

Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark

Dansk BlæreCancer Gruppe

DaBlaCa

Kliniske retningslinier for urinblæretumorer

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

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 Dyrskjøt 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 april 2016 og foreligger i printvenlig PDF-udgave her:



[download](#)

1: Patologi og histologisk beskrivelse

Der nydiagnosticeres omkring 1600 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]. Invasion i lamina propria er tegn på aggressiv tumor med stor tendens til progression. Disse tumorer bør derfor behandles med særlig opmærksomhed med henblik på tidlig radikal kirurgisk behandling.

Begrebet overfladiske blæretumorer refererer både til non-invasive tumorer og til tumorer der invaderer lamina propria. Da begrebet således i prognostisk sammenhæng inkluderer to meget forskellige tumortyper, er begrebet ikke hensigtsmæssigt[2]. I det følgende vil der derfor blive skelnet mellem non-invasive og invasive blæretumorer.

Patogenese

Der er flere kendte risikofaktorer for udvikling af blæretumorer.

Cigaretrykning per se 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[4;5].

Af andre kendte ætiologiske faktorer findes benzenderivater og aromatiske aminer, der eksponeres i stål- og aluminium industrien samt i farve-, gummi, tekstil- og kemikalieindustrien. Pga. kronisk eksponering for forskellige farvestoffer har frisører en øget risiko for udvikling af blæretumor; således har en meta-analyse påvist en relativ risiko for frisører på 1,30 i forhold til baggrundsbefolkningen (95 % CI 1,20-1,42)[6]. Derimod har det ikke været muligt at påvise en øget forekomst af blæretumor ved personer, der hyppigt får farvet hår sammenlignet med personer, der aldrig har været eksponeret for hårfarveprodukter[7]. Tidligere strålebehandling mod bækkenet samt indtag af fenacetin og cyklofosamid er ligeledes kendte risikofaktorer for udvikling af transitiocellulær tumor i urinvejene[8;9].

Patogenesen ved planocellulære blæretumorer kan oftest tilskrives irritative tilstande i blæren så som tidligere bilharzia infektion, anvendelse af blærekateter gennem lang tid eller kronisk blæreinfektion[10]. Patogenesen ved adenomatøse blæretumorer kendes ikke, men urachus-rest er beskrevet som udgangspunkt for op mod en tredjedel af alle adenocarcinomer[11].

Kostfaktorer er kun minimalt associeret med udvikling af tumorer i blæren. Der er således kun fundet holdepunkt for en minimalt øget risiko ved lavt indtag af frugt og grønt samt højt fedtindtag[12].

Patologi

94% af alle tumorer udgående fra blæren stammer fra overgangsepitelet (urotelet). De resterende neoplasier udgøres af planocellulære tumorer (2%), adenomatøse tumorer (2%) eller mesenkymale og andre tumorer (2%) (DBCR 2000-2007).

Der er mange varianter af urotelialt carcinom, her kan nævnes urotelialt carcinom med enten planocellulær eller glandulær uddifferentiering, den nestede variant, den mikrocystiske variant, det lymfoepiteliomlignende carcinom, det lymfomlignende carcinom, den sarkomatoide variant af det uroteliale carcinom og den mikropapillære variant.

Den klassiske uroteliale neoplasi består af en forgrenet bindevævsgrundstok med en overfladebeklædning bestående af mere eller mindre forandret urotel. Bindevævsgrundstokken er meget karrig og oftest bredbaset. Papillomerne fremtræder fligede. Hvad angår beskrivelsen af urotelets dedifferentierungsgrad se nedenfor under "Tumorgrad".

Den hyppigste variant derudover er det uroteliale carcinom med planocellulær uddifferentiering (ses i 21% af tumorer i blæren og i 44% af tumorer i pelvis renis). Mængden af den planocellulære del af tumor kan variere betragteligt, men det er kun tumorer, der udelukkende består af planocellulært tumurvæv (gælder også en eventuel in situ komponent), der kaldes planocellulære carcinomer. Alle andre kaldes uroteliale tumorer med planocellulær uddifferentiering, og man angiver en estimeret procentdel af det planocellulære væv.

En anden variant er det mikropapilære blærecarcinom, det er en distinkt tumortype, muligvis en variant af et adenocarcinom. Den ligner ovariets serøse carcinom, men ses hyppigst hos mænd fra femte til niende dekade. Ifølge WHO er der rapporteret ca. 60 tilfælde i litteraturen og det første tilfælde er beskrevet i 1994. Tumor ses hyppigst sammen med et "almindeligt" urotelialt carcinom evt. et adenocarcinom. Der er to vækstformer, en superficiel form bestående af en tynd bindevævsgrundstok beklædt med malignt udseende celler, den anden vækstform ses i den invasive del af tumor, hvor man ser små reder eller slanke papiller, der er beliggende i retraktionshulrum. Disse kan simulere lymfatiske kar. Der er kun sjældent psammonlegemer. Der er dog oftest karinvasion ved denne tumortype, der oftest er muskelinvasiv og har en høj risiko for metastatisk sygdom. Såfremt man har et mikropapillifert element i en blæretumor, men intet detrusorvæv, bør man foretage rebiopsi. En urotelial tumor, der er mikropapillifer, skal betragtes som primær hos såvel kvinder med normal GU som hos mænd. Tumor ses ofte som metastase ved "ukendt primær tumor"[13;14].

Småcellede carcinomer i blæren forekommer dels som dele af et urotelialt eller andet carcinom, dels som en ren småcellet cancer. Det er en malign, neuroendokrin tumor, der stammer fra urotel, men hvor udseende og opførsel svarer til den tilsvarende lungetumor, dvs. en højmaligntumor. Tumorcellerne er små og runde. Man kan visualisere tumorcellerne ved hjælp af immunhistokemi. Alle tumorerne er invasive på diagnosetidspunktet og de opfører sig aggressivt. Behandlingen er primært kemoterapi og evt. cystektomi.

Blæretumorerens status beskrives ved TNM klassifikation, tumorgradering og forekomst af ledsagende dysplasi i urotelet.

T-stadie

Tumors udbredelse klassificeres i henhold til TNM klassifikationen fra Union International Contre le Cancer (UICC) fra 2009 (jvf. fig. 1 og Tabel 1)[15].

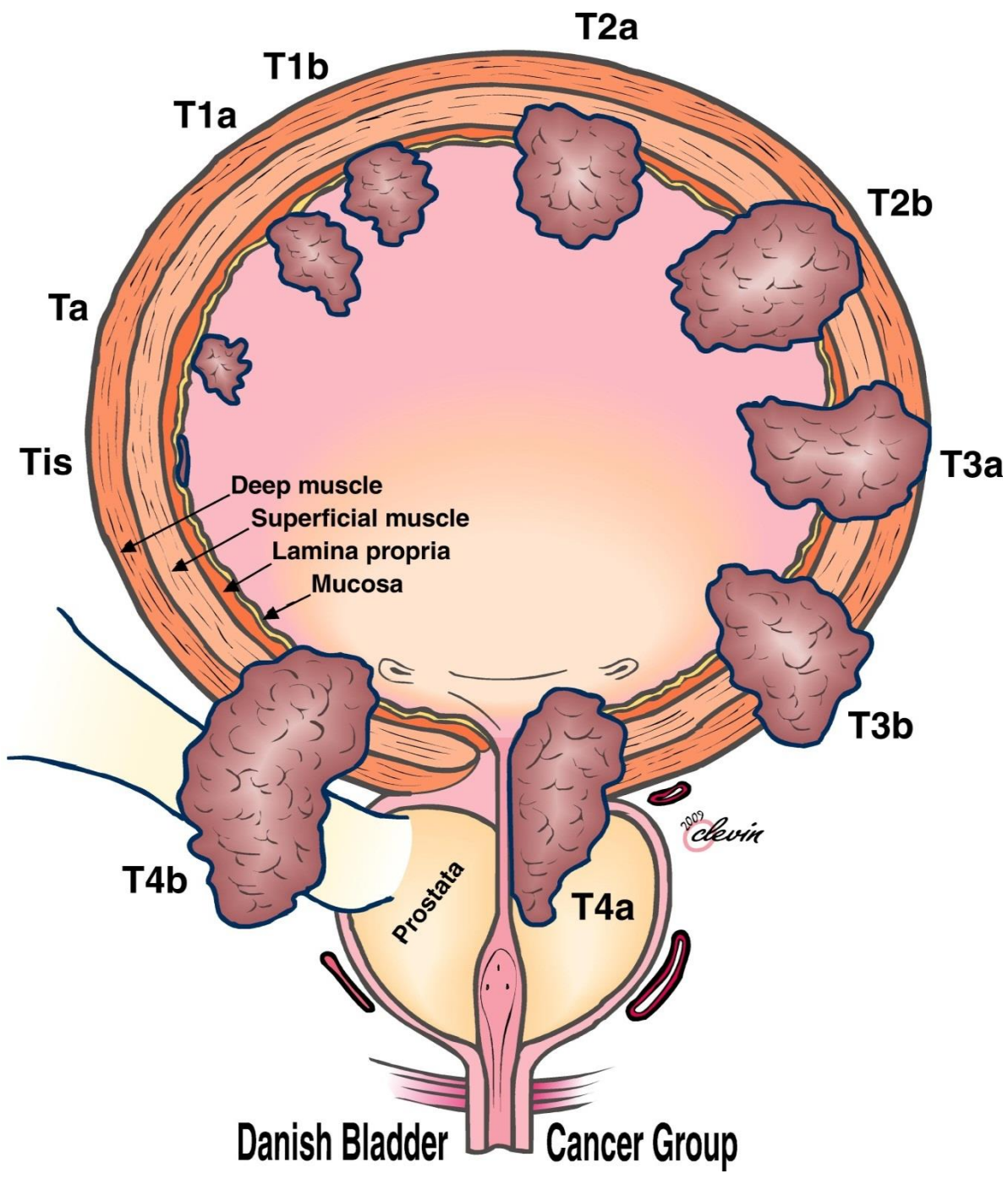


Fig. 1: T-stadie inddeling (TNM klassifikationen, Union International Contre le Cancer (UICC) 2009[15])
[Download i fuld opløsning her](#)

Tx	Oplysning om primærtumor foreligger ikke
T0	Primærtumor ikke påvist

Ta	Ikke-invasiv papilomatøs tumor	
Tis	Carcinoma in situ	
T1*	Tumorinfiltration i suburoteliale bindevæv	
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 M1)	
Mx**	Oplysning om fjernmetastaser foreligger ikke*	
M0	Ingen fjernmetastaser	
M1	Fjernmetastaser	

Tabel 1: TNM-stadie inddeling (TNM klassifikationen, Union International Contre le Cancer (UICC) 2009[15])

* 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 klassifikation, men bibeholdt som kodningsmulighed i DK).

Tumorgrad

Tumorigrad er i Danmark tidligere blevet beskrevet ved hjælp af Bergkvists inddeling, men den 1. januar 2009 erstattede WHO's 2004 klassifikation Bergkvist-graderingen, og nu anvendes kun WHO 2004-klassifikationen. Graderingen fremgår af Tabel 2. Indtil WHO 2004-klassifikationen er valideret, er det internationalt anbefalet at anvende både WHO 2004 klassifikationen og Bergkvist. WHO klassifikationen fra 1973 er aldrig anvendt i Danmark, men er i det nedenstående medtaget i tabellerne, da den har været anvendt internationalt og i internationale studier.

Visse steder anvendes terminologien "lav malignitetsgrad" og "høj malignitetsgrad". Begrundelsen for at skifte graderingssystem i Danmark var at anvende internationale klassifikationer og i disse anvendes hhv. high og low grade svarende til SNOMED-kodernes hhv. høj malignitetsgrad og lav malignitetsgrad.

DaBlaCa anbefaler derfor, at man anvender de internationale betegnelser i teksterne - men koder dansk.

Bergkvist 1965[16]		WHO 1973		WHO 2004[14]	
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	III	Lavt differentieret	High Grade	Svær grad med udtalt disorganisering af urotelet med polaritetstab, tab af superficielle celler, kernevariation, og typisk mange mitoser.

	kæmpeceller kan forekomme.				
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

Ledsagende dysplasi

Fire procent af neoplasierne er fladeformede[2]. De fladeformede dysplasier opdeles i:

- 1) dysplasi, der svarer til WHO (version 2004) urothelial dysplasia (low grade/malignancy). Denne dysplasi skal ikke graderes og svarer til Bergkvists fladeformet grad II og
- 2) urotelialt carcinoma in situ, der svarer til urothelial carcinoma in situ/fladeformet intraepitelial urotelial high grade neoplasi (høj malignitetsgrad) og er det samme som Bergkvists fladeformet grad III.

Der skelnes mellem primær og sekundær dysplasi. Primær dysplasi er betegnelsen, såfremt der ikke er ledsagende primær exofytisk tumorer i urotelet. Ved sekundær dysplasi er der ledsagende exofytisk tumor.

Såvel tumorstadiet som gradering er med til at afgøre risikoen for recidiv og progression[17;18].

Det er til dels ukendt i hvilket omfang blæretumorer er dissemineret på diagnosetidspunktet.

Der er i forbindelse med cystektomi påvist lymfeknudemetastaser hos hhv. 4%, 10%, 32%, 49% og 75% af patienterne med carcinoma in situ, T1, T2, T3 og T4 sygdom[19].

Hyperplasi, dysplasi og metaplasi generelt

Det er vigtigt, at man anvender den korrekte nomenklatur, nedenstående enkle regler skal derfor pointeres:

Hyperplasi defineres som forøgelse af et fuldt udviklet organs størrelse som følge af proliferation af organets celler

Dysplasi er en epitelforandring, der er præmalign

Hyperplasi og dysplasi er således ikke synonyme

Metaplasi er omdannelse af en differentieret celletype til en anden, der ikke normalt forekommer i det pågældende væv eller på den pågældende lokalisation. Ændringen er oftest reversibel.

Histologisk undersøgelse

Formålet med den histologiske undersøgelse er at fastslå tumortype, invasionsdybde og tumors differentieringsgrad. Desuden skal det af prognostiske hensyn oplyses hvorvidt, der findes dysplasi i den del af slimhinden, der er uden synlig tumor.

For såvel Bergkvist som for WHO er kappa-værdierne for inter- og intraobservatørvariation relativt beskedne nemlig hhv. 0,5 og 0,4.

Materialet er enten væv udhentet ved endoskopisk biopsi/resektion, et operationspræparat efter cystektomi eller lymfeknuder eller biopsi fra andet organ.

Beskrivelse af væv udtaget ved endoskopisk biopsi/resektion:

Væv udhentet ved endoskopi danner i langt de fleste tilfælde grundlaget for planlægning og videre kontrol af patientforløbet hos patienter med blæretumor.

Det anbefales, at man indstøber alt materiale dog max. 10 blokke[20].

Histologien vil oftest fastslå tumortype og differentieringsgrad. Det kan være vanskeligere at afgøre invasionsdybden. Det beskrives, om vævet inkluderer tunika muskularis (detrusor) og det vurderes, om der er invasion i lamina propria og detrusor muskulaturen. Lamina propria invasion bør opdeles i superficiel invasion (tæt under basalmembranen, stadie T1a, ca. 75% af T1 tumorerne[21] eller dyb invasion (dybere beliggende og i nærheden af større kar, stadie T1b, 25% af T1 tumorerne). En evt. muskelinvasion angives som hhv. superficiel eller dyb, hvor det er muligt. Man vurderer ligeledes, om der er invasion af lymfe- og/eller blodkar.

Da det kan være vanskeligt at vurdere invasionsdybden histologisk, kan det være af værdi at foretage en ekstern revision af TUR-B præparatet på anden afdeling. Der vil dermed være 10% af patienterne, der får et højere tumorstadie[22]. Dette gælder især ved tumorer, der invaderer lamina propria, hvor det kan være relevant med radikal behandling[23].

Peroperativ histologisk undersøgelse (frys):

Ved cystektomier kan der foretages peroperativ histologisk undersøgelse i form af frysensnitsundersøgelse af urethras resektionsrand for at afgøre, om der skal udføres uretrectomi[24].

Man anbefaler ikke rutinemæssigt frysensnitsundersøgelse af ureteresektionsrandene. Frysensnitsmikroskopien fanger kun ca 2/3 af dysplasierne, og der vil være enkelte falsk positive fund[25].

Histologisk undersøgelse af cystektomi præparatet:

Tumoren eller det tidligere resektionssted i blæren undersøges med flere snit, og tumors invasion og differentieringsgrad samt evt. invasion i lymfe- og blod-kar beskrives.

Snit svarende til selected site undersøges for dysplasi/CIS samt for forekomst af invasiv eller papillomatøs tumor.

Ureteres undersøges for dysplasi/CIS samt evt. invasiv tumor.

Pars prostatica urethrae undersøges tilsvarende for dysplasi/CIS og evt. invasiv tumor. Påvises invasiv tumor i stromaet, må det vurderes, om tumor udgår fra udførselsgangene i prostata eller skyldes nedvækst af primære 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, deres lokalisation samt forekomst af kapselgennemvækst noteres/angives.

Cytologisk undersøgelse af lymfeknuder:

Ultralydsvejledt finnålsaspiration fra retroperitoneale lymfeknuder anses for en velegnet diagnostisk metode, der anbefales ved mistanke om lymfeknudemetastaser.

Kodning til Patobank

Alle vævsbeskrivelser kodes efter de retningslinier, der er anbefalet af Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (kodebeskrivelsen ses på <http://www.patobank.dk/Snomed/BI%C3%A6rekodning-0109-vej-01012011.pdf>)

Blæreresektater og cystektomi præparater kodes desuden med pT stadie[15].

Kodesystemet er bygget op, således at den første kode angiver vævstypen og topografien (f. eks. blære), derefter følger en morfologikode, der angiver forandringens natur, denne kan kombineres med sygdomme, ætiologier, levels, differentieringsgrader etc. Endelig gives der en procedurekode, der angiver, hvordan vævet er udhentet (biopsi/resektat og lign.). **Alle cystektomier kodes i SNOMED med P306x0.**

Man koder for hver ny prøve, man får på patienten (dvs. hver gang patienten er til f. eks. kontrolcystoskopi og der udhentes tumorvæv, skal det beskrives OG kodes).

Ved kodning af cytologiske prøver bruger man betegnelsen urotelial tumor. Denne graderes og der kodes for urin/skyllevæske eller børste. Koden "Atypiske celler" anvendes, når man ikke kan afgøre, om de sette forandringer er neoplastiske eller reaktive.

Koderne lagres i Patobanken, således at man landsdækkende kan se, hvad patienten tidligere er blevet behandlet for.

Specifikke læsioner

Metaplasi: Metaplasi er erstatning af et epitel med et andet og mere robust epitel, ved f. eks. gentagen irritation eller ved infektion. Keratiniserende pladeepitelmetaplasi er formentlig den type metaplasi, der er tættest associeret med udviklingen af karcinom. Et karcinom udviklet heraf bliver planocellulært. Er der tale om en glandulær metaplasi bliver den maligne 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.

Det anbefales at **udbredt** metaplasi kontrolleres som en Ta (ikke invasiv tumor)[26-30].

Inverterede papillomatøse uroteliale tumorer: Denne type udgør 0,3% af alle uroteliale neoplasier[2]. Det anbefales, at man udelukkende anvender diagnosen ved de klassiske tilfælde dvs. velafgrænset tumorer med glat – relativ – overflade uden exofytiske områder og 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 beskedent[31].

Hereditær non-polypøs colon cancer (HNPCC)

Se venligst afsnit herom i [Kliniske retningslinier for uroteliale tumorer i øvre urinveje](#).

Molekylærbiologi

Hovedformålet med molekylær diagnostik er at identificere tumor tidligere og at finde de tumorer, der vil have størst tendens til recidiv og invasion. Den ideelle markør vil kunne angive tumors recidiv- og progressionsevne samt stadie enten ved undersøgelse af urin eller ved en blodprøve. Undersøgelse af tumorvæv er aktuelt det mest sikre.

I tidligere studier har man studeret urin-markører for recidiv dels med FISH (Fluorescens In Situ Hybridisering) dels med mikrosatellit DNA analyse samt mutationsanalyse. Disse analyser er lovende, men mangler validering, ligesom de er bekostelige.

Der findes allerede flere anvendelige markører, men de veksler i effektivitet og omkostninger – for både patient og hospitalssystem. Mutationer i tumor suppressor genet *TP53* er en af disse lovende markører, der længe har kunnet identificeres ved klassisk immunhistokemi. Mutationer i *TP53* genet er associeret med dårlig prognose, og det har desuden vist sig, at forskellige typer mutationer kan have betydning, hvad angår recidivrisiko. Derudover har man fundet, at mutationer i fibroblast growth factor receptor 3 genet (*FGFR3*) især findes hos patienter med ikke-muskelinvasiv blæretumor, og det ser ud som om, den kan anvendes til at udskille denne gruppe. Desuden har det vist sig, at tumorer med mutationer i *FGFR3* genet er associeret med en højere recidivfrekvens.

Kommende metoder vil muligvis være baseret på andre molekyler, som spiller en rolle i blæretumorerens cellecycclus og disses regulering og dysregulering samt i hæmning af apoptose og fremme af angiogenese. Når man er kommet længere med disse molekulære markører, vil en kombination af en eller flere af disse forhåbentlig kunne bidrage væsentligt til en bedre behandling af blærekræft. Desuden vil flere af molekylerne i de centrale molekulære pathways være oplagte drug targets og man vil dermed - på sigt - opnå en bedre behandling af blærekræft.

Ny microarray teknik har muliggjort såkaldt genome wide screening efter diagnostiske og prognostiske markører. Dette har medført, at man for nyligt har identificeret hele markørsæt – genekspressionssignaturer – til bestemmelse af sygdomsstadie samt progressionsrisiko. I retrospektive studier har signaturerne vist sig at være uafhængige af kliniske standardvariable. Der pågår aktuelt et stort arbejde med at validere de enkelte genetiske ekspressionssignaturer i et stort prospektivt multicenter studie støttet af EU. Visionen er, at man kan kombinere kliniske risikofaktorer med de molekulære signaturer i nomogrammer, og på denne måde give en bedre risikostratifikation af den enkelte patient[32-35].

2: Diagnose og prognostiske faktorer

Prognostiske faktorer

Betydningen af forskellige prognostiske faktorer med hensyn til recidiv og progression er undersøgt i flere studier[36-40]. 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. Low grade tumorer har traditionelt været anset til at have beskeden til ingen risiko for progression, mens grade 2 dysplasi (WHO 1973) indebærer henholdsvis 8% og 11% risiko for progression til CIS eller invasiv blærecancer inden for 2½år [41].

Uspecifikke faktorer, der påvirker prognosen i negativ retning, er fund af lav hæmoglobin og stase af øvre urinveje.

EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) har udarbejdet risikotabeller for ikke-muskelinvasiv blærecancer. (Disse kan ses her: www.eortc.be/tools/bladdercalculator)

Det er til dato de bedste, der findes. Tabellerne er baseret på blæreskyleregimer, der ikke omfatter perioperativ intravesikal instillation af kemoterapeutikum og baseret på behandlingsregimer anvendt inden for de sidste 20 år. Der indgår relativt få patienter med CIS materialet, der ligger til grund for score systemet[42].

Der henvises i øvrigt til afsnittet om molekylærbiologi.

Symptomer

Hæmaturi i varierende grad og oftest intermitterende optræder hos 80-90% af patienter med blæretumor[43]. 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.

Asymptomatiske patienter er typisk patienter med tidligere blæretumor, der får påvist recidiv/ny tumor ved kontrol, men kan også være førstegangstumorer, der tilfældigt påvises i forbindelse med anden undersøgelse.

Makroskopisk hæmaturi

Risikoen for blæretumor hos patienter med makroskopisk hæmaturi er betragtelig og angives til 10-34% afhængig af alder og ledsagesymptomer[44;45].

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 førstegangsbærebetændelse 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[46]. 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[47]. I et andet studie, der ser på aldersinddelt risiko ved hæmaturipatienter, findes kræft i urinvejene kun ved 0,44% af mænd under 50år og 0,75% af kvinder under 60 år. Først i grupperne over 60 år har mere end 3 % maligne eller premaligne fund. Langt de fleste af disse fund er blæretumorer, herefter nyretumor og ganske få uroteltumorer i øvre urinveje[48]. **Baseret på disse betragtninger anbefales, at relevante symptomer (irritative blæresymptomer, smerter over blæren eller flankesmerter) udredes og ved patienter over 60 år med samtidig forekomst af mikroskopisk hæmaturi bør dette foregå i et kræftpakkeforløb.**

Asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi

Ved screeningsundersøgelser findes mikroskopisk hæmaturi hos 6–20% af en normal befolkning[49;50]. I et koreansk screeningsstudie fandt man vedvarende mikroskopisk hæmaturi ved lidt over halvdelen af patienter med tilfældigt påvist mikroskopisk hæmaturi ved gentagen undersøgelse. Ætiologien kunne påvises hos 8,8% af de undersøgte med mikroskopisk hæmaturi. De hyppigste påviste årsager var benigne lidelser i form af stensygdom og benigne nyretumorer som eksempelvis angiomyolipom[50]. Kræft eller ikke-invasive tumorer i fraførende urinveje (urotheliale tumorer) fandtes kun hos få patienter og samlet set under 1 promille af alle patienterne med mikroskopisk hæmaturi. Således afviger andelen af positive fund ikke betydeligt fra den forventede incidens i baggrundsbefolkningen. Asymptomatisk hæmaturi har på lignende baggrund ikke givet anledning til udredning i Sverige siden 2003[51]. I en opgørelse af alle patienter i Region Midtjylland over en 2 årig periode med henvisningsdiagnosen "mikroskopisk hæmaturi" uden for pakkeforløb, fandt man kun 5 tilfælde af ikke-invasive tumorer i urinblæren og ingen kræfttilfælde blandt asymptotiske patienter uden makroskopisk hæmaturi ud af mere end 2.000 udredte patienter. **Således giver asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi samlet set ikke indikation for udredning uanset alder.**

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[52]. Der er derfor ikke indikation for yderligere opfølgning. Patienterne bør henvende sig ved makroskopisk hæmaturi, irriterende vandladningsgener eller recidiverende urinvejsinfektioner

Se også afsnittet om ["Udredningsforløb og pakkeforløb"](#).

Diagnostik

Urologisk udredning ved hæmaturi eller ved mistanke om blæretumor omfatter følgende:

- Anamnese med vægt på urinvejsymptomer, tobaksforbrug og erhvervseksponering
- Objektiv undersøgelse med palpation af abdomen, rectaleksploration/GU samt vurdering af performance status
- Urinstix og urindyrkning ved tegn på UVI
- Biokemi: s-kreatinin
- CT-urografi
- Cystoskopi

Påvises blæretumor eller anden form for patologi i blæren foretages cystoskopi i anæstesi med, så vidt det er muligt, transurethral resektion af tumor, selected site biopsier og bimanuel palpation af blæren. I kombination med den histologiske vævsundersøgelse opnås et relativt sikkert billede af tumorstadiet og grad. I mange tilfælde vil dette indgreb være den definitive behandling af blæretumoren.

Billeddiagnostik

Primær cancer i nyrer og urinveje har i de fleste tilfælde en todelt diagnostik, hvor det primære symptom, hæmaturi, udredes med cystoskopi og CT-urografi med henblik på at differentiere mellem tumorer i nyrer og tumorer i urinveje (og patienter uden sygdom eller med anden sygdom) og en efterfølgende, hovedsageligt billeddiagnostisk vej, hvor patienten stadiet inddeles og der foretages en klinisk operabilitetsvurdering.

Cancer i nyrepelvis, ureter og blære (urinvejscancer) adskiller sig fra nyrecancer ved at det er noget sjældnere at tumorerne opdages tilfældigt.

Billeddiagnostisk påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi)

CT-urografi, hvor der foretages en undersøgelse som både dækker nyren under fuldstændig kontrastopladning og urinvejene med indhold af kontraststof er den mest sensitive undersøgelse for både nyre- og urinvejscancer[53].

CT-urografi bør have en tilstrækkelig udstrækning og kvalitet til vurdering af sygdomsudbredning i hele abdomen og bør derfor inkludere hele leveren.

Hvis CT-urografi ikke kan gennemføres, er MR-urografi et alternativ og 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.

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[54;55].

Billeddiagnostisk stadieinddeling af urinvejscancer

Når patienten er endeligt stadieinddelt bør der foreligge billeddiagnostisk af thorax og hele abdomen.

Omfanget af stadieinddelingen afhænger bl. a. af hvordan pt. oprindeligt er undersøgt. Hvis den anvendte kontrastmængde ved CT-urografiens venefase er tilstrækkeligt, må det anses at patienten er tilstrækkeligt stadieinddelt i abdomen. Hvis dette ikke er tilfældet, må der foretages en sufficient undersøgelse af thorax og abdomen. Hvis undersøgelsen er tilstrækkelig mht. abdomen er en supplerende CT-skanning af thorax tilstrækkelig.

Patienter, som primært er undersøgt med MR-skanning må anses for at være tilstrækkeligt udredt i abdomen, men det afhænger i nogen grad af den anvendte protokol.

Der er ikke meget evidens for, at supplerende CT-skanning af thorax har en betydelig effekt for patienten i forhold til røntgen af thorax[56], men CT-skanning er mere sensitiv end røntgen af thorax[57] og fund af formodede metastaser vil føre til en ændring af behandlingsplanen. Det rekommanderes derfor, at patienter med urinvejscancer, hvor man overvejer radikal behandling, får foretaget CT-skanning af thorax med henblik på metastaser.

I nogle tilfælde vil forandringer, som findes ved CT-skanning af thorax ikke kunne klassificeres yderligere på grund af ringe størrelse (d.v.s. at fundene hverken kan biopteres, afklares med CT/PET eller findes ved kirurgi). Disse fund bør ikke have opsættende virkning på en eventuel behandling, men bør kontrolleres ved de opfølgende undersøgelser af patienten efter kirurgi[58].

Stadieinddelingen bør ikke være mere end fire uger gammel ved behandlingsstart.

PET/CT ved stadieinddeling

FDG-PET/CT har indtil i dag ikke været anvendt til diagnostik og stadieinddeling af blærecancer i klinisk praksis i Danmark. Årsagen skal formentligt findes i, at den fysiologiske udskillelse af FDG i urinen nedsætter sensitiviteten i og omkring blæren, således at primærtumor og perivesikale lymfeknuder vanskeligere lader sig visualisere.

I litteraturen findes ikke sikre holdepunkter for at FDG-PET/CT forbedrer diagnostik af primærtumor eller regionale lymfeknudemetastaser væsentligt sammenlignet med konventionel udredning[59-61]. Dog er sensitiviteten af FDG PET/CT til diagnosticering af lymfeknudemetastaser i flere studier vist at være højere end sensitiviteten af CT-skanning alene[62-65].

Hvad angår M-stadium har FDG PET/CT som helkropsmetode vist sig velegnet til diagnosticering af fjernmetastaser med højere sensitivitet end CT-skanning[62;65;66]. 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[62;64;66-68].

Få studier har belyst af betydningen af FDG-PET/CT for change in management[67][69]. Det bedste studie inkluderede 96 patienter med muskelinvasiv blærecancer og viste at FDG PET/CT ændrede sygdomsstadiet hos 21,9% af patienterne og behandlingsstrategien hos 13,5%[66]; den hyppigste ændring var tilvalg af neoadjuverende kemoterapi.

At FDG-PET har klinisk betydning for en sygdom, der præoperativt er vanskelig at stadieinddele korrekt, viser to studier. Et amerikansk studie, der hos 42 patienter med normal CT-skanning påviste en signifikant sammenhæng mellem overlevelse og malignitetssuspekte fund på en præoperativ PET/CT-skanning; overall survival efter 6 og 24 måneder var 63% og 23% for patienter med abnorm PET-skanning sammenlignet med 93% og 58% for patienter med normal FDG PET-skanning[63]. Tilsvarende er fundet i et hollandsk studie, hvor patienter med malignitetssuspekte fund på FDG-PET/CT skanning havde en overall survival på 14 måneder sammenlignet med 50 måneder for patienter med normal FDG-PET-skanning[70]. I en multivariabel analyse var ekstravesikale malignitetssuspekte fund på PET/CT skanning en uafhængig prognostisk markør for død.

Recidiv

Der er lavet få studier af recidiv/opfølgning. Et nyligt retrospektivt studie af 51 patienter fandt en NPV på 77% og en PPV på 94%[71].

ANBEFALING VEDR. PET/CT

Brug af FDG PET/CT i stedet for CT medfører formentlig en bedre sensitivitet hvad angår regional lymfeknudemetastaser, hvilket kan have betydning for behandlingsstrategien (neoadjuverende kemoterapi) og formentlig også har prognostisk værdi.

Hos 5-10% af patienterne findes enten fjernmetastaser eller anden synkron malign lidelse som ikke findes ved CT-skanning alene og bør identificeres inden cystektomi.

Den diagnostiske værdi til udredning af recidiv er i få studier fundet at være høj.

Hos højrisiko patienter eller patienter med intermediære fund på CT-skanning anbefales FDG-PET/CT inden radikal cystektomi.

Knoglescintigrafi

Der er ingen evidens for, at knoglescintigrafi påvirker patienternes behandlingsplan i et omfang der berettiger rutinemæssig anvendelse[72].

Billediagnostisk kontrol af urinvejscancer

Efter succesfuld behandling af invasive tumorer, hvor tumoren formodes komplet elimineret, kan patienten kontrolleres med CT-skanning af thorax og abdomen.

Patienter, som har en høj risiko for nye tumorer i urotel uden for det sted, hvor primærtumoren var lokaliseret, kan kontrolleres ved CT-urografi kombineret med CT-skanning af thorax.

Hvis CT-skanning ikke kan gennemføres, kan kontroller foregå ved MR-skanning af nyrer og urinveje og CT af thorax.

Ved kontroller af patienter i kemoterapi med resttumor er CT-skanning af thorax og abdomen tilstrækkelig til kontrol.

Se endvidere under afsnit vedr. kontrol efter hhv. lokalbehandling og kirurgisk behandling.

Billediagnostiske undersøgelser ved blæretumorer		
Diagnostik	Stadieinddeling	Kontrol
CT-urografi MR-urografi (dårligere) MR-hydrografi (endnu dårligere)	PET/CT af thorax og abdomen anbefales i stedet for konventionel CT-thorax (evt + CT-abdomen, hvis der ikke foreligger sufficient nylig CT-urografi)	CT-thorax og abdomen (standard) CT-urografi + CT-thorax (ved tumorer med hyppige urotelrecidiver)[73;74]

Uretrocystoskopi

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

Det anbefales, at indføre cystoskopet under visuel kontrol for ikke ved blind indføring at lædere urethra eller fræse eventuelle urethratumorer bort.

Tumorer beskrives med antal, størrelse og lokalisation. Endvidere beskrives, om de er solide eller papillifere, bredbaserede 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 egnede til cystektomi tages alene repræsentative resektionsbiopsier i kanten af tumor, således at invasionsdybden kan vurderes histologisk. Findes store mængder papillomatøst tumorvæv 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 "obturatorius-spasmer" og eventuelt at anvende bipolar resektion samt at undgå distension af blæren ved regulation af mængden af skyllevæske.

Selected site 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.

Ved primærtumorer er der indikation for at tage selected site biopsier (tidligere benævnt random biopsier) eller fluorescensguede biopsier, med mindre tumor makroskopisk giver udseende af at være af lav risiko.

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

Cytologisk undersøgelse af urin og skyllevæske

Cytologisk undersøgelse af celler fra urin og skyllevæske anvendes primært til påvisning af fladeformede neoplasier[75] samt til opfølgning af high grade tumorer 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 (80-90%) ved high grade tumorer og ved CIS[43]. Det antages, at sensitiviteten ved PUNLMP er ca. 10%, ved low grade tumorer ca. 30%, ved high grade tumorer 80-90% og ved CIS ca. 80%.

I hvor stort omfang urincytologi bidrager i udredningen af patienter med hæmaturi er imidlertid på det seneste draget i tvivl[76;77], idet tumorforandringerne påvises ved røntgendiagnostik og cystoskopi.

Materialets håndtering:

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

Blandingen opbevares i køleskab til den cytodiagnostiske undersøgelse foretages.

Cytologisk undersøgelse af urin eller skyllevæske anbefales i forbindelse med kontrol af high grade urotelial neoplasi inklusiv CIS[78].

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

Der findes flere tests til undersøgelse af urin med henblik på påvisning af blæretumor. Ingen af disse tests har større specificitet end cytologisk undersøgelse. Flere af testene har dog større sensitivitet end cytologisk undersøgelse for low grade blæretumorer, men for high grade tumorer er sensitiviteten ikke væsentlig højere. Det må konkluderes, at der aktuelt ikke findes tests, der kan anbefales som erstatning for cytologisk undersøgelse af urin og skyllevæske[79].

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[80-82]. PDD bør derfor overvejes til diagnosticering og kontrol af CIS. PDD bevirker også, at den enkelte tumorresektion bliver mere komplet og man finder flere tumorer. Derved nedsættes risikoen for efterladt tumorvæv

efter TUR-B[83]. Studier tyder på, at recidivfrekvensen reduceres efter anvendelse af PDD HAL[83;84]. PDD synes ikke at nedsætte risiko for progression[85]. 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[86]. Flere mindre studier har påvist en bedre diagnostik både på tumorer og CIS[87]. I et studie med to års opfølgning findes færre recidiver om end der ikke var sikker effekt[88]. Aktuelt foregår flere multicenterstudier med NBI med fokus på NBI eventuelle indflydelse ved påvisning af patologi, recidiv og progression.

Udredningsforløb og pakkeforløb

Patienter henvist med makroskopisk eller mikroskopisk hæmaturi, hvor der findes normale forhold ved CT-urografi og cystoskopi kan afsluttes mht kræftmistanken, men skal evt. yderligere symptomudredes. Patienterne anbefales fornyede undersøgelser, hvis der senere optræder symptomer fra urinvejene eller fornyet makroskopisk hæmaturi.

Hvornår en patient skal henvises til udredning i et pakkeforløb fremgår af Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for kræft i blære og i nyre":

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 (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.*

Hele kræftpakke dokumentet kan downloades fra sundhedsstyrelsen på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

3: Behandlingsstrategi og kontrol af ikke muskelinvasive tumorer

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

Behandlingsalternativerne afhænger primært af tumorstadie, men hensyntagen til patientens performance status og ønsker spiller også en rolle. Et særdeles vigtigt punkt for behandlingsresultatet og diagnostikken er komplet TUR-B, hvor al tumorvæv så vidt muligt fjernes[89;90].

Det primære mål i blæretumorbehandling er overlevelse. Da overlevelse er relateret til progression af stadie er behandlings anbefalingerne overvejende baseret på risikofaktorer for sygdomsstadie progression. Disse risikofaktorer er tumorstørrelse, recidivrate, T-stadie, primær/sekundær CIS, og tumorgrad. Tumorer kan opdeles i lav-mellem- og højrisikotumorer ved hjælp af et scoringssystem (Tabel 3)[42;91-95] (Calculator til systemet kan downloades på <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>). Det oprindelige scoringssystem anvendte WHO 1973 gradering, som DaBlaCa har konverteret til WHO 2004 gradering, som anvendes i Danmark.

	Score
Tumorantal	
1	0
>1	3
Tumordiameter	
<3 cm	0
>3 cm	3
Recidivrate	
primær tumor	0
recidiv	2
T-Stadie	
Ta	0
T1	4
Ledsagende CIS	
nej	0
ja	6
Tumorgrad	

PUNLMP/low grade	0
High grade	5

Tabel 3: EORTC scoringssystem

Patienter med score på 0 har **lav risiko** for T-stadie progression, mens patienter med score over 6 har **høj risiko** for progression. Score 1-6 indikerer **mellemstor risiko** for progression [42]. Tis er pr definition højrisiko tumor.

Risikotabellerne fra EORTC 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[96;97]

4-8-12 måneders follow-up model til follow-up af lav risiko og mellem risiko tumorer

I et dansk 7 års studie af 840 patienter med blæretumor progredierede 2,3% (6 af 255 patienter) med Ta Bergkvist grad I/II tumorer (WHO low grade, low risk tumor) til invasiv blærecancer (stadie T1 eller højere stadie), mens 23% (14 ud af 62 patienter) med Ta Bergkvist grad III tumorer (WHO high grade, high risk tumor) progredierede til invasiv sygdom. I en metaanalyse af 7 studier omfattende 2.596 patienter med Ta eller T1 tumor var 1-års risikoen for progression til muskelinvasiv sygdom efter TUR-B af lav risiko tumorer 0,2% og for mellem risiko tumorer 1%. Risiko for progression efter 5 år var 0,8% og 6%. For højrisiko tumorer var 1-års og 5-års progressionsraten mere end hhv. 10% og 35%.

På basis af det danske studie blev der defineret et follow-up regime for lav risiko og middel risiko tumorer kaldet 4-8-12 mdr. modellen (Fig 2).

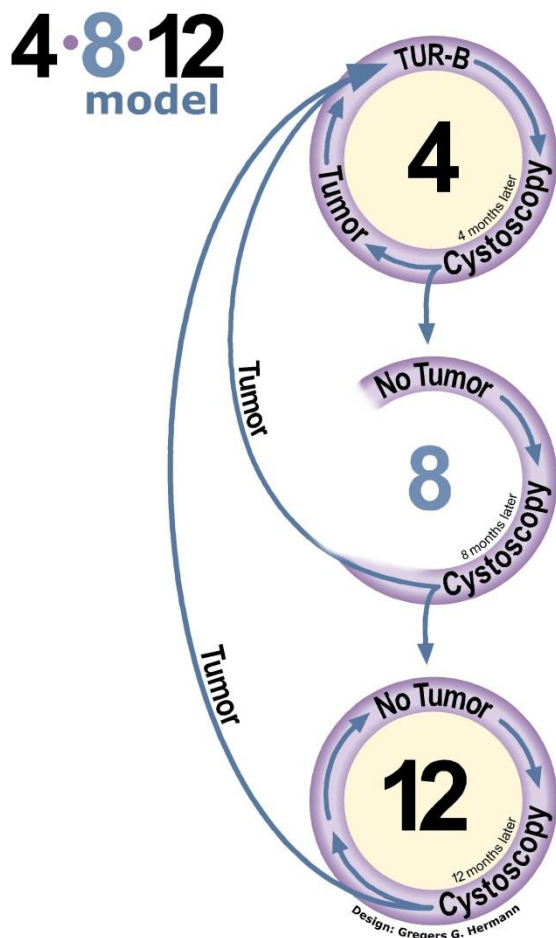


Fig. 2: 4-8-12 model til follow-up af lav-risiko og mellem-risiko tumorer. Design GG Hermann [Download i fuld opløsning her](#)

Det antages, at mange tumorrecidiver skyldes insufficient TUR-B med efterladelse af tumorvæv og manglende identifikation og fjernelse af små tumorer/dysplasi. Princippet i modellen er at fjerne al primært tumorvæv i blæren ved hyppige initiale cystoskopier/TUR-B'er og anvendelse af perioperativ kemoterapi muligvis suppleret med fluorescensassisteret cystoskopi (Photo Dynamisk Diagnose, PDD). Når blæren er rensat for tumorvæv og dysplasi, vil fremtidige tumorer være "de novo" tumorer, som antages at udvikle sig over længere tid, og derefter kan cystoskopiintervallerne øges væsentligt.

Modellen udføres praktisk ved, at der gives perioperativ intravesikal kemoterapi i forbindelse med TUR-B. På afdelinger med udstyr til PDD kan dette udføres i forbindelse med TUR-B. 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.[42;43]

Behandling af lav risiko tumorer (risk score 0, Tabel 3)

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

Endoskopisk resektion og evt. perioperativ intravesikal kemoterapi inden for 24 timer efter operationen er almindeligvis tilstrækkelig behandling[3;43;94;95;98;98-101].

Low grade Ta tumorer bør kontrolleres regelmæssigt hver 4 måned indtil patienten ikke har recidiv (4-8-12 model). Herefter udføres cystoskopi efter 8 måneder, og er der ikke recidiv ved denne cystoskopi øges intervalleret til 12 måneder. Kontrollen udføres som cystoskopi. Patienterne kan afsluttes efter 5 års recidiv frihed[18;102].

Behandling af mellem risiko tumorer (risk score 1-6, Tabel 3)

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

Endoskopisk resektion og evt. perioperativ intravesikal kemoterapi inden for 24 timer efter operationen er den primære behandling. Ambulant postoperativ blæreskyllebehandling i form af kemoterapi eller BCG kan tilbydes. Der er samme effekt af de to blæreskyllebehandlinger ved low grade tumorer, men kemoterapi er første valg på grund af færre bivirkninger. Ved manglende effekt af kemoterapi kan skiftes til BCG blæreskylninger. Ved high grade tumorer er BCG førstevalget.

Efter endt skyleregime udføres kontrol efter 4-8-12 modellen. Kontrollen udføres som cystoskopi samt cytologi ved tidligere high grade tumorer. Kontrollen er som udgangspunkt livslang, men udvalgte patienter kan afsluttes efter 5 års recidivfrihed.

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.

Behandling af høj risiko tumorer (risk score > 6, Tabel 3)

Karakteristik: multiple/recidiverende Ta high grade tumorer, Ta high grade tumorer over 3 cm, T1 tumorer og Tis.

Ta high grade (tidligere Ta grad III/IV)

Endoskopisk resektion og evt. perioperativ intravesikal kemoterapi inden for 24 timer efter operationen er den primære behandling. Det bør overvejes at foretage fornyet resektion af det tumorbærende område indenfor 2 - 6 uger grundet understaging og efterladt vitalt tumorvæv efter endoskopisk resektion hos 40-

60% af patienterne[102-105]. Ambulant postoperativ BCG skylning bør tilbydes. Risikoen for både progression og recidiv af high grade Ta tumorer er specielt stor de første år efter den primære diagnostik. Disse patienter anbefales derfor kontrolleret med cystoskopi og cytologi ca. hver 4. måned til 2 års recidivfrihed. Herefter kan intervallerne mellem kontrollerne øges til 8 og 12 måneder efter 4, 8,12 modellen[18;106]. Kontrollen bør fortsætte livslangt.

T1 tumorer

Endoskopisk resektion og evt. perioperativ intravesikal kemoterapi vil normalt være primær behandling og udgør sammen med den histologiske vurdering det overvejende diagnostiske grundlag.

Invasion i lamina propria uden muskelinvasion påvises i 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[107-110].

Vurderingen af patienter med T1 tumorer i blæren bedømt ud fra histologisk vurdering af væv fra endoskopisk resektion, kan derfor være kontroversiel og 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[17;111-114].

En gruppe af T1 tumorer opfattes som mindre aggressive end resten og er defineret ved solitære tumor med udelukkende overfladisk propriainvasion uden anden væsentlig patologi f.eks. ledsagende dysplasi[21].

Solitær T1a tumor: Det anbefales, at patienter med en mindre solitær tumor, hvor der udelukkende findes superficiel invasion i lamina propria og uden medfølgende dysplasi, forsøges behandlet med endoskopisk resektion og perioperativ intravesikal kemoterapi inden for 24 timer efter operationen. Medmindre der foreligger indikation for cystektomi, foretages re-resektion for at sikre alt tumorvæv fjernet samt at forhindre risikoen for, at efterladt tumorvæv efterhånden dækkes af normal slimhinde og derved overses ved de efterfølgende kontroller. Det har været kutyme at foretage re-resektion efter 2–6 uger, hvilket dog kan udføres tidligere[103;104]. Mangler detrusormuskulatur i primærresektatet styrker dette indikationen for re-resektion.

Ambulant intravesikal skyllebehandling med BCG bør i de fleste tilfælde 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.

Solitære T1a tumorer, der ikke umiddelbart evalueres med henblik på cystektomi, kontrolleres med cystoskopi og urincytologi hver 4. måned i 2 år, herefter livslang årlig kontrol efter 4-8-12 modellen.

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

Opstår der recidiv eller tegn på progression, foretages umiddelbart evaluering med henblik på cystektomi.

Øvrige T1 tumorer: Flere faktorer karakteriserer denne gruppe af T1 tumorer og har således stor betydning for behandlingsstrategien. Dyb invasion i lamina propria (T1b: invasion tæt på detrusormuskulatur), invasion i lymfe- eller blodkar, stor primærtumor (>3 cm), multifokalitet, eller udbredt dysplasi eller CIS i blæreslimhinden samt recidiv af tidligere radikalt reseceret tumor, er alle indikatorer på højrisiko sygdom[21;38;39;41;115;116] og afgiver hver især indikation for evaluering med henblik på cystektomi. Desuden bør cystektomi overvejes, hvis tumor er lokaliseret nedadtil på blærens forvæg, hvor resektion er vanskelig, eller hvis der er palpabel tumor efter endoskopisk resektion.

Set i lyset af den gode langtidsoverlevelse efter cystektomi for T1 tumor[117;118] samt den store erfaring med ortotop blæresubstitution, må det anbefales at vurdere muligheden for cystektomi umiddelbart, når der påvises andet end solitær mindre T1a tumor.

Det anbefales, at alle patienter med T1 tumorer (invasiv vækst) konfereres med eller henvises til et uro-onkologisk center

TIS og CIS

Behandles primært med BCG-skylning. Alternativt Mitomycin C. Kontrol af TIS bør udføres som fluorescensassisteret cystoskopi (photodynamic diagnosis, PDD) med biopsier af suspekte områder samt selected site biopsier. Værdien af selected site biopsier ved negativ PDD er uafklaret. Der skal mindst være et interval på 4-6 uger mellem sidste skyllebehandling og fluorescencystoskopi og biopsier for at undgå falsk positiv fluorescens og svært vurderbar histologi grundet skylningsinduceret inflammation[119]. Derefter tilrådes livslang kontrol som ved Ta high grade tumorer, det vil sige cystoskopi og urincytologi hver 4. måned og efter 2 års recidiv frit forløb kontrolleres som minimum en gang årligt. Urincytologi i månederne umiddelbart efter skyllebehandling kan være vanskelig at vurdere på grund af inflammation, hvorfor biopsier må udføres på vid indikation.

Ved manglende effekt af skyllebehandling på TIS/CIS eller ved tegn på progression må der på vide indikationer foretages evaluering med henblik på cystektomi[106].

Ved påvisning af CIS i urethra prostatica eller i prostatas udførselsgange bør cystektomi 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.

Blæreskylning med BCG eller kemoterapeutika

Indikation for blæreskylning med BCG eller kemoterapeutika er primær eller sekundær CISi/TIS, hyppige og/eller talrige low grade Ta recidiver, high grade Ta tumor samt T1 tumorer, der ikke cystektomeres, samt forebyggende og perioperativt i forbindelse med TUR-B[120;121].

Overordnet set anvendes intravesikal kemoterapi til low grade sygdom og BCG anvendes til high grade sygdom.

Anvendelse af skyllebehandling til T1 tumorer bør anvendes med forsigtighed, da den histologiske klassificering af specielt T1 tumorer er forbundet med en betydelig usikkerhed[22]. Endelig udskyder skyllebehandlingen tidspunktet for definitiv behandling hos de patienter, der bør tilbydes cystektomi.

Perioperativ intravesikal kemoterapi

Blæreskyllning med kemoterapi kan anvendes i tilslutning til endoskopisk tumorresektion. Ved anvendelse af 40 mg mitomycin instilleret i blæren i 1-2 timer reduceres recidiv frekvensen med 39%, når skylningen foretages indenfor 24 timer efter TUR-B[94;95;98;101;122;123]. BCG kan ikke anvendes til dette formål, da det tidligst bør anvendes 2 uger efter resektion af hensyn til den teoretiske risiko for absorption gennem en læderet blæreslimhinde. Blæreskyllning med kemoterapi indenfor 24 timer efter TUR-B påvirker ikke progressionsraten[89;90;95;98;99;124].

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 udøver 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. 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 ved behov.

Regimet ved skyllebehandling har empirisk bestået af 8 skylninger med én uges interval efterfulgt af endoskopisk og eventuel biotisk kontrol. 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.

Skyleregimet med ugentlige skylninger kan gentages, hvis den ønskede effekt ikke er opnået eller der kan skiftes mellem kemoterapeutikum og BCG eller skiftes til udelukkende skylning med BCG[38;125].

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[120]. Ved lav- og mellemrisko tumorer (tidligere Ta Bergkvist grad I/II) kan begge former for skyllebehandling anbefales om end kemoterapi er førstevalg.

Det er usikkert om intravesikal skyllebehandling kan reducere risikoen for progression af Ta, TIS og T1 tumorer. En meta-analyse har antydnet dette, men styrken af analysen er ikke stor[126;127].

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 ved behov.

BCG bør ikke gives:

- de første 2 uger efter TURB
- ved makroskopisk hæmaturi
- efter traumatisk katerisation
- ved symptomatisk urinvejs infektion
- til immunkompromitterede patienter (konfereres med relevant specialafdeling)
- til patienter med aktiv TB

Bivirkningerne til skyllebehandling med BCG er mere udtalte end ved skyllebehandling med kemoterapi [128]. 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[129]

Bivirkningerne kan forebygges med Isoniazid 300 mg x 1 fra dagen før til 2 dage efter installationen. Dette forringer ikke behandlingseffekten.

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

BCG-skylnings regime kan bestå af 6 skylninger med én uges interval efterfulgt af fluorescensguidet cystoskopi med biopsi af suspekt mucosa samt selected site biopsier 4-6 uger efter sidste skylning, såfremt indikationen er CIS. Er der ikke opnået normale forhold 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 er høj risiko for udvikling af stadieprogression. Ved komplet respons skal behandlingen fortsættes som vedligeholdelses behandling.

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[130].

Der findes ingen signifikant forskel med hensyn til progression eller overlevelse. Det er de færreste der gennemfører en tre års vedligeholdelsesbehandling[129;130].

På denne baggrund 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 efter 3 måneder, 6 måneder og derefter hver 6. måned op til 3 år. Forud for påbegyndelse af hver skylleserie foretages skopisk kontrol. Efter endt vedligeholdelsesbehandling fortsættes kontrol i hht 4-8-12 regimet.

IKKE MUSKELINVASIVE BLÆRETUMORER

- Den primære resektion bør indeholde detrusor muskel med mindre det klinisk drejer sig om en mindre tumor af lav malignitetsgrad
- Der gøres bimanuel palpation ved alle resektioner
- PDD kan anvendes. Giver mere komplet tumorresektion og bedre diagnostisk ved CIS
- Ved primær resektion tages selected site biopsier eller PDD guidede biopsier
- Re-resektion foretages efter 1-6 uger ved inkomplet primær resektion, ved pT1 tumorer, der ikke sættes til cystektomi og anbefales ved store high grade tumorer

Adjuverende behandling:

- Ved lavrisiko patienter kan en perioperativ installation af kemoterapeutica anvendes.
- Ved mellemrisiko patienter kan ambulant skylning med kemoterapeutica op til et år anvendes.
- Ved højrisko patienter anbefales BCG skylninger i 1 til 3 år.
- Patienter med stor risiko for progression vurderes med henblik på cystektomi

4: Behandlingsstrategi og kontrol for muskelinvasive tumorer

T2-T4a tumorer

Behandling

Radikal cystektomi med lymfeknude-exairese er den mest effektive enkeltbehandling af lokaliseret muskelinvasiv blærecancer[131].

Ekstern strålebehandling som monoterapi kan tilbydes i de tilfælde, hvor patienten pga. co-morbiditet eller af f.eks. psykiske årsager vurderes at være uegnet til cystektomi[132].

Systemisk kemoterapi som første valg rekommanderes ikke ved formodet lokaliseret sygdom pga. lav forekomst af komplet respons[133;134].

Lokal behandling med TUR-B anbefales kun til patienter, der pga. co-morbiditet skønnes uegnet til mere radikal, kurativ intenderet behandling. Regelmæssig "palliativ TUR-B" ved denne patientkategori kan ikke anbefales, men kan foretages ved behov f.eks. ved blødning[135].

Neo-adjuverende behandling

Præ-operativ strålebehandling bedrer ikke overlevelsen for lokaliseret blærecancer og anbefales ikke[136;137].

En meta-analyse har vist, at neoadjuvant kemoterapi med et cisplatinholdigt kombinationsregime forud for radikal cystektomi eller strålebehandling kan forlænge overlevelsen signifikant hos patienter med muskelinvasiv blærecancer[138]. Gevinsten er i størrelsesordenen 5% (absolut overlevelsesevinst fra 45 til 50%). Validiteten af analysen svækkes af, at der i de enkelte studier ikke er redegjort tilstrækkeligt for behandlingen af recidiv, og at kirurgien har været forskellig. Kombinationskemoterapi givet på tidspunktet for recidiv kan således muligvis udligne en del af den opnåede overlevelsesevinst. Til patienter under 75 år i god almentilstand (PS 0-1) med stor risiko for at udvikle metastatisk sygdom (T2-T4a) kan et tilbud om neoadjuverende kemoterapi være indiceret. En retrospektiv undersøgelse har vist, at GC også på denne indikation synes ligeværdig med MVAC[139].

Patienter med muskelinvasive tumorer kan tilbydes neoadjuverende kemoterapi med 4 serier gemcitabin og cisplatin (GC). Behandlingen forudsætter god almentilstand, GFR \geq 60 ml/min, ingen væsentlig leverfunktionsnedsættelse, perifer neuropati eller hørenedsættelse. 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 < 60 ml/min eller toksicitet grad IV afbrydes kemoterapi og patienten henvises til operation. Indikation for neoadjuverende kemoterapi vurderes på et uro-onkologisk center. 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.

Adjuverende behandling

Adjuverende kemoterapi til højrisikopatienter (pT3+ og/eller N+) er kontroversiel. Hverken randomiserede forsøg eller meta-analyser har indtil videre været i stand til at begrunde rutinemæssig anvendelse af adjuverende kemoterapi[140;141].

MUSKELINVASIV BLÆRECANCER

- **Radikal cystektomi er primær behandling hos patienter med lokaliseret muskelinvasiv blærecancer T2-T4aN0-1M0**
- **Radikal cystektomi bør inkludere lymfeknudeexiase minimum til midt på a. iliaca communis svarende til krydsningen af ureter**
- **Præoperativ neoadjuverende kemoterapi kan tilbydes egnede patienter (alder under 75 år, PS 0-1, normal nyrefunktion).**

Kontrol

Den onkologiske opfølgning sigter mod at detektere lokal- eller fjernrecidiv mhp. bedst mulig effekt af kemoterapi eller evt. kirurgisk intervention. Langtidsoverlevelsen efter kemoterapi for lymfeknuderecidiv har således vist sig, at være signifikant bedre end overlevelsen for patienter med organmetastaser. Det er derfor relevant at lave relativ tæt opfølgning af patienter med stor risiko for recidiv, hvor der er et relevant behandlingstilbud.

Ud over det onkologiske aspekt i kontrollen tjener kontrol af patienter med urinafledning som en meget vigtig del af rehabiliteringen efter det kirurgiske indgreb med "patient related outcome measures" (PROM) såsom kontinens ved patienter med neoblære, impotens- og seksualitetsproblematik samt funktionel opfølgning af urinafledning og nyrefunktion.

Hyppighed og varighed af onkologisk kontrol med billeddiagnostik tilpasses risikoen for recidiv ved den enkelte patient. Ved alle patienter er risikoen for recidiv højest i de første 2 år efter kurativ intenderet behandling og meget beskeden efter 5 år[142;143]. Risiko for recidiv for patienter med gennemvokset tumor

eller med lymfeknudemetastaser (pT3+N0 el. pTxN1-3) er markant højere end for patienter med sygdom begrænset til blæren. Det anbefales derfor at denne patientkategori kontrolleres hyppigere inden for de første 2 år, hvis der er et relevant behandlingstilbud ved positivt fund. Patienter med udbredt CIS eller dysplasi i ureteres har en øget risiko for udvikling af ny tumor i øvre urinveje og bør således kontrolleres med CT-scanninger med supplerende afløbsfase (CT-urografi). Risikoen for udvikling af nye tumorer i øvre urinveje synes ikke at være begrænset til de første 2 år, hvorfor kontrollen af disse patienter i form af årlig CT-urografi kan strække sig længere baseret på individuel vurdering eksempelvis 3-5 år i alt[143]. Supplerende scanninger kan tillægges afhængigt af en individuel risikovurdering og mulighed for behandling ved positive fund.

Tidspunktet for første kontrol efter cystektomi bør ligge tidligt nok til at detektere betydende ureteranastomose-stenoser, men ikke for tidligt til at finde tidlige behandlingskrævende recidiver.

Metabolisk og renal kontrol anbefales livslangt i form af blodprøver med måling af hæmoglobin, se-creatinin, standard bicarbonat og cobalamin (B12)[144]. 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.

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

KONTROL EFTER CYSTEKTOMI MED URINAFLEDNING

Ud fra det foreliggende anbefales, at:

- **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)**
- **"Patientrelated outcome measures" (PROM) er vigtig del af kontrol efter cystektomi og urinafledning**

T4b tumorer og patienter med udbredt N-sygdom

Patienter med T4b tumorer bør ikke tilbydes cystektomi, med mindre det foretages af palliative årsager. Patienter med udbredte lymfeknudemetastaser bør heller ikke tilbydes cystektomi. Patienter, der ikke cystektomerer på grund af udbredt sygdom, kan oftest tilbydes systemisk kemoterapi. Erkendes udbredte lymfeknudemetastaser først per-operativt, bør indgrebet afbrydes og patienten tilbydes kemoterapi med henblik på muligheden for downstaging og eventuel efterfølgende salvage cystektomi.

5: Cystektomi og urinafledning

Cystektomi

Radikal cystektomi er standardbehandling for lokaliseret og i udvalgte tilfælde af lokal avanceret blære cancer. Nye blærebevarende behandlingsregimer er under evaluering, men kan ikke anbefales på nuværende tidspunkt[145].

Hovedindikationen for radikal cystektomi er muskelinvasiv blæretumor, stadium T2-4a, N0-N1, M0. Øvrige indikationer er T1 tumor og behandlingsrefraktær Tis. Solitære, små ikke recidiverende T1a tumorer kan dog ofte behandles med blærebevarende behandling. I sjældne tilfælde kan det være indiceret at foretage cystektomi hos patienter med talrige og hyppige recidiver af Ta tumorer. Cystektomi grundet resttumor efter kemoterapi og/eller strålebehandling, salvage cystektomi, kan være indiceret hos kirurgisk egnede patienter. Hos patienter, der har gennemgået onkologisk behandling, kan palliativ cystektomi også komme på tale trods avanceret og/eller metastatisk sygdom, hvis der er store gener fra blæreregionen. Dette er dog relativt sjældent forekommende.

Indikation for cystektomi hos patienter med ikke-transitocellulære blæretumorer følger de samme retningslinier som ovenfor. Patienter med småcellede tumorer skal tilbydes kemoterapi inden eventuel cystektomi (se afsnit om kemoterapi).

Grundet indgrebets størrelse bør patienter, der tilbydes cystektomi være i relativ god almen tilstand, med en performance status 0-2. Der bør ikke være svære hjerte-kar sygdomme, og lungefunktionen skal være acceptabel. Stort alkoholforbrug og dårlig leverfunktion er kontra-indicerende for større kirurgi. Nyrefunktionen vurderes forud for indgrebet af hensyn til typen af urinafledning.

Cancer i andre organer kan være en relativ kontraindikation for cystektomi.

Ved cystektomi hos mænd fjernes urinblæren samt prostata og vesicula seminalis. I udvalgte tilfælde (Tis og pT1 tumorer) kan cystektomi foretages nervesparende med henblik på bevarelse af den erektive potens. Nervesparende cystektomi er dog mindre radikal end standardcystektomi og bør reserveres til udvalgte patienter.

Påvises præ- eller per-operativ carcinom i urethra, foretages umiddelbart total urethrektomi gennem insicion i perineum.

Ved cystektomi hos kvinder fjernes foruden blæren også genitalia interna samt foreste vaginalvæg inklusive hele urethra. Er det muligt at anlægge neoblære, bevares vagina og urethra.

I forbindelse med cystektomi foretages exairese af lymfeknuder fra bækkenvæggen. Lymfeknuderne fjernes som minimum op til midt på a. iliaca communis svarende til krydsningen af ureter, afgrænset fortil af n. genitofemoralis langs a. iliaca externa ned til symfyen, og bagtil afgrænset af a. iliaca interna og a. pudendalis, hvor de præsacrale lymfeknuder medtages. Exairesen foretages med henblik på dels en diagnostisk staging dels terapeutisk i tilfælde med få tumorpositive lymfeknuder[117;146]. Det må formodes, at patienter med få lymfeknudemetastaser vil kunne helbredes med en omhyggelig fjernelse af de regionale lymfeknuder i forbindelse med cystektomi[147]. Omfanget af exairesen har været debatteret, men på nuværende tidspunkt er dette fortsat uafklaret og må afvente pågående randomiserede studier.

I tilfælde af CIS i blæren bør der foretages præoperativ biopsi af urethra eller peroperativ frysedagnostik af urethrale resektionsrand. Frysemikroskopi af ureterale resektionsrande er mere usikker og kan undlades.

Radikal cystektomi kan udføres som laparoskopisk/robotassisteret laparoskopisk indgreb med henblik på at reducere det kirurgiske traume og dermed morbiditeten, idet det dog er essentielt, at man overholder samme kirurgiske principper som ved åben kirurgi. Hvorvidt morbiditeten reduceres er uafklaret. Urinafledning kan foretages ekstrakorporalt eller intrakorporalt under hensyntagen til længden af indgrebet[148].

Morbiditet umiddelbart efter cystektomi omfatter blødning, infektion/feber, sårruptur og abscesdannelse, embolier, DVT, post-operativ tarmparalyse, ileus, samt lækage enten ved tarmanastomosen eller i forbindelse med urinafledningen[149]. Perioperativ mortalitet beskrives i ca. 3% af tilfældene.

Robotassisteret cystektomi

Robotassisteret radikal cystektomi (RARC) har været praktiseret siden 2003, initialt beskrevet af Menon et al[150]. Siden da har der været en kraftig udvikling i antallet af cystektomier udført med robot og teknikken anvendes nu flere steder som standard cystektomi metode. Metoden blev i starten anvendt som en hybrid procedure hvor cystektomi og lymfeknudeexairese blev foretaget robotassisteret mens urinafledningen blev foretaget åbent (ekstrakorporal urinafledning). Nu foretages indgrebet de fleste steder med intrakorporal urinafledning, hvor også urinafledningen udføres robotassisteret.

Der er ganske få studier der sammenligner åben og robotassisteret radikal cystektomi, de fleste vedrører komplikationer og umiddelbare onkologiske resultater så som antal lymfeknuder og positiv kirurgisk margin, idet der ikke foreligger valide langtids- onkologiske resultater endnu[151-153].

Der er ikke egentlige kontraindikationer for RARC, men patienter med stomier er ikke velegnede til RARC, da det hindrer korrekt portplacering. Desuden kan talrige komplicerede indgreb i abdomen udgøre en relativ kontraindikation pga. risikoen for adhæreencer. Metoden synes ganske velegnet til patienter med et stort BMI[154].

Der er ikke egentlige kontraindikationer mod operation i stejlt trendelbourgs leje så længe der holdes en væskebalance på 0[155]. Man bør dog overveje en anden operationsmetode hos patienter med forhøjet intrakranielt eller intraokkulært tryk.

LAPAROSKOPISK ROBOTASSISTERET CYSTEKTOMI

- **Radikal cystektomi kan udføres som et robotassisteret indgreb med intra- eller ekstrasporal urinafledning.**
- **Indgrebet synes at være sammenligneligt med åben cystektomi hvad angår onkologiske resultater og 90 dages komplikationsrater**
- **Blodtab i forbindelse med operationen er mindre.**
- **Operationen kan være velegnet til patienter med højt BMI**

Urinafledning i forbindelse med cystektomi

I daglig praksis anvendes 3 former for urinafledning i forbindelse med cystektomi, nemlig anlæggelse af våd stomi (ileal conduite/Bricker afledning), tør stomi (kontinent pouch) eller neoblære (ortotopisk blæresubstitution). Valget af urinafledning foretages på basis af onkologiske, anatomiske og patientrelaterede overvejelser i samarbejde med patienten. En række forhold kan desuden influere på valget af urinafledning: Patientens alder, co-morbiditet (specielt nyrefunktion), tumorlokalisering i blæren (især blærehalsområdet), om patienten kan og vil foretage RIK (ren intermitterende selv-katerisation), tidligere tarmkirurgi, inflammatorisk tarmsygdom, tidligere strålebehandling mod nedre abdomen, evt. urethrastriktur samt kontinensforhold. Den vigtigste faktor ved valg af urinafledning bør dog være patientens præference. Overordnet set anlægges våd stomi hos omkring halvdelen af patienterne, og neoblære hos flertallet af resten og kontinent kutant reservoir hos et fåtal. Disse forhold kan variere mellem de enkelte afdelinger, der udfører cystektomi. Der er dog en klar tendens til, at antallet af neoblærer øges på bekostning af våde

stomier. Der foreligger ingen randomiserede studier af livskvaliteten efter de forskellige typer af urinafledning, men flere opfølgende studier viser samstemmende, at generel livskvalitet, i form af psykologiske, sociale, fysiske og funktionelle aspekter, er gode uanset valg af urinafledning[156].

De fleste mænd vil efter radikal cystektomi have erektil dysfunktion, hvilket i udvalgte tilfælde kan undgås med nervesparende teknik ved cystektomien[157]. Forekomst af seksuelle dysfunktioner hos kvinder er dårligere belyst, men indgrebet er oftest forbundet med en forkortning af vagina.

Afhængigt af hvilket tarmsegment der anvendes til urinafledningen, kan metaboliske komplikationer som vitamin B12-mangel, hyperkloræmisk metabolisk acidose og cholegene diareer ses[158].

Våd stomi (Bricker-afledning/conduite): Dette er en simpel og veletableret metode, hvis største ulempe er af kosmetisk karakter, nemlig den synlige stomi med plade og pose til urinopsamling. Der anvendes omkring 15 cm af terminale ileum. Enkelte patienter får hudproblemer omkring stomien, ca. 5% udvikler parastomalt hernie eller stomastenose[158-160]. Ældre data viser, at 1/3 af de implicerede nyrer vil miste funktion over tid, og at ca. 6% af patienter med Brickerafledning vil dø af uræmi grundet stenoser eller infektioner[161-163].

Tør stomi: Rent teknisk er pouch procedurerne mere komplicerede at udføre end anlæggelse af Brickerafledning. Der anvendes enten hø. colon halvdel plus 10-15 cm af terminale ileum eller 70-80 cm af terminale ileum, og etableres en fistel via bugvæggen til pouchen. Ved RIK hver 4.-6. time vil >95 % af patienterne være kontinente både nat og dag. Omkring 20% vil have behov for re-operation, de fleste sent i forløbet. De hyppigste komplikationer ved anlæggelse af tør stomi er stenoser, stendannelse samt problemer med tømningen og kontinensen.

Neoblære: Neoblæren udføres af 50-60 cm af terminale ileum. Omkring 95% af patienterne vil være kontinente i vågen tilstand og op mod 70% om natten[164-166]. Tidlige neoblære relaterede komplikationer (<3 måneder) ses hos op til 15% af patienterne, og sene komplikationer hos 20-25%[166;167]. Af sene komplikationer ses oftest stenoser, enten svarende til ureter anastomoserne eller svarende til blærehalsen, endvidere stendannelse og i sjældne tilfælde pyelonefrit.

6: Stråle- og kemoterapi

Strålebehandling

Strålebehandling kan anvendes til patienter med T2 til T4a-tumorer med enten ukendt N-status (Nx) eller med N0-N1, og uden tegn på fjernmetastaser (M0). Kurativt intenderet strålebehandling er ikke førstevalg til patienter der kan tilbydes cystektomi. Patienterne skal have en acceptabel almentilstand (performance status 0-2). Aldersmæssigt er der ingen specifik øvre grænse for strålebehandling[168]. Adenokarcinomer eller planocellulære karcinomer kan også tilbydes strålebehandling, hvis cystektomi ikke er mulig.

Ved kurativ strålebehandling til patienter i god almentilstand (performancestatus 0-1, under 75 år i biologisk alder) kan konkomitant kemoterapi med mitomycin og 5-floururacil overvejes. Kombinationen har vist at øge den lokoregionale kontrol signifikant[169]. Dog øges den akutte gastrointestinale toksicitet.

Efter kurativ strålebehandling bør patienter i god almentilstand kontrolleres endoskopisk. Ved recidiv må salvage cystektomi eller eventuelt systemisk kemoterapi overvejes, forudgået af CT af thorax og abdomen.

Der er almindeligvis ikke indikation for at tilbyde strålebehandling til patienter med T1-tumorer, men det kan dog komme på tale i tilfælde med meget udbredte T1-tumorer, som ikke suffieient kan behandles med transurethral resektion, 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[170-172]. Ved højt differentierede tumorer kan man, for at mindske morbiditeten, vælge kun at bestråle blæren med margin og undlade lymfeknudebestråling hos disse patienter.

Der er aldrig gennemført randomiseret fase III undersøgelse, som direkte sammenligner primær kurativt intenderet strålebehandling med cystektomi. Retrospektive sammenligninger af historiske data vil være påvirkede af selektionsbias, idet strålebehandlede kohorter ofte vil indeholde patienter som på grund af comorbide tilstande vil være fundet uegnede til cystektomi. Der foreligger enkelte, randomiserede studier som sammenligner præoperativ strålebehandling og cystektomi med radikal strålebehandling. En metaanalyse af disse har vist en overlevelsesgevinst ved cystektomi (5 års overlevelse 36 vs 20%)[132]. Det er således den almindelige opfattelse ud fra de foreliggende data, at sandsynligheden for lokalkontrol og langtidsoverlevelse er lavere ved strålebehandling end ved radikal kirurgi.

Den kurativt intenderede strålebehandling gives almindeligvis med 3D teknik. Der gives typisk i alt 30 behandlinger med 5 behandlinger om ugen dvs. en samlet behandlingstid på 6 uger. Strålebehandlingen doseres typisk med 60 Gy (2 Gy per behandling) til blæren med margin samt eventuelle involverede lymfeknuder samt 46-48 Gy (1.65 Gy per behandling) til de øvrige regionære lymfeknuder, typisk indbefattende bækkenlymfeknuderne til promontoriet.

Bivirkninger ved kurativ strålebehandling vil være afhængige af størrelsen af feltet og patientens almentilstand. Akutte bivirkninger fra gastrointestinalkanalen ses hos op til 75% i form af kvalme, diarre, mavesmerter og inkontinens for fæces. Bivirkningerne opstår 1-2 uger inde i strålebehandlingen og aftager 2-4 uger efter strålebehandlingen. Bivirkninger fra urinvejene ses hos op til 50% med dysuri, pollakisuri, smerter og blærekramper. Huden i det strålebehandlede område kan blive rød, hævet og væskende. Træthed er almindeligt forekommende under strålebehandling[168;173;174].

En del patienter får kroniske bivirkninger fra tarmen med hyppig afføring (50 %), tynd afføring (32 %), og afføringsinkontinens (19 %)[173]. Der kan også opstå kroniske bivirkninger i blæren med dysuri (13 %) og urethrastraktur. Huden i det strålebehandlede område kan blive fibrotisk og i sjældne tilfælde kan patienterne udvikle underekstremitetsødem.

Der er desuden 40-50% risiko for at udvikle erektil dysfunktion efter strålebehandling og hos ca. 5% af patienterne udvikles alvorlige senkomplikationer som skrumpeblære, ileus og fistler[173;174].

Det er forventningen, at nye teknologiske muligheder for billedvejledt strålebehandling og computerassisteret behandlingsplanlægning, som er taget i brug inden for de seneste år, vil nedbringe disse tal betydeligt.

KRITERIER FOR KURATIV STRÅLEBEHANDLING

- **Cystektomi ikke mulig/ønsket**
- **Performance status 0-2 (oppegående mindst halvdelen af dagen)**
- **Tumorstadie < T4B, N < N2**
- **(”Biologisk”) alder: ingen alderskriterier**

Pallierende strålebehandling mod blæren hos patienter med blæretumorer er effektiv til behandling af hæmaturi og kan hos en del patienter lindre smerter og irritative blæresymptomer. Bivirkningerne ved pallierende strålebehandling er beskedne og forbigående, i form af diarre, kvalme, mavesmerter og dysuri[175].

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

Kontrol efter kurativt intenderet strålebehandling

Formålet med kontrol er At opdage lokalt blære- eller fjernmetastaser (risiko min. 30 %) eller fjernmetastaser. Ved udelukkende lokalt blære- eller fjernmetastaser uden spredning kan selekterede patienter tilbydes kurativt intenderet behandling i form af cystektomi. Den onkologiske opfølgning sigter desuden mod at detektere lokal- eller fjernmetastaser tidligt mhp. bedst mulig effekt af kemoterapi. Blærekontrol foretages med cystoskopi. Første kontrol foretages ca. 3 måneder efter endt strålebehandling i generel anæstesi mhp bioptering for at sikre

komplet respons på behandlingen. Hvorvidt tilbageværende tumorvæv er vitalt kan sjældent bedømmes sikkert før denne kontrol. Det anbefales, at cystektomiegnede patienter kontrolleres første gang på højt specialiseret afdeling (uro-onkologisk center), idet manglende behandlingseffekt vil indicere udredning mhp cystektomi. Efterfølgende kontroller kan udføres som ambulant fleksibel cystoskopi udført i lokalanæstesi. Cystoskopikontrol anbefales hver 4. måned i 2 år. Herefter årlig kontrol.

Opfølgning mhp fjerne metastaser foretages som CT-skanning af thorax-abdomen og bækken. Det anbefales, at der foretages CT-skanning efter 4 mdr, 12 mdr og 24 mdr i lighed med regimet efter cystektomi.

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

Kemoterapi

Patienter med primær T4b-tumorer, N2-N3 eller M+ sygdom samt patienter med recidiv efter tidligere cystektomi eller strålebehandling er kandidater til systemisk kemoterapi. Størrelsen af en levetidsforlængelse/overlevelsesgevinst ved kombinationskemoterapi ved metastatisk eller lokalavanceret blærecancer er aldrig dokumenteret i en randomiseret undersøgelse over for understøttende behandling. Indirekte dokumentation foreligger dog i kraft af dokumentation af overlevelsesgevinst ved kombinationskemoterapi frem for enkeltstofbehandling[176] og ved anvendelse af kombinationen methotrexat + vinblastin + adriamycin + cisplatin (MVAC) frem for andre således mindre effektive regimer[177]. Størrelsen af denne overlevelsesgevinst kendes ikke, men skønnes ud fra sammenligning med historiske materialer at være i størrelsesordenen 6-12 måneder. Kombinationsbehandling med gemcitabin og cisplatin (GC) har vist sig at være ligeværdigt med MVAC hvad angår effekt, men med langt færre bivirkninger og er nu standardbehandling til patienter med lokalt avanceret og/eller metastatisk blærecancer[178].

Metastatisk blærecancer er en meget aggressiv kræftform, og ubehandlet er den mediane overlevelse 3-6 måneder. Ved anvendelse af kemoterapi i form af GC vil ca. 50% af patienterne respondere, og ca. 15% vil opnå billeddiagnostisk totalt tumorsvind. For alle, der behandles med kemoterapi, er der en samlet median overlevelse på 13-14 måneder[179]. For overlevelsen efter cisplatinbaseret kemoterapi for metastatisk og/eller lokalavanceret blærecancer er der fra flere sider påvist en række prognostiske parametre, hvoraf de vigtigste er performance status, og hvorvidt der er viscerale metastaser[178;180;181]. Hos patienter med blærecancer ses metastaser typisk i lymfeknuder, knogler, lunger og lever[182]. 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%[180;183]

KRITERIER FOR KEMOTERAPI MED CISPLATIN

- **Histologisk/cytologisk verificeret T4b og/eller N2-3 og/eller M+**
- **Performance status 0-2 (oppegående mindst halvdelen af dagen)**
- **CrEDTA-clearance \geq 50 ml/min**
- **Sufficient lever og knoglemarvsfunktion**
- **(”Biologisk”) alder $<$ 75 år**

Der gives 3 serier (en serie varer 3 uger) kemoterapi og herefter foretages CT-scanning af thorax og abdomen; ved respons eller stationær sygdom gives yderligere 3 serier.

Alle patienter, som responderer på kemoterapi, kontrolleres klinisk og billeddiagnostisk ved behandlingsafslutningen og på grundlag heraf tages stilling til behovet for endoskopisk undersøgelse. Derefter vurderes mulighederne for radikal operativ fjernelse og/eller strålebehandling af eventuel resttumor.

Patienter med nedsat nyrefunktion (GFR $<$ 50 ml/min) tåler ikke behandling med cisplatin. Der findes ikke nogen valideret, effektiv standardkemoterapi til disse patienter. Forskellige ikke-nyretoksiske stoffer har vist effekt i fase II undersøgelser. I Danmark har man valgt at anvende behandling med carboplatin og gemcitabin (CaG), der har vist effekt (RR 25-45%), en acceptabel bivirkningsprofil og vil, i fravær af tilgængelige protokoller, ofte kunne tilbydes patienter med nyrefunktionspåvirkning ned til GFR på 30 ml/min.

Patienter med recidiv/progression efter 1. linie kemoterapi med GC uden væsentlig toksitet og med mindst 6 måneders progressionsfrit interval tilbydes reinduktion med GC. Patienter med progression under eller inden for 6 måneder efter 1. linie GC eller progression efter CaG tilbydes vinflunine[184].

Blærecancer som indeholder en småcellet, neuroendokrint uddifferentieret komponent udgør få procent af de maligne blæretumorer. Den småcellede/neuroendokrine komponent udgør mindst 10% før tumor klassificeres som småcellet/neuroendocrin. Der findes ingen randomiserede kliniske undersøgelser, som kan danne basis for rekommandationer for behandlingen af småcellet anaplastisk blærecancer. Internationalt behandles sædvanligvis efter samme retningslinier, som anvendes ved behandling af småcellet lungecancer.

Patienter med lokaliseret sygdom tilbydes 4 serier kemoterapi (etoposid og platin) efterfulgt af lokal behandling i form af cystektomi eller strålebehandling med 60 Gy mod blæren og 45-50 Gy mod lymfeknuder i pelvis[185;186]. Patienter med metastatisk sygdom behandles med etoposid og platin hver 3. uge i alt 6 serier. Ved progression under eller inden for 3 måneder efter 1. linie kan 2. linie behandling med topotecan tilbydes. Ved recidiv efter 3 måneder tilbydes reinduktion med etoposid/platin. Som 3. linie kan cyclophosphamid, doxorubicin og vinkristin anvendes.

Kontrol efter kemoterapi

Kontrol hos patienter efter behandling for metastastisk sygdom afhænger af sygdomsstatus og almentilstand.

Patienter i performancestatus >1 skal ikke kontrolleres, men tilbydes pallierende og understøttende foranstaltninger. Kun patienter i performance 0-1 med respons efter kemoterapi, hvor man ved sygdomsprogression kan tilbyde evt. 2. linie behandling, skal kontrolleres regelmæssigt. Kontrollen 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.

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

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

Referencer

- (1) http://www.sst.dk/publ/tidsskrifter/nyetal/pdf/2008/04_08.pdf. 2009.

Ref Type: Internet Communication

- (2) <http://www.urologi.dk/sektioner/DBCR/DBCR2005yearreport.pdf>. 2009.

Ref Type: Internet Communication

- (3) Bryan RT, Wallace DMA. 'Superficial' bladder cancer - time to uncouple pT1 tumours from pTa tumours. *BJU Int* 2002; 90:846-852.
- (4) Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jackel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000; 86:289-294.
- (5) Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjønneland A, Overvad K, Chapelon FC, Nagel G, Chang-Claude J, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Oikonomou E, Berrino F, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Gram IT, Braaten T, Lund E, Gonzalez CA, Berglund GÅ, Allen N, Roddam A, Bingham S, Riboli E. Tobacco smoke and bladder cancer--in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006; 119:2412-2416.

- (6) Takkouche B, Regueira-Mendez C, Montes-Martinez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2009.
- (7) Kelsh MA, Alexander DD, Kalmes RM, Buffler PA. Personal use of hair dyes and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiologic data. *Cancer Causes Control* 2008; 19:549-558.
- (8) Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2008; 179:S7-S11.
- (9) Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environ Health* 46:6-15.
- (10) Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, Whiteneck GG, Lezotte DC, Hamman RF. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:346-351.
- (11) Wilson TG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Warner NE, Skinner DG. Primary adenocarcinoma of bladder. *Urology* 1991; 38:223-226.
- (12) Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000; 151:693-702.
- (13) Foster CS. *Pathology of the Urinary Bladder*. Saunders, 2004.
- (14) Eble et al. *WHO Classification of Tumours: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 2004.
- (15) Sobin LH, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, 2002.
- (16) 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; 130:371-378.
- (17) Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. *BJU Int* 2004; 93:60-63.
- (18) Zieger K, Olsen PR, Wolf H, Hojgaard K. Long term follow-up of superficial invasive bladder carcinoma with or without concomitant epithelial atypia--recurrence and progression. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36:52-59.
- (19) 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 Int* 2000; 85:817-823.
- (20) 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 Uro-pathology and the Uro-pathology Working Group. *Virchows Arch* 2004; 445:103-110.
- (21) 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. *J Urol* 1998; 159:91-94.

- (22) 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. *J Urol* 2000; 164:1533-1537.
- (23) 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; 52:1009-1013.
- (24) Leuret T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, Botto H. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatectomy. *Eur Urol* 1998; 33:170-174.
- (25) Schoenberg MP, Carter HB, Epstein JI. Ureteral frozen section analysis during cystectomy: a reassessment. *J Urol* 1996; 155:1218-1220.
- (26) Ozbey I, Aksoy Y, Polat O, Bicgi O, Demirel A. Squamous metaplasia of the bladder: findings in 14 patients and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 1999; 31:457-461.
- (27) 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. *Eur Urol* 2002; 42:469-474.
- (28) Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de MA, Montironi R, Sesterhenn I, van det Kwast KT, Mazerolles C. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch* 2002; 440:3-11.
- (29) Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:883-891.
- (30) Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int* 2008; 81:247-251.
- (31) Epstein JI, Amin MB, Reuter VE. *Bladder biopsy interpretation*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.
- (32) Shirodkar SP, Lokeshwar VB. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics--where do we stand? *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8:1111-1123.
- (33) Dyrskjot L, Zieger K, Real FX, Malats N, Carrato A, Hurst C, Kotwal S, Knowles M, Malmstrom PU, de la TM, Wester K, Allory Y, Vordos D, Caillaud A, Radvanyi F, Hein AM, Jensen JL, Jensen KM, Marcussen N, Orntoft TF. Gene expression signatures predict outcome in non-muscle-invasive bladder carcinoma: a multicenter validation study. *Clin Cancer Res* 2007; 13:3545-3551.
- (34) George B, Datar RH, Wu L, Cai J, Patten N, Beil SJ, Groshen S, Stein J, Skinner D, Jones PA, Cote RJ. p53 gene and protein status: the role of p53 alterations in predicting outcome in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5352-5358.
- (35) Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amoros A, Tardon A, Carrato A, Serra C, Malats N, Real FX. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006; 24:3664-3671.
- (36) Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term survival of patients with bladder tumours: the significance of risk factors. *Br J Urol* 1998; 82:667-672.

- (37) Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1840-1846.
- (38) Allard P, Bernard P, Fradet Y, Totu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998; 81:692-698.
- (39) 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). *J Urol* 1989; 142:284-288.
- (40) 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. *Br J Urol* 1998; 81:686-691.
- (41) Cheng L, Chevillat JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:443-447.
- (42) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DWW, Kurth K. 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; 49:466-5.
- (43) Hermann GG, Steven K, Horn T. Blaere-cancer-registeret. Klinisk Studierapport. 1997. Kobenhavns Universitet. Panum Institutet.

Ref Type: Report

- (44) Lynch TH, Waymont B, Dunn JA, Hughes MA, Wallace DM. Repeat testing for haematuria and underlying urological pathology. *Br J Urol* 1994; 74:730-732.
- (45) Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78:691-696.
- (46) Flyger HL, Bjerrum PJ, West-Nielsen E, Bodker AW, Meyhoff HH. [Usefulness of urine dipsticks in the diagnosis of microscopic hematuria]. *Ugeskr Laeger* 1996; 158:6759-6762.
- (47) Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, Aspera AM, Jacobsen SJ. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:129-138.
- (48) 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. *BJU Int* 2006; 97:301-305.
- (49) Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992; 148:788-790.
- (50) Kang M, Lee S, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE, Jeong CW. Characteristics and significant predictors of detecting underlying diseases in adults with asymptomatic microscopic hematuria: A large case series of a Korean population. *Int J Urol* 2015; 22:389-393.
- (51) Malmstrom PU. Time to abandon testing for microscopic haematuria in adults? *BMJ* 2003; 326:813-815.

- (52) Madeb R, Golijanin D, Knopf J, Davis M, Feng C, Fender A, Stephenson L, Messing EM. Long-term outcome of patients with a negative work-up for asymptomatic microhematuria. *Urology* 2010; 75:20-25.
- (53) Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology* 2008; 249:195-202.
- (54) Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45:183-205.
- (55) Blake MA, Kalra MK. Imaging of urinary tract tumors. *Cancer Treat Res* 2008; 143:299-317.
- (56) Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993; 150:1112-1114.
- (57) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105.
- (58) Attina D, Niro F, Stellino M, Ciccarese F, Mineo G, Sverzellati N, Zompatori M. Evolution of the subsolid pulmonary nodule: a retrospective study in patients with different neoplastic diseases in a nonscreening clinical context. *Radiol Med* 2013.
- (59) Wang N, Jiang P, Lu Y. Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for detecting bladder lesions? A meta-analysis of the literature. *Urol Int* 2014; 92:143-149.
- (60) Zhang H, Xing W, Kang Q, Chen C, Wang L, Lu J. Diagnostic value of [18F] FDG-PET and PET/CT in urinary bladder cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2015; 36:3209-3214.
- (61) Aljabery F, Lindblom G, Skoog S, Shabo I, Olsson H, Rosell J, Jahnsen S. PET/CT versus conventional CT for detection of lymph node metastases in patients with locally advanced bladder cancer. *BMC Urol* 2015; 15:87.
- (62) Goodfellow H, Viney Z, Hughes P, Rankin S, Rottenberg G, Hughes S, Evison F, Dasgupta P, O'Brien T, Khan MS. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer. *BJU Int* 2014; 114:389-395.
- (63) Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, Siegel C, Cao D, Gao F, Siegel BA. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:4314-4320.
- (64) 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. *BJU Int* 2010; 106:658-663.
- (65) Soubra A, Hayward D, Dahm P, Goldfarb R, Froehlich J, Jha G, Konety BR. 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 J Urol* 2016.
- (66) Drieskens O, Oyen R, Van PH, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:1412-1417.

- (67) 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. *BJU Int* 2013; 112:729-734.
- (68) Yang Z, Pan L, Cheng J, Hu S, Xu J, Ye D, Zhang Y. Clinical value of whole body fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the detection of metastatic bladder cancer. *Int J Urol* 2012; 19:639-644.
- (69) Apolo AB, Riches J, Schoder H, Akin O, Trout A, Milowsky MI, Bajorin DF. Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in bladder cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:3973-3978.
- (70) Mertens LS, Mir MC, Scott AM, Lee ST, Fioole-Bruining A, Vegt E, Vogel WV, Manecksha R, Bolton D, Davis ID, Horenblas S, van Rhijn BW, Lawrentschuk N. 18F-fluorodeoxyglucose--positron emission tomography/computed tomography aids staging and predicts mortality in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2014; 83:393-398.
- (71) Ozturk H, Karapolat I. Efficacy of F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in restaging muscle-invasive bladder cancer following radical cystectomy. *Exp Ther Med* 2015; 9:717-724.
- (72) Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. *BMC Med* 2013; 11:104.
- (73) Sternberg IA, Keren Paz GE, Chen LY, Herr HW, Donat SM, Bochner BH, Dalbagni G. Upper tract imaging surveillance is not effective in diagnosing upper tract recurrence in patients followed for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013; 190:1187-1191.
- (74) Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Ratti D, Macchi A, Casellato S, Bozzini G, Carmignani L. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012; 188:2046-2054.
- (75) Esposti PL, Moberger G, Zajicek J. The cytologic diagnosis of transitional cell tumors of the urinary bladder and its histologic basis. A study of 567 cases of urinary-tract disorder including 170 untreated and 182 irradiated bladder tumors. *Acta Cytol* 1970; 14:145-155.
- (76) 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; 75:1278-1282.
- (77) Viswanath S, Zelfhof B, Ho E, Sethia K, Mills R. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90:153-155.
- (78) Aharony S, Baniel J, Yossepowitch O. Clinically unconfirmed positive urinary cytology: diagnostic implications and oncological outcomes. *BJU Int* 2011; 108:E179-E183.
- (79) Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity? *J Urol* 2001; 165:1067-1077.
- (80) Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, Droller MJ. A comparison of hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol* 2007; 178:68-73.
- (81) Schmidbauer JA, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004; 171:135-138.

- (82) Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, Ray E, Fradet Y, Karl A, Burgues JP, Witjes JA, Stenzl A, Jichlinski P, Jocham D. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013; 64:846-854.
- (83) 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. *BJU Int* 2011; 108:E297-E303.
- (84) Babjuk M, Soukup V, Petrek R, Jirsa M, Dvorcek J. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005; 96:798-802.
- (85) Denzinger S, Wieland WF, Otto W, Filbeck T, Knuechel R, Burger M. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. *BJU Int* 2008; 101:566-569.
- (86) Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DM. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int* 2008; 101:702-705.
- (87) Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012; 110:E680-E687.
- (88) Herr HW. Randomized Trial of Narrow-band Versus White-light Cystoscopy for Restaging (Second-look) Transurethral Resection of Bladder Tumors. *Eur Urol* 2014.
- (89) Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffieux C, Sylvester RJ. 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. *Eur Urol* 2002; 41:523-531.
- (90) 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; 63:873-877.
- (91) Bouffieux C, Denis L, Oosterlinck W, Viggiano G, Vergison B, Keuppens F, De Pauw M, Sylvester R, Chevart B. Adjuvant chemotherapy of recurrent superficial transitional cell carcinoma: results of a European organization for research on treatment of cancer randomized trial comparing intravesical instillation of thiotepa, doxorubicin and cisplatin. The European Organization for Research on Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1992; 148:297-301.
- (92) Kurth K, Tunn U, Ay R, Schroder FH, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, Ten Kate F, De Pauw M, Sylvester R. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997; 158:378-384.
- (93) Witjes JA, Meijden AP, Collette L, Sylvester R, Debruyne FM, van Aubel A, Witjes WP. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guerin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. EORTC GU Group and the Dutch South East Cooperative Urological Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. *Urology* 1998; 52:403-410.
- (94) 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. *J Urol* 1993; 149:749-752.

- (95) Bouffieux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, Sylvester R. 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. *J Urol* 1995; 153:934-941.
- (96) Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Ojea A, Portillo J, Montesinos M, Gonzalez M, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Isorna S, Muntanola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Pineiro JA. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011; 60:423-430.
- (97) Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, Portillo J, Ojea A, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Montesinos M, Isorna S, Muntanola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Pineiro JA. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009; 182:2195-2203.
- (98) Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS, Grigor KM, Hall RR, Hargreave TB, Munson K, Newling DW, Richards B, Robinson MR, Rose MB, Smith PH, Williams JL, Whelan P. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol* 1996; 155:1233-1238.
- (99) 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. *J Urol* 1993; 149:749-752.
- (100) Storm HH, Engholm G. [Relative survival of Danish cancer patients diagnosed 1981 to 1997 and followed to 2001. A status report]. *Ugeskr Laeger* 2002; 164:2855-2864.
- (101) Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmang S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008; 179:101-105.
- (102) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54:303-314.
- (103) Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, Rassweiler J, Jocham D, Eisenberger F, Tauber R, Stenzl A, Hofstetter A. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol* 2002; 168:475-478.
- (104) 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. *J Urol* 1991; 146:316-318.
- (105) Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006; 175:1641-1644.
- (106) Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995; 153:1823-1826.

- (107) 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. *J Urol* 2003; 170:433-437.
- (108) Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006; 97:1194-1198.
- (109) Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol* 2007; 177:75-79.
- (110) Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* 2008; 102:1242-1246.
- (111) 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. *Eur Urol* 2004; 45:292-296.
- (112) 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? *Eur Urol* 2008; 53:146-152.
- (113) 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. *J Urol* 1994; 151:31-35.
- (114) Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, Groshen S, Lieskovsky G, Boyd SD, Skinner DG. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995; 76:833-839.
- (115) 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. *Br J Urol* 1998; 81:686-691.
- (116) 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. *J Urol* 1997; 157:800-803.
- (117) Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int* 2003; 92:12-17.
- (118) Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002; 41:440-448.
- (119) Grimbergen MCM, van Swol CFP, Jonges TGN, Boon TA, van Moorselaar RJA. Reduced specificity of 5-ALA induced fluorescence in photodynamic diagnosis of transitional cell carcinoma after previous intravesical therapy. *Eur Urol* 2003; 44:51-56.
- (120) Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlan BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999; 161:1124-1127.
- (121) Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 Bladder Cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001986.

- (122) Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999; 161:1120-1123.
- (123) Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T, Richthoff J, Hagberg G, Grabe M, Bendahl PO, Mansson W, Liedberg F. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009; 55:773-780.
- (124) 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. *J Urol* 2004; 171:2186-90, quiz.
- (125) Palou J, Laguna P, Millan-Rodriguez F, Hall RR, Salvador-Bayarri J, Vicente-Rodriguez J. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol* 2001; 165:1488-1491.
- (126) 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. *J Urol* 2002; 168:1964-1970.
- (127) Hermann GG. Personlig meddelelse. 2004. Det danske Cochrane Center.

Ref Type: Generic

- (128) Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000; 163:1124-1129.
- (129) Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van AG, Gontero P, Turkeri L, Marreaud S, Collette S, Oosterlinck W. 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. *Eur Urol* 2014; 65:69-76.
- (130) Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van AG, Gontero P, Hoeltl W, Turkeri L, Marreaud S, Collette S, Oosterlinck W. 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. *Eur Urol* 2013; 63:462-472.
- (131) Huang GJ, Stein JP. Open radical cystectomy with lymphadenectomy remains the treatment of choice for invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2007; 17:369-375.
- (132) Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002079.
- (133) Roberts JT, Fossa SD, Richards B, Kaye SB, White EF, Robinson MC, Uscinska B, Parmar MK. 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. *Br J Urol* 1991; 68:162-168.
- (134) Martinez-Pineiro JA, Gonzalez MM, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, Escudero A, Jimenez CF, Isorna S. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive

transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995; 153:964-973.

- (135) Basso U, Bassi P, Sava T, Monfardini S. Management of muscle-invasive bladder cancer in the elderly. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4:1017-1035.
- (136) Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998; 18:1931-1934.
- (137) Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003; 42:567-581.
- (138) 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; 48:202-205.
- (139) Dash A, Pettus JA, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Russo P, Boyle MG, Milowsky MI, Bajorin DF. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008; 113:2471-2477.
- (140) Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data) *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006018.
- (141) EAU guidelines. *Bladder Cancer: Muscle-invasive and Metastatic*. 2009.

Ref Type: Internet Communication

- (142) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:666-675.
- (143) 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; 58:486-494.
- (144) Bakke A, Jensen KM, Jonsson O, Jonsson E, Mansson W, Paananen I, Schultz A, Thind P, Tuhkanen K. The rationale behind recommendations for follow-up after urinary diversion: an evidence-based approach. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41:261-269.
- (145) Hautmann RE, Stein JP. Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction. *Urol Clin North Am* 2005; 32:177-185.
- (146) Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000; 85:817-823.
- (147) Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998; 160:2015-2019.
- (148) Challacombe BJ, Bochner BH, Dasgupta P, Gill I, Guru K, Herr H, Mottrie A, Pruthi R, Redorta JP, Wiklund P. The role of laparoscopic and robotic cystectomy in the management of muscle-invasive bladder cancer with special emphasis on cancer control and complications. *Eur Urol* 2011; 60:767-775.

- (149) Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J, Schulman C. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol* 2001; 39:79-84.
- (150) Menon M, Hemal AK, Tewari A, Shrivastava A, Shoma AM, El-Tabey NA, Shaaban A, bol-Enein H, Ghoneim MA. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int* 2003; 92:232-236.
- (151) Yuh B, Wilson T, Bochner B, Chan K, Palou J, Stenzl A, Montorsi F, Thalmann G, Guru K, Catto JW, Wiklund PN, Novara G. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015; 67:402-422.
- (152) Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, Coleman JA, Mathew S, Vickers A, Schnorr GC, Feuerstein MA, Rapkin B, Parra RO, Herr HW, Laudone VP. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol* 2015; 67:1042-1050.
- (153) Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, Peacock JL, Rimington P, Dasgupta P. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 2015.
- (154) Chan JK, Gardner AB, Taylor K, Thompson CA, Blansit K, Yu X, Kapp DS. Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients - A comparative analysis of total charges and complication rates. *Gynecol Oncol* 2015; 139:300-305.
- (155) Miller TE, Raghunathan K, Gan TJ. State-of-the-art fluid management in the operating room. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28:261-273.
- (156) Mansson A, Mansson W. When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary diversion. *World J Urol* 1999; 17:211-218.
- (157) Horenblas S, Meinhardt W, Ijzerman W, Moonen LF. Sexuality preserving cystectomy and neobladder: initial results. *J Urol* 2001; 166:837-840.
- (158) Schmidt JD, Hawtrey CE, Flocks RH, Culp DA. Complications, results and problems of ileal conduit diversions. *J Urol* 1973; 109:210-216.
- (159) Marshall FF, Leadbetter WF, Dretler SP. Ileal conduit parastomal hernias. *J Urol* 1975; 114:40-42.
- (160) Sullivan JW, Grabstald H, Whitmore WF. Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: review of 336 cases. *J Urol* 1980; 124:797-801.
- (161) Middleton AW, Hendren WH. Ileal conduits in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. *J Urol* 1976; 115:591-595.
- (162) Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH. Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later: analysis of complications, pyelography, renal function and bacteriology. *J Urol* 1975; 114:289-295.
- (163) Richie JP. Intestinal loop urinary diversion in children. *J Urol* 1974; 111:687-689.
- (164) Studer UE, Danuser H, Merz VW, Springer JP, Zingg EJ. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol* 1995; 154:49-56.

- (165) Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* 1999; 161:422-427.
- (166) Jensen JB, Lundbeck F, Jensen KM. Complications and neobladder function of the Hautmann orthotopic ileal neobladder. *BJU Int* 2006; 98:1289-1294.
- (167) Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol* 1999; 161:1057-1066.
- (168) Sengelov L, Klintorp S, Havsteen H, Kamby C, Hansen SL, von der Maase H. Treatment outcome following radiotherapy in elderly patients with bladder cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44:53-58.
- (169) James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Sizer B, Sreenivasan T, Hendron C, Lewis R, Waters R, Huddart RA. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1477-1488.
- (170) Quilty PM, Duncan W. Treatment of superficial (T1) tumours of the bladder by radical radiotherapy. *Br J Urol* 1986; 58:147-152.
- (171) Gospodarowicz MK, Rider WD, Keen CW, Connolly JG, Jewett MA, Cummings BJ, Duncan W, Warde P, Chua T. Bladder cancer: long-term follow-up results of patients treated with radical radiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991; 3:155-161.
- (172) Rodel C, Dunst J, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Schrott KM, Sauer R. Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2001; 177:82-88.
- (173) Fokdal L, Hoyer M, Meldgaard P, von der Maase H. Long-term bladder, colorectal, and sexual functions after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004; 72:139-145.
- (174) Henningsohn L, Wijkstrom H, Dickman PW, Bergmark K, Steineck G. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2002; 62:215-225.
- (175) Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, Trevor Roberts J, Graham JD, Hoskin PJ, Fossa SD, Uscinska BM, Parmar MK. 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; 47:379-388.
- (176) Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1066-1073.
- (177) Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8:1050-1055.
- (178) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. 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. *J Clin Oncol* 2000; 18:3068-3077.
- (179) von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3:11-19.

- (180) Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:3173-3181.
- (181) 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; 46:357-364.
- (182) Sengelov L, Kamby C, von der MH. Pattern of metastases in relation to characteristics of primary tumor and treatment in patients with disseminated urothelial carcinoma. *J Urol* 1996; 155:111-114.
- (183) von der MH, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. 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; 23:4602-4608.
- (184) Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der MH. 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; 27:4454-4461.
- (185) Church DN, Bahl A. Clinical review - small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Treat Rev* 2006; 32:588-593.
- (186) Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004; 172:481-484.