration. *Clin Radiol* 2011, 66, 1072-78.
9. Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM, et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol* 2013, 31, 1171-77.
10. Kent M, Zinman L, Girshovich L et al. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. *J Urol* 2015, 193, 532-37.
11. Cohen MS, Triaca V, Billmeyer B et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. *J Urol* 2008, 179, 536-41.
12. Milosevic MF, Warde PR, Banerjee D et al. Urethral carcinoma in women: Results of treatment with primary radiotherapy. *Radiotherapy Oncol* 2000, 56, 29-35.
13. DiMarco DS, DiMarco CS, Zincke H et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol* 2004, 22, 404-09.
14. Smith Y, Hadway P, Ahmed S et al. Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma. *Br J Urol Int* 2007, 100, 82-87.
15. Magnuson WJ, Bradley K, Shaves M et al. Successful management of female urethral carcinoma with radiation therapy and concurrent chemotherapy. *Gynecologic Oncology Reports* 2012, 2, 1-3.
16. Mujkanovic MS, Tanderup K, Agerbæk M et al. Successful treatment of a 67-year old woman with urethral adenocarcinoma with the use of external beam radiotherapy and image guided adaptive interstitial brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2016, 8, 434-437.
17. Libby B, Chao D, Schneider BF. Non-surgical treatment of primary female urethral cancer. *Rare Tumors* 2010, 2, 158-160.