

Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urin- ledare och urinrör

Nationellt vårdprogram

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2013-05-23	Version 1.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2015-08-25	Version 1.1. Revidering fastställd av RRC i samverkan. Revideringen avser huvudsakligen a. nya rekommendationer för - omvårdnad - Narrow Band Imaging (NBI) - EMDA (electromotive drug administration) - termokemoterapi - FDG-PET-CT vid invasiv blåscancer b. justeringar i förhållande till det standardiserade vårdförloppet.

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2015-08-25

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum syd.

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på www.cancercentrum.se.

Nationellt vårdprogram för cancer i urinblåsa, urinledare, urinrör och njurbäcken

ISBN: 978-91-87587-17-7

1.	INLEDNING	8
1.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	8
1.1.1	Vårdprogramgruppen nationellt	8
1.1.2	Svensk Förening För UroOnkologis (SFUO) diagnosgrupp för blåscancer	10
1.2	Förändringar jämfört med tidigare version	10
1.3	Evidensgradering.....	11
2.	MÅL MED VÅRDPROGRAMMET	12
	Referenser.....	12
3.	EPIDEMIOLOGI	13
	Referenser.....	14
4.	MAKROHEMATURI OCH ETIOLOGI	15
4.1	Utredning av makrohematuri	15
4.2	Diagnostisk fördröjning	15
	Rekommendationer	17
	Referenser.....	17
4.3	Etiologi	18
	Referenser.....	19
5.	PRIMÄR PREVENTION OCH TIDIG DIAGNOSTIK.....	20
	Rekommendationer	20
5.1	Urotelial cancer vid Lynch syndrom.....	20
	Referenser.....	21
6.	SYM TOM, KLINISKA FYND, DIAGNOSTIK	22
6.1	Vanliga symtom	22
6.2	CT-urografi och cystoskopi	22
6.3	Kompletterande diagnostik	22
6.4	Stadieindelning	22
6.4.1	TURB	22
6.4.2	CT och MR	23
6.5	Särskilda tekniker.....	23
6.5.1	Fluorescens-diagnostik och Narrow Band Imaging	23
6.5.2	PET-CT.....	24
	Rekommendationer	25
	Referenser.....	25

7.	KATEGORISERING AV TUMÖREN	27
8.	MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS	30
	Rekommendationer	30
	Referenser.....	31
9.	PRIMÄR BEHANDLING	32
9.1	Blåscancer.....	32
9.1.1	TaG1-G2-tumörer.....	32
9.1.2	TaG3 + T1 tumörer	33
9.1.3	Återfall efter BCG-behandling.....	34
9.1.4	Carcinoma in Situ (Tis)	35
	Rekommendationer	35
	Referenser.....	36
9.1.5	Muskelinvasiv blåscancer (T2-T4a)	38
	Rekommendationer	39
	Referenser.....	40
9.1.6	Neoadjuvant cytostatikabehandling	41
	Rekommendationer	42
	Referenser.....	42
9.1.7	Utredning och behandling av urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata	43
	Rekommendationer	44
	Referenser.....	44
9.1.8	Urinavledning.....	45
	Rekommendationer	45
	Referenser.....	46
9.1.9	Robotassisterad radikal cystektomi (RARC).....	46
	Rekommendationer	47
	Referenser.....	47
9.1.10	Kurativ extern strålbehandling	48
	Rekommendationer	49
	Referenser.....	49
9.1.11	Adjuvant cytostatikabehandling.....	50
	Rekommendationer	50
	Referenser.....	51
9.1.12	Komplikationsregistrering efter cystektomi	52

	Rekommendationer	52
	Referenser.....	52
9.2	Njurbäcken- och uretär cancer	52
9.2.1	Epidemiologi	52
9.2.2	Diagnos.....	53
9.2.3	Behandling	55
9.2.4	Uppföljning.....	55
	Rekommendationer	56
	Referenser.....	56
9.3	Uretracancer.....	58
9.3.1	Bakgrund	58
9.3.2	Män TaG1	58
9.3.3	Kvinnor TaG1	59
9.3.4	Övrig behandling	59
	Rekommendationer	59
	Referenser.....	60
10.	UPPFÖLJNING	61
10.1	Uppföljning av patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer	61
10.2	Uppföljning av patienter med muskelinvasiv blåscancer behandlade med cystektomi	62
10.2.1	Komplikationer relaterade till urinavledning	62
10.2.2	Tumöråterfall i kvarvarande urotel.....	63
10.2.3	Förslag till uppföljningsprotokoll	63
	Rekommendationer	64
	Referenser.....	64
11.	BEHANDLING VID METASTATISK SJUKDOM	66
11.1	Palliativ cytostatikabehandling vid metastaserad sjukdom	66
	Rekommendationer	67
	Referenser.....	67
11.2	Läkemedelsbehandling av skelettmetastaser.....	69
	Rekommendationer	70
	Referenser.....	70
11.3	Strålbehandling vid metastaserad sjukdom.....	70
	Rekommendationer	71
	Referenser.....	71

12. REHABILITERING	72
12.1 Löpande cancerrehabilitering	72
12.2 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	72
12.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering	73
13. PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE.....	74
13.1 Vårdplan	74
13.2 Krisreaktioner	74
13.3 Information	74
13.4 Patientförening	74
14. OMVÅRDNADSASPEKTER.....	75
14.1 Centrala aktörer	75
14.1.1 Kontaktsjuksköterska.....	75
14.1.2 Stomiterapeut och uroterapeut	75
14.1.3 Dietist.....	75
14.1.4 Arbetsterapeut och sjukgymnast/fysioterapeut.....	75
14.1.5 Kurator	75
14.1.6 Sexolog.....	75
14.2 Omvårdnad vid cystoskopikontroll, TURB och intravesikal instillation	76
14.2.1 Elimination	76
14.2.2 Smärta	76
14.2.3 Sexualitet.....	76
14.2.4 Psykosocialt stöd.....	76
14.3 Omvårdnad vid cystektomi	76
14.3.1 Operationsförberedelser	77
14.3.2 Urindeviation vid cystektomi.....	77
14.3.3 Sexuell återhämtning efter cystektomi	78
14.3.4 Manlig sexualitet efter cystektomi	79
14.3.5 Kvinnlig sexualitet efter cystektomi	80
Rekommendationer	80
Referenser.....	81
15. PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER.....	83
15.1 Planering av det palliativa skedet	83
15.2 Palliativ behandling av behandlingsrefraktär hematuri.....	83
Referenser.....	83

16. KVALITETSINDIKATORER	84
17. STRUKTURELLA OCH ORGANISATORISKA KVALITETSINDIKATORER ...	85
Rekommendationer	86
Referenser.....	86
18. KVALITETSREGISTER.....	88
18.1 Primär anmälan.....	88
18.2 Uppföljning	88
18.3 Cystektomikomplikationsregistrering.....	88
18.4 Registrering av metastaserad sjukdom.....	88
18.5 Registrering av tumörer i njurbäcken, uretär och uretra	88
19. RELEVANTA LÄNKAR	89
BILAGA 1 Checklista inför cystektomi.....	90
BILAGA 2 Erekttil rehabilitering efter cystektomi.....	91
BILAGA 3 Transuretral resektion av blåstumör (TURB)	92
BILAGA 4 Endoskopisk behandling av tumöråterfall i lokalbedövning på mottagningen	97
BILAGA 5 Intravesikal behandling med BCG.....	99
BILAGA 6 Intravesikal behandling med mitomycin	103
BILAGA 7 Adjuvant instillation av epirubicin eller mitomycin i endos efter transuretral resektion.....	105
BILAGA 8 Radikal cystektomi	106
BILAGA 9 Checklista inför systemisk cytostatikabehandling.....	108
BILAGA 10 Intrauretral cytostatikabehandling	111
BILAGA 11 En rökfri operation.....	112
BILAGA 12 Anvisningar för cytologi och histologi	113
BILAGA 13 EORTC-tabeller för beräkning av risk för återfall respektive risk för progression till muskelinvasion för icke-muskelinvasiva tumörer.....	118
BILAGA 14 Antibiotikaprofylax vid TURB	120
BILAGA 15 NBI (Narrow Band Imaging).....	123
BILAGA 16 intravesikal termokemoterapi och EMDA (electromotive drug administration).....	125

1. INLEDNING

Detta vårdprogram innehåller rekommendationer för utredning och behandling av urotelial cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör. Baserat på erfarenhet kan välgrundade riktlinjer för behandling ges för stora patientgrupper, men i vissa fall råder fortfarande oklarheter om vad som är optimal behandling. Dessa oklarheter kan bl.a. tillskrivas svårigheter att hos enskilda patienter invändningsfritt kategorisera en tumör enligt TNM-klassifikationen. De riktlinjer som ges i detta vårdprogram ska därför enbart ses som rekommendationer till en individuell patientanpassad terapi i samråd med patienten.

Detta vårdprogram strävar också efter att skapa förutsättningar för ett mät- och faktabaserat förbättringsarbete genom att beskriva relevanta indikatorer och målnivåer för den specifika patientgruppen. Det blir möjligt genom samarbetet mellan Regionalt Cancercentrum Syd, Nationellt Kvalitetsregister för Urinblåsecancer och Svensk Förening för Urologisk Onkologis nationella grupp för blåscancer samt den aktuella vårdprogramgruppen. Nationella urinblåscancerregistret utgör basen för registrering och kontinuerlig utvärdering och uppföljning med målet att identifiera möjliga förbättringar i vården av den aktuella patientgruppen. Detta sammanfaller också med att vården i dag ofta betraktas ur ett processperspektiv.

För att öka tillgängligheten och användbarheten för vårdprogrammet, finns det möjlighet att ladda ner detta som ıbook (<http://www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/iBookinstruktion/>) eller som app (<https://play.google.com/store/apps/details?id=se.rcc.RCCApp.Android> respektive <http://apps.microsoft.com/windows/sv-se/app/cancervard/f3ded03e-debb-48b0-99d4-e799329a8e5f>).

1.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

1.1.1 Vårdprogramgruppen nationellt

RCC	Namn	Titel	Klinik	Tjänsteort sjukhus
Syd	Fredrik Liedberg	Ordförande Docent, ÖL	Urologiska kliniken	Skånes universitets-sjukhus Malmö
Syd	Magdalena Cwikiel	Med Dr, ÖL	Onkologiska kliniken	Skånes universitets-sjukhus Lund
Syd	Anna-Karin Lind	Urologi-sjuksköterska	Urologiska kliniken	Skånes universitets-sjukhus Malmö
Syd	Jenny Wanegård	Urologi-sjuksköterska	Urologiska kliniken	Skånes universitets-sjukhus Malmö
Norr	Amir Sherif	Docent, ÖL	Urologiska kliniken	Norrlands universitets-sjukhus Umeå

Norr	Elin Jänes	Med Dr, ÖL	Onkologiska kliniken	Länssjukhuset Sundsvall-Härnösand
Sthlm Gotland	Abolfazl Hosseini Aliabad	Med Dr, ÖL	Urologiska kliniken	Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
Sthlm Gotland	Anders Ullén	Docent, ÖL	Onkologiska kliniken	Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
Sthlm Gotland	Helena Thulin	Med Dr, Universitets- sjuusköterska	Urologiska kliniken	Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
Sydöst	Ulf Lönn	Docent, ÖL	Onkologiska kliniken	Universitetssjukhuset Linköping
Sydöst	Staffan Jahnson	Docent, ÖL	Urologiska kliniken	Universitetssjukhuset Linköping
Sydöst	Georg Jancke	Med Dr, ÖL	Urologiska kliniken	Universitetssjukhuset Linköping
Väst	Viveka Ströck	Specialist- läkare	Urologiska kliniken	Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Väst	Elisabeth Öfverholm	Med Dr, ÖL	Onkologiska kliniken	Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Uppsala Örebro	Per Uno Malmström	Prof, ÖL	Urologiska kliniken	Akademiska sjukhuset Uppsala
Uppsala Örebro	Henry Letocha	Docent, ÖL	Onkologiska kliniken	Västmanlands sjukhus Västerås

Vidare har till vårdprogramgruppen adjungerats:

Prof, ÖL Mef Nilbert Onkologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus för rekommendationer avseende urotelial cancer vid Lynch syndrom.

PhD, statistiker Oskar Hagberg, RCC Syd för framtagande av populationsbaserade data rörande urotelial cancer i Sverige.

Nationella nätverksgruppen för cancerrehabilitering har utformat skrivningen om cancerrehabilitering.

Specialistläkare Viktoria Gaspar, Medicinsk Service, Labmedicin, Klinisk Patologi Helsingborg har faktagranskat Bilaga 12.

1.1.2 Svensk Förening För UroOnkologis (SFUO) diagnosgrupp för blåscancer

Namn	Titel	Klinik	Tjänsteort sjukhus
Anders Ullén (ordf)	Docent, ÖL	Onkologiska kliniken	Radiumhemmet Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
Karin Holmsten	Specialist	Onkologiska kliniken	Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
Elin Jänes	ÖL	Onkologiska kliniken	Länssjukhuset Sundsvall-Härnösand
Lars Franzén	Med Dr, ÖL	Onkologiska kliniken	Länssjukhuset Sundsvall-Härnösand
Camilla Thellenberg	Med Dr, Specialist	Onkologiska kliniken	Norrlands universitetssjukhus Umeå
Erika Jonsson	Specialist	Onkologiska kliniken	Norrlands universitetssjukhus Umeå
Ann-Sofie Fransson	ÖL	Onkologiska kliniken	Gävle sjukhus
Magdalena Cwikel	Med Dr, ÖL	Onkologiska kliniken	Skånes universitetssjukhus Lund
Anna Laurell	Med Dr, ÖL	Onkologiska kliniken	Akademiska sjukhuset Uppsala
Elisabeth Öfverholm	Med Dr, ÖL	Onkologiska kliniken	Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Ann-Marie Ekelund	ÖL	Onkologiska kliniken	Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Kirsten Björnlinger	ÖL	Onkologiska kliniken	Länssjukhuset Ryhov
Cecilia Nilsson	Med Dr, ÖL	Onkologiska Kliniken	Västmanlands sjukhus Västerås
Emma Ulvskog	Specialist	Onkologiska Kliniken	Universitetssjukhuset Örebro
Camilla Mellnert	ÖL	Onkologiska kliniken	Skånes universitetssjukhus Lund

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Jämfört med tidigare nationellt vårdprogram från 2013 har det tillkommit riktlinjer som rör omvårdnad, där omvårdnadskompetens nu också tillkommit i nationella vårdprogramgruppen. Baserat på nya data har

rekommendationer avseende Narrow Band Imaging (NBI), EMDA (electromotive drug administration) och termokemoterapi tillkommit, samt rekommendationer gällande användning av FDG-PET-CT vid invasiv blåscancer.

Nytt är också tillkomsten av standardiserade vårdförlopp, där nya rekommendationer för utredningsförlopp för patienter med makrohematuri föreligger. Manualen för det standardiserade vårdförloppet kan hämtas på <http://www.cancercentrum.se/sv/Utvecklingsuppdrag/Kortare-vantetider/Standardiserade-vardforlopp2/>.

Precis som i föregående vårdprogramversion rekommenderas ökad användning av cytostatikabehandling före radikal kirurgi liksom vid palliativ behandling. Den multidisciplinära terapikonferensens har fortsatt stor betydelse för att optimera patientens behandlingsrekommendation. Som i tidigare vårdprogramversion är behandlingsrekommendationerna där så är möjligt evidensgraderade enligt GRADE-systemet.

1.3 Evidensgradering

Tillförlitligheten i sammanvägda resultat uttrycks som evidensstyrka. Evidensgraderingssystemet GRADE används i allt större utsträckning för detta ändamål och delar in evidensstyrkan i fyra nivåer: hög, måttlig, låg och mycket låg. GRADE är utarbetat av en internationell expertgrupp (1), och används bl.a. av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) (2). GRADE bygger på tidigare evidensgraderingssystem, men betonar i högre utsträckning patientnytta, men även risker.

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕) Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕) Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕) Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕) När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom en överblickbar framtid.

För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t.ex. dos-responssamband.

2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

Vårdprogramgruppens mål med detta vårdprogram är att det ska kunna fungera som riktlinjer för ett bättre omhändertagande av patienter med urotelial cancer ur alla aspekter. Därför innehåller vårdprogrammet även kvalitetsindikatorer och måltal för bl.a. ledtider, andel patienter som diskuteras på multidisciplinär konferens, andel patienter med T1-sjukdom som erhållit intravesikal behandling och användande av neoadjuvant cytostatikabehandling före radikal cystektomi samt indikatorer relaterade till recidiv och progression (kapitel 16).

Referenser

1. Grading quality of evidence and strength of recommendations GRADE Working Group BMJ 2004;328: 1490-1499
2. <http://www.sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Utvardering-av-metoder-i-halso-och-sjukvarden--En-handbok/>

3. EPIDEMIOLOGI

Urotelial cancer kan manifesteras sig i hela urinvägarna från njurbäcken till uretra. Urinblåsecancer är den helt dominerande uroteliala tumören. Incidensen av urinblåsecancer varierar mellan olika länder och världsdelar. I Sverige har vi en incidens på cirka 2 400 fall per år och varje år dör 600 individer till följd av urinblåsecancersjukdomen. Samtidigt är prevalensen, d.v.s. antalet individer som lever med diagnosen urotelial cancer (urinblåsecancer och övrig urotelial cancer) i Sverige, 23 000 per den 31 december 2012 (1). Under senare delen av 1900-talet hade vi en ökande incidens, och i Cancerfondsrapporten 2015 är cancer i urinblåsa och urinvägar den tredje vanligaste cancerformen hos män i Sverige. Könsfördelningen mellan män och kvinnor är ungefär 3:1 (Figur 1). Medelålder vid insjuknande är drygt 70 år, även om blåscancer också förekommer i yngre åldrar.

Urinblåsecancer är till övervägande delen av urotelialt ursprung. Skivepitelcancer, adenocarcinom och andra vävnadsursprung förekommer också, men utgör endast ett par procent av alla tumörer i blåsan. Vid diagnos är 70–75 procent icke-muskelinvasiva cancer (stadium Ta, T1 eller Tis) och 25–30 procent muskelinvasiva tumörer (stadium T2–T4).

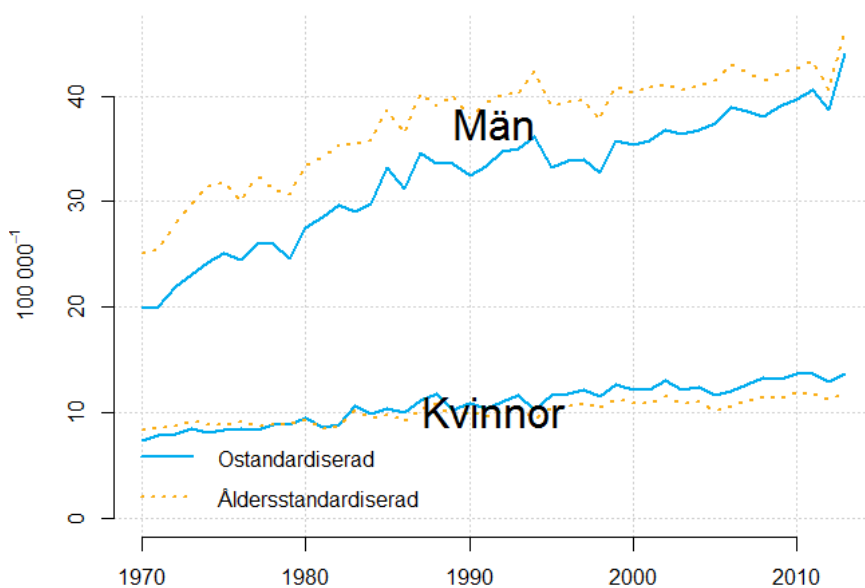
Incidensen för njurbäckencancer är i Sverige cirka 100 fall per år och för uretercancer 60–70 fall per år. Könsdifferensen vid urotelial cancer i övre urinvägarna är mindre påtaglig jämfört med blåscancer.

Av de patienter som debuterar med cancer i övre urinvägarna kommer cirka 30 procent att senare drabbas av urotelial tumör även i blåsan, medan de patienter som debuterar med urinblåscancer endast i ett par procent har en synkron tumör i övre urinvägarna (1), eller senare utvecklar en tumör här. Patienter med tumör i trigonum och med multipla tumörmanifestationer har en högre frekvens av cancer även i övre urinvägarna.

Figur 1

Antal urinblåsecancerfall i Sverige per år uppdelat på kön respektive incidens per hundra

tusen invånare (åldersstandardiserad och ostandardiserad incidens per 100 000 invånare ($100\ 000^{-1}$)).



Referenser

1. <http://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/frame.asp>
2. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huhuet J et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol 2005;174: 859-861

4. MAKROHEMATURI OCH ETIOLOGI

4.1 Utredning av makrohematuri

Prevalensen makroskopisk hematuri i primärvård varierar från 250-500/100000 i utländska studier (1,2) och mellan 5-30% visade sig senare få en cancerdiagnos inom tre år. I en populationsbaserad studie från Västsverige remitterades cirka 100/100.000 invånare och år till urolog (3). Det är alltså bara en minoritet som går till utredning och av de som utreds var den vanligaste maligna diagnosen blåscancer som förelåg i 27 % av fallen. Motsvarande siffra i en brittisk studie var 28 % hos patienter över 50 år (4). Sambandet makroskopisk hematuri och blåscancer är därmed starkare än mellan något annat isolerat alarmsymtom och en specifik cancerdiagnos.

Utredning av makroskopisk hematuri innefattar cystoskopi, i dag nästan alltid utförd med flexibelt endoskop samt urografi, eller hellre CT-urografi. I de fall en blåstumör påvisas vid CT-urografen kan patienten direkt planeras för en transuretral resektion i narkos. Ofta kan blåstumörer diagnosticeras med CT förutsatt att blåsan är välfylld (5). Detta innebar i en studie av patienter med makrohematuri att 17 procent av cystoskopierna inte behövde utföras (6).

I den västsvenska undersökningen hade ytterligare 9 procent av patienterna med makrohematuri även andra maligna åkommor som njurcancer, tumör i njurbäcken eller uretär samt prostatacancer. Rektalpalpation bör således också ingå vid utredning av makrohematuri för att identifiera individer med en bakomliggande avancerad prostatacancer som orsak till makrohematurin, medan värdet av PSA-testning i denna population är oklart (7). Hos bara 21 procent av patienterna förelåg normalt utredningsfynd, övriga uppvisade benigna orsaker (8).

Patienter med antikoagulation har en högre andel med negativ hematuriutredning, men måste ändå utredas mot bakgrund av att en av fyra patienter har en bakomliggande tumörsjukdom (9). Ju högre ålder, desto vanligare är tumörfynd vid utredning av makrohematuri (3), medan barn och unga vuxna oftast har benigna fynd vid hematuriutredning. Den kliniska situationen (patientens ålder, klinik som vid hemorragisk cystit och frånvaro av rökning) får därmed avgöra omfattningen av utredningen hos yngre patienter (under 50 år), och cystoskopi kan hos de yngre reserveras för dem med upprepad makroskopisk hematuri. Det finns vidare data som visar att risken för urologisk cancer vid makrohematuri med positiv urinodling är nästan lika stor som vid negativ odling (20 vs 24 procent) (10). Vid upprepad hematuri hos individer utan fynd vid fullständig hematuriutredning är risken för tumörsjukdom stor vid förnyad utredning. I en dansk studie med fem års uppföljning diagnosticerades 18 procent av patienterna med urologisk cancer (11).

4.2 Diagnostisk fördröjning

När det gäller urinblåsecancer, där uppskattningsvis 75 procent av patienterna har hematuri som debutsymtom (12), finns ofta en betydande fördröjning till diagnos jämfört med andra tumörformer (13). I en dansk populationsbaserad studie var fördröjningen till blåscancerdiagnos längre än för någon annan

tumörform (13), med i median 134 dagar från symtom till diagnos. Här utgjorde "patient's delay" i median bara 14 dagar (IQR 0-28 dagar). Det finns också populationsbaserade data från USA som visar att kvinnor med hematuri drabbas av längre fördröjning innan urologisk utredning genomförs jämfört med män (14). Lång diagnostisk fördröjning korresponderar också väl med svenska data för invasiv blåscancer, där den diagnostiska fördröjningen i ett populationsbaserat material var 144 dagar i median (15).

I det nationella urinblåsecancerregistret, som sedan 1997 registrerat alla nya fall med blåscancer i Sverige, finns uppgifter om diagnostisk fördröjning för om 2005. Det framkommer ur registret att de patienter som sökte själva, sannolikt oftast via akutmottagningen, år 2009-2010 hade en betydligt kortare fördröjning till diagnos jämfört med de patienter som remitterades till urologmottagningen. I median dröjde det 19 dagar (IQR 4-48, n = 656) till diagnos för de patienter som sökte direkt på urologmottagningen jämfört med i median 43 dagar (IQR 28-68, n = 3 447) för de patienter som remitterades för utredning (16). Denna långa tid till diagnos står i kontrast till målvärdet att utredningen vid makrohematuri ska vara klar inom 4 veckor. För att korta ledtiderna har man i delar av den anglosaxiska världen organiserat s.k. "one-day-hematuria-clinics" där patienter med hematuri utreds (17). Konceptet har vidareutvecklats ytterligare för att minska fördröjningen mellan symtomdebut och diagnos med sjuksköterskebaserad cystoskopi och "drop-in" besök hos narkosläkare för preoperativ bedömning för de patienter som diagnosticeras med en operationskrävande åkomma på hematurimottagningen (18). I Danmark har samma strävan att korta ledtider utmynnat i s.k. pakkeförloppsutredning av patienter med hematuri (19).

Principiellt gäller att ju tidigare en cancersjukdom diagnosticeras desto mindre är risken att tumören är spridd, och därmed är chansen för bot större. Detta gäller sannolikt även för blåscancer, där man i en tidig studie kunde se att treårsöverlevnaden vid urinblåsecancer minskade från 60 procent till 25 procent om behandlingen försenades mer än 4 veckor efter hematuridebut (20). I en stor prospektiv studie av olika typer av fördröjning sågs en försämrad femårsöverlevnad hos de patienter som hade mer än 14 dagars fördröjning från symtomdebut till kontakt med urolog (21). Försämrad sjukdomsspecifik överlevnad har också bekräftats i en större studie där justering för tumörstadium och grad gjordes, där effekten av fördröjd diagnos på överlevnad var störst vid tidiga tumörstadiet (22). Svårigheten med denna typ av retrospektiva studier är emellertid att större och snabbväxande tumörer kan ge mer uttalade symtom och därför selekteras till en snabbare handläggning jämfört med mindre och beskedligare tumörer.

Det är uppenbart att patienter med makroskopisk hematuri omedelbart ska remitteras för cystoskopi och CT-urografi, eftersom detta isolerade alarmsymptom är bland de som har högst positivt prediktivt värde av samtliga alarmsymptom för cancer (23). I frånvaro av förbättrade ledtider håller f.n. standardiserade vårdförlopp på att introduceras i Sverige för bl.a. individer med välgrundad misstanke om cancer i urinvägarna. Mer information om standardiserade vårdförlopp finns på <http://www.cancercentrum.se/sv/Utvecklingsuppdrag/Kortare-vantetider/Standardiserade-vardforlopp2/>.

Rekommendationer

Välgrundad misstanke om blåscancer föreligger vid makroskopisk hematuri (vid ett eller flera tillfällen) hos individer äldre än 40 år eller yngre än 40 år med riskfaktorer för urinblåsecancer i anamnesen, som rökning mer än cirka 20 år. Patienter med välgrundad misstanke ska utredas enligt standardiserat vårdförlopp.

Tidig diagnos kan minska risken att avlida till följd av blåscancersjukdom (⊕⊕⊕).

Referenser

1. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ* 2007;334: 1040
2. Bruyninckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, Van Casteren V. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. *Br J Gen Pract.* 2003;53: 31-5
3. Hedelin H, Boman H, Holmang S. [When is it meaningful to investigate hematuria? Macroscopic hematuria--investigate always. Microscopic hematuria--symptoms and age decide]. *Lakartidningen.* 2001;98: 5498-500, 503
4. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ et al. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol.* 1996;78:691-6; discussion 7-8
5. Helenius M, Brekkan E, Dahlman P et al. Bladder cancer detection in patients with gross hematuria: Computed tomography urography with enhancement-triggered scan versus flexible cystoscopy. *Scand J Urol* 2015;20: 1-5
6. Blick CG, Nazir SA, Mallett S et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int.* 2012;110: 84-94
7. Bromage SJ, Napier-Hemy RD, Payne SR et al. The use of prostate-specific antigen testing in men presenting with hematuria. *BJU Int* 2006;98: 1221-24
8. Boman H, Hedelin H, Holmang S. The results of routine evaluation of adult patients with haematuria analysed according to referral form information with 2-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol.* 2001;35: 497-501
9. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology.* 2000;55: 22-4
10. Vasdev N, Thorpe AC. Should the presence of a culture positive urinary tract infection exclude patients from rapid evaluation hematuria protocols? *Urol Oncol.* 2013;31: 909-13
11. Rasmussen OO, Andersen J, Olesen E et al. Recurrent unexplained haematuria and risk of urological cancer. A follow-up study. *Scand J Urol Nephrol.* 1988;22: 335-7
12. Mansson A, Anderson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer--influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol.* 1993;27: 363-9

13. Hansen RP, Vedsted P, Sokolowski I et al. Time intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2,212 newly diagnosed cancer patients. *BMC Health Serv Res.* 2011;11: 284
14. Garg T, Pinheiro LC, Atoria CL, et al. Gender disparities in hematuria evaluation and bladder cancer diagnosis: a population based analysis. *J Urol* 2014;192: 1072-7
15. Liedberg F, Anderson H, Mansson A et al. Diagnostic delay and prognosis in invasive bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37: 396-400
16. Liedberg F, Holmäng S, Hosseini A et al. Fast measures in macrohematuria are both necessary and possible. *Läkartidningen* 2012;109: 1034-5
17. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S et al. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU Int.* 2006;97: 301-5; discussion 5
18. Ooi WL, Lee F, Wallace DM et al. 'One stop' haematuria clinic in Fremantle Hospital, Western Australia: a report of the first 500 patients. *BJU Int.* 2011;108 Suppl 2:62-6
19. <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2013/11nov/KP3blaerenyre13.pdf>
20. Wallace DM, Harris DL. Delay in Treating Bladder Tumours. *Lancet.* 1965;2: 332-4
21. Wallace DM, Bryan RT, Dunn JA et al. Delay and survival in bladder cancer. *BJU Int.* 2002;89: 868-78
22. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z et al. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. *Cancer* 2010;116: 5235-42
23. Shapley M, Mansell F, Jordan JL et al. Positive predictive values of \geq 5% in primary care for cancer: systematic review. *Br J Gen Pract* 2010;578: e366-77

4.3 Etiologi

Risken för urinblåsecancer ökar vid rökning och korrelerar med antalet år som rökare och mängden konsumerade cigaretter/tobak (1), där även passiv rökning ger en ökad risk. Efter rökstopp kvarstår en ökad risk som dock avtar med tiden (2). Man beräknar att 50-65 procent av manlig blåscancer är orsakad av rökning. Hos kvinnor med blåscancer har rökning blivit en vanligare orsak och den orsakar i dag cirka 50 procent av fallen (3).

Inom vissa yrkesgrupper finns en ökad risk för urotelial cancer (4). Exponering för aromatiska aminer (t.ex. beta-naftylamin, 4-aminobifenyl och benzidin) medför en ökad risk. Dessa substanser finns bl.a. i vissa färgämnen och kan förekomma inom kemisk industri, samt inom bearbetning av gummi, textil och läder. Likaså kan exponering för förbränningsgaser medföra en ökad risk.

Hereditet för blåscancer är inte säkert dokumenterad, däremot förekommer en genetiskt ökad känslighet för vissa carcinogener (5). Genetiska skillnader i enzymatisk aktivitet (t.ex. NAT2 och GSTM1) kan påverka produktion och nedbrytning av carcinogena substanser, vilket också kan öka respektive minska risken att utveckla cancer. Exempelvis har s k snabba acetylerare en minskad risk medan s k långsamma acetylerare har en ökad risk (6).

Patienter som tidigare har fått strålbehandling mot bäckenområdet (7) och patienter som har behandlats med vissa cytostatika (8) har en ökad risk för att få blåscancer. Cyklofosfamid (Sendoxan®), har en carcinogen metabolit, acrolein, som vid långvarig exponering kan orsaka blåscancer. Denna risk kan minskas genom en hög urinproduktion och medicinering med mercaptometansulfat (Mesna), en substans som detoxifierar carcinogenet. Långvarigt bruk av fenacetin, ett tidigare vanligt analgetikum, har kopplats till en ökad risk för njurbäckencancer.

Vad gäller dietära faktorer är situationen kontroversiell. Det har hävdats att intag av frukt och grönsaker skulle minska risken medan sk transfetter skulle öka den. Detta kan i dag inte anses vara evidensbaserat.

Ytterligare riskfaktorer för urinvägscancer anses kroniska reningstillstånd utgöra, exempelvis sekundärt till kronisk kateteravlastning, konkrement och återkommande infektioner. Detta är dock inte dokumenterat i prospektiva studier.

Schistosomiasis, bilharzia, är en parasitsjukdom som kan manifesteras i blåsan och som leder till ökad risk för i första hand skivepitelcancer men även urotelial cancer (9).

Referenser

1. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-controlled studies. *Int J Cancer* 2000;86: 289-94
2. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122: 155-64
3. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;17: 737-45
4. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis and management. *Cancer Pract* 2002; 10: 311-22
5. Hazra A, Gu J, Wu X: Genetic susceptibility to bladder cancer In: *Textbook of bladder cancer*. Edited by SP Lerner, MP Schoenberg and CN Sternberg. Oxford: Taylor and Francis 2006;pp 2-36
6. García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet*. 2005;366: 649-59
7. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008;180: 2005-10
8. Monach PA, Arnold ML, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data driven review. *Arthritis Rheum* 2010;62: 9-21
9. Zaghoul MS, Gouda I. Schistosomiasis and bladder cancer: similarities and differences from urothelial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12: 753-63

5. PRIMÄR PREVENTION OCH TIDIG DIAGNOSTIK

Det finns inget stöd i litteraturen för allmän screening för urinblåsecancer med de metoder som är tillgängliga i dag. Urinundersökning för att påvisa mikroskopisk hematuri är inte heller befogat i frånvaro av symtom från övre eller nedre urinvägarna, eftersom risken för blåscancer vid mikrohematuri inte är större än i normalbefolkningen (1). Däremot ska samtliga patienter med makroskopisk hematuri utredas även om blödningen bara har skett vid ett tillfälle (se kapitel 4, Makrohematuri och etiologi).

Tobaksrökning är den vanligaste riskfaktorn för utveckling av urinblåsecancer, och därför är det möjligt med primär prevention av denna tumörform genom tobakspreventiva insatser. Vid rökstopp minskar risken för urinblåsecancer med mer än 30 procent hos både män och kvinnor redan efter ett till fyra år (2, 3). Sekundär prevention med insatser för rökstopp hos patienter med urinblåsecancer har diskuterats, och observationella data talar för minskad risk för återfall vid rökstopp hos patienter med icke-muskelinvasiv urinblåsecancer (4). Rökstopp är dessutom i sig förenat med betydande positiva hälsoeffekter, vilket gör att strukturerad hjälp att sluta röka bör ges till alla rökande patienter med urinblåsecancer (se bilaga 11).

Rekommendationer

Screening för urinblåsecancer rekommenderas inte eftersom det saknas effektiva metoder (⊕⊕⊕).

Samtliga individer, med eller utan blåscancer, kan rekommenderas att sluta röka (⊕⊕⊕⊕).

5.1 Urotelial cancer vid Lynch syndrom

Urotelial cancer kan uppkomma i ärftlig form kopplat till Lynch syndrom (icke-polypös hereditär koloncancer (HNPCC)) (5,6). Syndromet orsakas av mutationer i någon av DNA-mismatch-reparationsgenerna MLH1, PMS2, MSH2, EPCAM eller MSH6 där särskilt MSH2-mutationer har visats öka risken för urotelial cancer (7,8). Defekt mismatch-reparation kan i tumörvävnaden påvisas genom immunhistokemisk färgning alternativt genom påvisande av s.k. mikrosatellitinstabilitet.

Uroteliala tumörer associerade med Lynch syndrom uppkommer typiskt i uretär och njurbäcken, men även cancer i uretra och urinblåsa har associerats med Lynch syndrom (9). Den absoluta risken att drabbas beräknas till ca 5 % (1-12 %) för mutationsbärare. Med effektiva kontrollprogram för kolorektalcancer och ökad överlevnad för individer med hög risk diagnostiseras dock de mindre vanligt förekommande tumörformerna i ökande omfattning.

Familjeanamnesen vid urotelial cancer ska inkludera de vid Lynch syndrom vanligare förekommande tumörformerna kolorektal cancer, endometrieccancer och ovarialcancer. Eftersom ärftlig cancer generellt uppkommer tidigare än sporadiska tumörer, bör ärftlighet också särskilt beaktas hos individer som

utvecklar urotelial cancer, framför allt i övre urinvägarna innan 50 års ålder. Vid misstanke om ärftlighet ska patienten remitteras till regional onkogenetisk mottagning.

Referenser

1. Socialstyrelsen. State of the art. Mikrohematuri 2001.
<http://www.urologi.org/sota/2002-123-25/2002-123-25.pdf>
2. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86 :289-94
3. Brennan P, Bogillot O, Greiser E, Chang-Claude J, Wahrendorf J, Cordier S et al. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control* 2001;12: 411-7
4. Chen CH, Shun CT, Huang KH, Huang CY, Tsai YC, Yu HJ, Pu YS. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2007;100: 281-6
5. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA : the Journal of the American Medical Association* 2011;305: 2304-2310
6. Win AK, Lindor NM, Young JP, Macrae FA, Young GP, Williamson E et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1363-1372
7. Barrow PJ, Ingham S, O'Hara C, Green K, McIntyre I, Lalloo F et al. The spectrum of urological malignancy in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013;12: 57-63
8. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010;47: 464-470
9. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 379-385

6. SYMTOM, KLINISKA FYND, DIAGNOSTIK

6.1 Vanliga symtom

Makroskopisk hematuri är det vanligaste symtomet vid cancer i urinvägarna. Vid blåseengagemang är även irriterande symtom som trängningar, dysuri och smärta vanliga, med eller utan samtidig makrohematuri. En irriterande komponent är vanlig vid cancer in situ. Vid engagemang av övre urinvägarna förekommer också symtom på avflödeshinder med flanksmärta. Tumörer i både övre och nedre urinvägarna medför en ökad risk för urinvägsinfektion, och har delvis en likartad symtomatologi, vilket bör beaktas vid återkommande infektioner.

6.2 CT-urografi och cystoskopi

Den primära utredningen består av cystoskopi, som i dag vanligen utförs med flexibelt instrument, och av röntgen av övre urinvägarna, där CT-urografi är förstahandsval. CT-urografi ger en bra bedömning både av njurparenkym, njurbäcken, uretärer och av avflödesförhållanden samt av urinblåsan (1).

Enheter som utför cystoskopi bör ha lokala instruktioner om förberedelse och utförande av cystoskopi. Bedövningsgel bör appliceras långsamt för att minska obehag för patienten. Patienten bör vara välinformerad om undersökningens syfte samt hur undersökningen utförs, och om utrustningen tillåter erbjudas att följa undersökningen via bildskärm. Efter undersökningen ges information om att urinträngningar, täta trängningar, sveda och eventuellt blod i urinen kan förekomma i upp till en vecka utan att urinvägsinfektion föreligger.

6.3 Kompletterande diagnostik

Vid oklara fynd ger cytologi på urin eller blåssköljväska ytterligare information. Cytologi har en hög sensitivitet för G3-tumörer, men lägre för G1-2 och kan därför vara av värde för att prediktera G3-tumörer före transuretral resektion (TURB).

Diagnostiken av övre urinvägarna kan skärpas med selektiv cytologi från ena och/eller bägge sidornas uretärer samt med nefroureteroskopi under anestesi, med eller utan biopsi. Även retrograd röntgen och MR kan vara av värde. Oklara skopifynd där en tumör inte kan uteslutas bör utredas vidare med biopsi i lokalbedövning, narkos eller regional anestesi.

Det finns ett flertal urinmarkörer för diagnostik av urinvägstumörer. För närvarande rekommenderas dock inte dessa för diagnostik eller uppföljning av urinvägstumörer, då de i dag inte kan ersätta cystoskopi eller cytologi (2).

6.4 Stadieindelning

6.4.1 TURB

Stadieindelning och gradering av iakttagna blåstumörer sker genom TURB i anestesi, där det är viktigt att representativ detrusormuskel finns med i

preparatet för att man korrekt ska kunna bedöma tumörens infiltrationsdjup. Vid suspekt infiltrativ tumör ska patienten palperas bimanuellt före och efter resektionen (se bilaga 3).

Biopsi från normal slemhinna, s k mapping, utfördes tidigare vid negativ cystoskopi med positiv urincytologi samt vid icke-papillära ej uppenbart muskelinvasiva tumörer (G3-tumörer). Idag rekommenderas istället fluorescens-diagnostik med biopsier av fluorescerande slemhinna vid sådan kartläggning av urinblåsan tillsammans med resektionsbiopsier från prostatiska uretra.

Resektionsbiopsier från prostatiska uretra tas vid suspekt carcinoma in situ, vid positiv urincytologi med negativ cystoskopi enligt ovan, vid tumörväxt i blåshalsen samt vid patologiska fynd i prostatiska uretra. Biopsier från prostatiska uretra respektive blåshals hos kvinnor är också av värde för att bedöma lokal tumörutbredning och senare risk för återfall i uretra inför radikal cystektomi, speciellt då neoadjuvant kemoterapi planeras eftersom värdet av fryssnittsdagnostik på uretra efter sådan förbehandling inte är klarlagt.

6.4.2 CT och MR

För att stadieindela infiltrativt växande tumörer avseende lokalt tumörstadium, lymfkörtelspridning och fjärrmetastaser kan man med fördel använda CT-urografi utförd i den initiala utredningen före TURB för patienter som debuterat med makrohaturi, kompletterat med CT-thorax, eftersom lokal stadieindelning påverkas av ödem i blåsväggen flera veckor efter genomförd TURB. Även med ny MR-teknik finns svårigheter att göra en korrekt stadieindelning. I en nyligen utförd studie i södra sjukvårdsregionen överskattades tumörstadium jämfört med tumörstadium i cystektomipreparatet hos varannan patient (3), medan underskattning av tumörstadium och förekomst av lymfkörtelmetastaser också är vanligt med samtliga radiologiska metoder.

6.5 Särskilda tekniker

6.5.1 Fluorescens-diagnostik och Narrow Band Imaging

Fluorescens-diagnostik kan förbättra den endoskopiska diagnostiken och vara vägledande för biopsiering av slemhinna som ter sig normal i vitt ljus (4). Så kallad Narrow Band Imaging (NBI) i samband med cystoskopi har också beskrivits, men teknikens värde i tillägg till sedvanlig endoskopisk undersökning är än så länge oklart, se bilaga 15.

Fotodynamisk diagnostik innebär att man använder ultraviolett ljus efter instillation av 5-aminolaevulinate (5-ALA) eller hexaminolevulinate (HAL = Hexvix®) i urinblåsan. PDD är mer sensitivt när det gäller diagnostiken av blåscancer vid cystoskopi och transuretral resektion (TUR), jämfört med konventionell teknik. Studier rapporterar en ökad detektion med cirka 30 procent mer blåscancer vid PDD-teknik, och cirka 30 procent färre canceråterfall vid postoperativa återbesök inom två år. Även ur ett hälsoekonomiskt perspektiv finns det ett begränsat vetenskapligt underlag för användande av PDD för utvalda patienter i samband med TURB (5,6).

Samtliga studier bakom rekommendationerna har dock fått stöd av tillverkaren. Hexaminolevulinat (Hexvix®) har bättre dokumentation än 5-ALA, där en större variation av sensitiviteten rapporteras. Preparaten har dock bristande specificitet, då de även tas upp i inflammatoriska lesioner (både akuta och kroniska) och tekniken ger även en fluorescens vid tangentiellt ljus, vilket kan leda till överdiagnostik.

PDD vid TUR kan rekommenderas vid

- nydiagnostiserade blåstumörer, som ej bedömts som uppenbara cystektomifall
- alla fall med en positiv urincytologi, utan synlig tumörer vid ordinär cystoskopi
- multipla blåstumörer
- uppföljning av multipla tumörer och carcinoma in situ (OBS! Risk för överdiagnostik om patienten tidigare behandlats med BCG!).

Teknik

- Hexvix® 85 mg blandas med medföljande 50 ml vätska, till koncentrationen 8 mmol/l, enligt instruktion i FASS.
- 50 ml av Hexvix®-lösningen (8mmol/l) instilleras i blåsan genom en kateter. Patienten ska hålla kvar vätskan under ungefär 60 minuter. Efter tömning av blåsan ska cystoskopin med blått ljus påbörjas inom ungefär 1-2 timmar.
Hexvix® är atoxiskt, men risk för hypersensibilisering kan finnas.

Tilläggskod vid fluorescensassisterad TUR är ZX40 och intravesikal instillation TKC25.

6.5.2 PET-CT

FDG-PET-CT ökar detektionen av metastatisk sjukdom vid muskelinvasiv blåscancer hos patienter där kurativ behandling planeras (7). I multivariat analys är också med FDG-PET-CT påvisad extravesikal tumörmanifestation en oberoende riskfaktor för blåscancerdöd (8). Ändrad handläggning till följd av preoperativt utförd FDG-PET-CT-undersökning förelåg hos mer än var fjärde patient i en prospektiv svensk studie, där patienter med högrisk muskelinvasiv blåscancer definierad som kliniskt tumörstadium T2 med hydronefros och/eller högriskhistologi eller kliniskt tumörstadium T3 eller högre (9). Specificiteten för FDG-PET-CT för detektion av metastatisk sjukdom är hög (0.89) i de studier som finns publicerade (10), vilket överensstämmer med den svenska studien (9).

Det finns också data som talar för att FDG-PET-CT kan vara av värde för att prediktera respons på induktionskemoterapi vid lymfkörtelspridd sjukdom (11).

Det bör göras en randomiserad studie på värdet av FDG-PET-CT för att kartlägga patientnyttan.

Rekommendationer

Resektat vid TURB bör inkludera muskel i preparatet (⊕⊕).

Bimauell palpation bör utföras före och efter resektion vid TURB (⊕⊕).

Vid misstanke om G3-tumör bör biopsier tas från normal slemhinna i blåsan och från prostatiska uretra (⊕⊕).

Utvalda patienter bör erbjudas PDD i samband med TURB (⊕⊕⊕) för att förbättra detektion av Tis och minska återfallsfrekvensen.

FDG-PET-CT kan vara av värde för patienter med muskelinvasiv blåscancer där kurativ behandling planeras eftersom det ökar detektionen av metastatisk sjukdom (⊕⊕).

Referenser

1. Helenius M, Brekkan E, Dahlman P et al. Bladder cancer detection in patients with gross hematuria: Computed tomography urography with enhancement-triggered scan versus flexible cystoscopy. *Scand J Urol* 2015;20: 1-5
2. Schmitz-Dräger BJ, Droller M, Lokeshwar VB et al. Molecular Markers for Bladder Cancer Screening, Early Diagnosis, and Surveillance: The WHO/ICUD Consensus. *Urol Int.* 2015;94: 1-24
3. Liedberg, F, P-O Bendahl, Davidsson T et al. Preoperative staging of locally advanced bladder cancer before radical cystectomy using 3-T MRI with a standardized protocol. *Scand J Urol Nephrol* 2012;47: 108-12
4. Mowatt G, N'Dow J, Vale L et al. Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27: 3-10
5. Malmström PU, Grabe M, Haug ES et al. Role of hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in bladder cancer: critical analysis of the latest data and European guidance. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46: 108-16
6. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol* 2010;57: 607-14
7. Mertens LS, Fioole-Bruining A, Vegt E et al. 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: 729-34
8. Mertens LS, Mir MC, Scott AM et al. 18F-fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography/Computed Tomography Aids Staging and Predicts Mortality in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology* 2014;83: 393-399
9. Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M et al. FDG-PET-CT improves staging in patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer

- scheduled for radical cystectomy. *Scand J Urol* 2015;26: 1-6
10. Lu YY, Chen JH, Liang JA et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012;81: 2411-2416
 11. Mertens LS, Fioole-Bruining A, van Rhijn BWG et al. FDG-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Monitoring the Response of Pelvic Lymph Node Metastasis to Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer. *J Urology* 2013;189: 1687-1691

7. KATEGORISERING AV TUMÖREN

UICC:s TNM-klassifikation (2009) bör ligga till grund för primär rapportering av nyupptäckta blåscancerpatienter. Diagnosen ska verifieras med histologiskt och helst även cytologiskt preparat.

Observera att klassifikation av primär tumörstatus ska baseras på kunskap om tumören efter cystoskopi och provexcision eller transuretral resektion samt radiologiska undersökningar och ger därmed en samlad bild av resultatet av samtliga undersökningar. Man ska inte bara från ett PAD-svar "minst T2" schablonmässigt skriva T2 om det finns andra tecken som tyder på T3-tumör, exempelvis dilatation av ena uretären. Man ska heller inte i förkommande fall avvakta PAD efter exempelvis cystektomi. I den nya TNM-klassifikationen från 2009 finns en förändrad klassifikation av lymfkörtelspridning enligt tabellen nedan, men i övrigt är TNM-klassifikationen identisk med föregående version.

T	Primärtumör urinblåsa
	(Baseras på fynd efter fysikalisk undersökning, radiologiska metoder och endoskopi med provexcision)
Tx	Primär tumör ej bedömbär
T0	Primär tumör ej påvisbar vid histologisk undersökning av preparat
Ta	Icke-invasiv papillär tumör
Tis	Carcinoma in situ: "flat tumour"
T1	Tumören infiltrerar subepitelial bindväv (lamina propria)
T2a	Tumören infiltrerar inre hälften av detrusormuskulaturen
T2b	Tumören infiltrerar yttre, djupare hälften av detrusormuskulaturen
T3a	Tumören infiltrerar perivesikal vävnad – mikroskopiskt
T3b	Tumören infiltrerar perivesikal vävnad – makroskopiskt (palpabel resistens)
T4a	Tumören infiltrerar prostata, uterus eller vagina
T4b	Tumören fixerad till bäckenvägg eller bukvägg

	Uretra
Ta	Icke-invasiv papillär, polypoid eller verruköst carcinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumören infiltrerar subepitelial bindväv
T2	Tumören infiltrerar något av följande: prostatastroma, corpus spongiosum eller periuretral muskel
T3	Tumören infiltrerar något av följande: corpus cavernosum, utanför prostatakapseln eller blåshalsen
T4	Tumören infiltrerar andra närliggande organ (urinblåsan)

	Urotelial cancer i prostata
(Prostatiska uretra)	
Tis pu	Carcinoma in situ i prostatiska uretra
Tis pd	Carcinoma in situ i prostatagångar
T1	Tumören infiltrerar subepitelial bindväv
T2	Tumören infiltrerar något av följande: prostatastroma, corpus spongiosum eller periuretral muskel
T3	Tumören infiltrerar något av följande: corpus cavernosum, utanför prostatakapseln eller blåshalsen
T4	Tumören infiltrerar andra närliggande organ (urinblåsan)

N	Regionala lymfkörtlar
(Avser körtelstationer belägna nedom aorta bifurkationen. Baseras på fynd efter fysikalisk undersökning och radiologiska metoder)	
NX	Regionala lymfkörtlar ej bedömbara
N0	Inga påvisbara lymfkörtelmetastaser
N1	Metastas i enstaka lymfkörtel i bäckenet (iliaca externa-, iliaca interna-, eller obturatoriusområdet eller presakralt)
N2	Metastas i flera lymfkörtlar i bäckenet iliaca externa-, iliaca interna-, eller obturatoriusområdet eller presakralt)
N3	Metastas i en eller flera lymfkörtlar i iliaca communis-området

M	Fjärrmetastaser
	(Baseras på fynd efter fysikalisk undersökning och radiologiska metoder)
MX	Fjärrmetastasering ej bedömbär
M0	Fjärrmetastasering ej påvisad
M1	Fjärrmetastasering påvisad

G	Histopatologisk gradering
	WHO (1999)
LMP	Tumör med låg malignitetspotential
G1	Högt differentierad
G2	Medelhögt differentierad
G3	Lågt differentierad eller odifferentierad

G	Histopatologisk gradering
	WHO (2004)
LMP	Tumör med låg malignitetspotential
Low-grade	Låggradigt malign tumör
High-grade	Höggradigt malign tumör

Obs! papillom ska inte anmälas. Tillsvidare bör både WHO 1999 och 2004 anges.

8. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS

Läkare och kontaktsjuksköterskor vid alla enheter som bedriver diagnostik och behandling av blåscancer bör delta i multidisciplinära konferenser (MDK). Dessa konferenser bör ske regelbundet och innebära diskussion mellan onkolog, patolog, röntgenolog, urolog samt kontaktsjuksköterska och i förekommande fall personalkategori med koordinatorsfunktion för standardiserade vårdförlopp, samtliga med specialkunskap inom området. Vid MDK förevisas tumörpreparat och röntgenbilder och utifrån patientens förutsättningar fatta ett beslut om behandlingsrekommendation. För att understryka vikten av multidisciplinär konferens är andelen patienter med invasiv blåscancer som diskuteras vid MDK en nationell kvalitetsindikator.

Samtliga patienter som har muskelinvasiva blåstumörer som kan vara aktuella för kurativt syftande behandling bör diskuteras på dessa konferenser. Det finns en retrospektiv studie av denna patientgrupp som visade att man kunde avstå cystektomi hos var tionde patient efter en omgranskning av patologin (1). MDK bör ske dels före kurativt syftande behandling för att diskutera denna och eventuell neoadjuvant behandling, dels efter den kurativt syftande behandlingen när man har ett definitivt PAD-svar som underlag för diskussion om eventuell adjuvant behandling (pT3 och/eller körtelpositiv sjukdom och/eller positiv marginal).

Vidare bör patienter med laminapropria-invasiv tumör (stadium T1) diskuteras på MDK, för att säkerställa optimalt omhändertagande med hänsyn till de radikalt olika strategier som är möjliga för denna patientgrupp. Patologisk omgranskning av PAD har ofta betydelse för slutlig behandlingsstrategi för patienter med laminapropria-invasiv tumör (2) (3).

Vid diskussion patienter med T1-tumörer i samband med MDK ingår: 1) eftergranskning av PAD, 2) beslut om strategi vid re-resektion (mapping och resektionsbiopsier från prostatiska uretra), 3) skissering av framtida kompletterande behandlingsalternativ (instillation med BCG/cytostatika alternativt primär cystektomi).

Samtliga patienter med urotelial tumör i övre urinvägar eller uretra ska också diskuteras vid MDK.

Rekommendationer

Patienter med invasiv blåscancer stadium T1-T4 bör diskuteras på MDK. Detta eftersom det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕) för att dessa patienter får optimerad handläggning efter diskussion vid MDK.

Även uroteliala tumörer i övre urinvägar och uretra bör diskuteras på MDK mot bakgrund av dessa tumörers låga incidens.

Referenser

1. Wayment RO, Bourne A, Kay P, Tarter TH. Second opinion pathology in tertiary care of patients with urologic malignancies. *Urol Oncol.* 2011;29: 194-8
2. Kurpad R, Kim W, Rathmell WK, Godley P, Whang Y, Fielding J, Smith L, Pettiford A, Schultz H, Nielsen M, Wallen EM, Pruthi RS. A multidisciplinary approach to the management of urologic malignancies: does it influence diagnostic and treatment decisions? *Urol Oncol.* 2011;29: 78-82
3. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Kakiashvili DM, Fleshner NE, van der Aa MN, Alkhateeb S, Bangma CH, Jewett MA, Zlotta AR. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int.* 2010;106: 206-11

9. PRIMÄR BEHANDLING

9.1 Blåscancer

Primär behandling av nyupptäckt blåstumör har sedan decennier varit transuretral resektion (TURB), som beroende på slutgiltigt histopatologiskt utlåtande (invasionsdjup, förekomst av Tis) och övriga tumörkaraktistika (antal tumörer), kan behöva kompletteras med ytterligare behandlingsmodaliteter. Hög kvalitet vid utförande av primär TURB är av stor vikt, eftersom den fortsatta behandlingsstrategin bygger på resultatet av operationen och eftersom risken för återfall har ett starkt samband med hur noggrant operationen är utförd. Rekommendationerna för optimalt utförande av TURB ges i bilaga 3. Nedan ges behandlingsrekommendationer med kortfattad bakgrundsinformation baserat på PAD-utlåtande från primär TURB.

9.1.1 TaG1-G2-tumörer

Behandlingsrekommendationerna styrs av beräknad risk för återfall enligt EORTC (bilaga 13).

Låg risk	TURB + tidig endosinstillation kan övervägas
Intermediär risk	TURB + mitomycin x 6
Hög risk	TURB + mitomycin x 6

9.1.1.1 Låg risk

Patienter med TaG1–G2-tumör har mycket låg risk för progression till muskelinvasion (< 5 procent) och död i blåscancer, men en betydande risk för återfall. De starkaste riskfaktorerna för återfall efter TURB hos patienter med Ta-sjukdom är multipla tumörer i blåsan och en tumörstorlek som överskrider 3 cm i diameter (se bilaga 13 med EORTC-risktabellerna för beräkning av återfallsrisk respektive progressionsrisk). Flera studier och en meta-analys har visat att återfallsrisken för patienter som redan har en låg risk för återfall kan sänkas ytterligare cirka 12 procent om tidig endosinstillation med mitomycin eller epirubicin ges i samband med TURB (1, 2) (se bilaga 7). Man har emellertid i en svensk studie visat att endast förekomsten av små återfall påverkas av en sådan endosinstillation, av vilka de flesta går att behandla enkelt i lokalbedövning vid mottagningsbesöket (3). Dessutom finns det andra alternativa metoder för att sänka risken för återfall hos denna grupp som också kan övervägas (se bilaga 3).

9.1.1.2 Intermediär och hög risk

Hos patienter med intermediär till hög risk för återfall enligt EORTC-risktabellerna rekommenderas tilläggsbehandling med 6 doser mitomycin, en gång i veckan med start 2–4 veckor efter TURB (bilaga 6). BCG-behandling anses vara det mest effektiva preparatet för att minska förekomsten av återfall (4–8), men eftersom denna ger upphov till väsentligt högre frekvens av biverkningar än mitomycin (9) och risken för progression i denna grupp trots allt är mycket liten, rekommenderas BCG som second-line-behandling för återfallsförebyggande behandling i denna patientgrupp. Vid upprepade

återfall trots mitomycinbehandling rekommenderas däremot BCG x 6, en gång i veckan med start 2–4 veckor efter TURB (10).

En specialutbildad sjuksköterska med för ändamålet lämplig kompetens bör utföra instillationsbehandlingen och utvärdera eventuella symtom och bieffekter efter given behandling samt vara uppmärksam på behandlingsbiverkningar som kan föranleda en förändring i behandlingsplanen.

9.1.2 TaG3 + T1 tumörer

För denna grupp bör behandlingsplaneringen ta hänsyn till övriga kliniska och patologiska riskfaktorer, vilka till och med kan göra att patienten rekommenderas primär cystektomi. Exempel på sådana viktiga riskfaktorer är multipla T1-tumörer, kvarvarande T1-tumör vid re-resektion, djup eller diffus infiltration av lamina propria, konkomittant Tis, mycket stor tumör, svåråtkomlig tumör, tumörinväxt i kärl och ogynnsam histologi som t.ex. nested variant (se tabell nedan).

Ingen eller en riskfaktor TURB + re-resektion + BCG x 6+3+3+3

Två eller flera riskfaktorer TURB +/- re-resektion + överväg cystektomi

Denna patientgrupp har enligt EORTC-tabellen (bilaga 13) betydande risk för progression till muskelinvasiv sjukdom. Det är viktigt att komma ihåg att det finns en risk för understaging, d.v.s. att patienten faktiskt har en muskelinvasiv tumör trots att PAD-utlåtandet visar T1-tumör, vilket kan förekomma i upp till 25 procent av fallen (11). Flera studier har dessutom visat att patienter med T1-tumör som genomgår en kontrollundersökning 4–6 veckor efter TURB i upp mot hälften av fallen har kvartumör i blåsan (12). Generellt rekommenderas därför re-resektion 2–6 veckor efter primär TURB i dessa fall (T1-tumörer) för att minska risken för missad muskelinvasion och för att säkerställa att blåsan är tumörfri. Vid re-resektion ska alltid resektionsbiopsier tas från området där primärtumören satt. Vid re-resektion bör patienten också genomgå mapping-biopsier från blåsslemhinnan och prostatiska uretra om detta inte har gjorts vid primär TURB, eftersom konkomittant Tis eller tumörväxt i prostatiska uretra påverkar handläggningen.

Om T1-tumör (eller Tis, Ta eller T0) verifieras vid re-resektion (d.v.s. ingen muskelinvasiv tumör diagnosticeras) rekommenderas intravesikal BCG-behandling. Induktions BCG-behandling ges en gång i veckan i 6 veckor, men under de senaste åren har ett antal studier visat att underhållsbehandling (maintenance) under åtminstone ett år ger lägre återfallsfrekvens (7, 13–16). Underhållsbehandling är dock kostsam och kan ge mer biverkningar jämfört med enbart induktionsbehandling. I en ny retrospektiv studie från Göteborg har patienter som är tumörfria vid cystoskopi efter 6 + 3 BCG-behandlingar mycket låg risk för progression och återfall, och ytterligare underhållsbehandling ansågs av författarna ej nödvändig (17). Detta förhållningssätt stöds också av en preliminär rapport från en prospektiv randomiserad studie, där ingen skillnad i progression och endast en liten skillnad i återfallsfri överlevnad sågs mellan ett års och tre års underhållsbehandling med BCG

(59 vs 64 procent) vid sjuårsuppföljning (18). I detta vårdprogram rekommenderas därför att ge induktionsbehandling med BCG och ytterligare 3 instillationer en gång i veckan efter 3 månader, 6 månader och 12 månader (sammanlagt 15 instillationer). Det finns dock observationella data som visar att de patienter som är återfallsfria efter induktionsbehandling och 3 underhållsinstillationer sällan får återfall (se nedan och bilaga 5).

- BCG en gång i veckan under 6 veckor
- Kontrollcystoskopi + cytologi 6 veckor efter avslutad behandling (cystoskopi med biopsi behövs inte vid negativ cystoskopi och cytologi (28))
- BCG en gång i veckan under 3 veckor om negativ cystoskopi och cytologi
- Om det finns kvarvarande Tis vid kontroll kan ytterligare en induktionsbehandling med BCG x 6 övervägas

Konkomittant Tis ökar risk för återfall samt progression (19, 20) och ger således också anledning att diskutera primär cystektomi med patienten. Risken för progression är också ökad hos patienter med multipla T1-tumörer, kvarvarande T1-tumör vid re-resektion, stora tumörer, kärlinväxt, ogynnsam histologi eller djup inväxt i lamina propria (21). Patienter med två eller flera av ovan nämnda riskfaktorer bör därför informeras noggrant om för- och nackdelar med cystektomi. Femårsöverlevnaden efter primär cystektomi för patienter med T1-sjukdom överstiger 80 procent (22).

Riskfaktorer för progression vid T1-tumör

Stor T1-tumör (> 3 cm)

Multipla T1-tumörer

Kvarvarande T1-tumör vid re-resektion

Kärlinväxt

Diffus eller extensiv inväxt i lamina propria

Tumör svåråtkomlig för resektion

Ogynnsam histologi (nested variant m fl)

Konkomittant Tis

9.1.3 Återfall efter BCG-behandling

Patienter med exofytisk tumör eller Tis vid första kontroll efter BCG-behandling kan i upp till 50 procent av fallen fortfarande svara på ytterligare BCG-behandling (23, 24). Eftersom progressionsrisken är ökad (25, 26) hos patienter med kvarvarande tumör efter induktionsbehandling, bör dock för- och nackdelar med tidig cystektomi diskuteras med patienten. Om återfall upptäcks vid den första kontrollen efter ytterligare en induktionsbehandling med BCG x 6 betraktas patienten som BCG-resistent och bör därför rekommenderas cystektomi.

Patienter med T1-tumör eller Tis som sviktar på BCG-behandling har en hög risk för progression (24-26), och hos patienter med flera års förväntad

överlevnad bör cystektomi rekommenderas. Ytterligare intravesikala behandlingar med andra mediciner (interferon, gemcitabin, EMDA (electromotive drug administration) och termokemoterapi (se bilaga 16)) anses vara experimentella och saknar vetenskapligt underlag. Patienter som får återfall mer än ett år efter avslutad BCG-behandling betraktas inte som BCG-resistenta och kan åter behandlas med BCG (27).

9.1.4 Carcinoma in Situ (Tis)

Att ha Tis i blåsan innebär hög risk för framtida utveckling av infiltrativ cancer (29). I de flesta fallen upptäcks Tis i blåsan tillsammans med en exofytisk tumör (konkomittant Tis) men i mer sällsynta fall har patienterna Tis-lesioner utan andra tumörmanifestationer. BCG är förstahandsbehandling för Tis (30) och tumörformen svarar generellt mycket bra på behandling med BCG; hos de som svarar utvecklar endast 10-20 procent muskelinvasiv tumör på lång sikt. Däremot utvecklar 66 procent av de som inte svarar på BCG muskelinvasiv sjukdom (26, 31, 32).

BCG-behandling bör inledas inom 2-4 veckor efter TURB och ges en gång i veckan i sex veckor. Om den första kontrollundersökningen inte påvisar kvarvarande sjukdom rekommenderas efter induktionsbehandling med BCG ytterligare 3 instillationer en gång i veckan efter 3 månader, 6 månader och 12 månader (sammanlagt 15 instillationer). Det finns dock observationella data som visar att de patienter som är återfallsfria efter induktionsbehandling och 3 underhållsinstillationer sällan får återfall (bilaga 5).

Precis som vid TaG3- och T1-tumör kan i fall av kvarvarande Tis eller positiv cytologi ytterligare 6 behandlingar med BCG övervägas, eftersom vissa patienter svarar på behandlingen med fördröjning och därmed kan behöva två induktionsbehandlingar med BCG (24). Vid utebliven behandlingseffekt trots 12 instillationer får sjukdomen betraktas som BCG-resistent och cystektomi rekommenderas då för patienter utan allvarlig samsjuklighet.

Rekommendationer

Patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer med låg risk för återfall och progression bör få tidig adjuvant instillationsbehandling efter TURB eftersom detta reducerar risken för återfall (⊕⊕⊕).

Patienter med låg risk för progression men med intermediär till hög risk för återfall bör få adjuvant instillationsbehandling för att reducera risken för återfall (⊕⊕⊕⊕), där med hänsyn till biverkningsprofilen cytostatikabehandling kan vara att föredra framför BCG.

BCG-behandling (induktionsbehandling och underhållsinstillationer i minst ett år) bör ges vid tumörer med intermediär till hög risk för progression (TaG3, T1-tumörer och Tis) (⊕⊕⊕).

I utvalda fall kan primär cystektomi vara av värde vid icke-muskelinvasiv blåscancer med hög risk för progression (⊕⊕).

Referenser

1. Oosterlinck W, Kurth K, Schröder F, et al. A prospective EORTC-GU 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
2. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171: 2186-90
3. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179: 101-5
4. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001;88: 209-16
5. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67: 1216-23
6. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93: 485-90
7. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169: 90-95
8. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomized FinnBladder 1 study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009;56: 260-65
9. Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guérin for Ta, T1 bladder tumours is not associated with increased toxicity: results from a EORTC Phase III trial. *Eur Urol* 2003;44: 429-34
10. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guérin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004;27: 522-8
11. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001;165: 808-10
12. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of a second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39: 206-10

13. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin 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: 1124-9
14. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56: 247-56
15. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004;63: 682-7
16. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin 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: 1964-70
17. Holmäng S. Patients with high-grade bladder cancer and a tumor-free 3 and 6-month cystoscopy after BCG have a good prognosis without further maintenance BCG. *Urology Practice* 2015 In press
18. Oddens J, Brausi M, Sylvester R et al. Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin 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: 462-72
19. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49: 466-75
20. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182: 2195-203
21. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol.* 2007;177: 75-9
22. Shariat SF, Karakiewicz PI, Amiel GE, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006;68: 538-42
23. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66: 90-107
24. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003;169: 1706-8
25. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high-risk non muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009;27: 155-9
26. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164: 685-9

27. Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL, et al. Impact of previous bacilli Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacilli Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008;71: 297-301
28. Swietek N, Waldert M, Rom M, Schatzl G, Wiener HG, Susani M, Klatte T. The Value of Transurethral Bladder Biopsy after Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Instillation Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Retrospective, Single Center Study and Cumulative Analysis of the Literature. *J Urol*. 2012;188: 748-53
29. Lamm DL, Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992;19: 499-508
30. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, et al. Bacillus Calmette-Guérin versus chemotherapy in the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174: 86-92
31. Van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT, et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urology* 1995; 45:581-6
32. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995;153: 564-72

9.1.5 Muskelinvasiv blåscancer (T2-T4a)

9.1.5.1 Kurativ behandling

Vid muskelinvasiv blåscancer är standardbehandlingen radikal cystektomi föregått av neoadjuvant cytostatikabehandling (gäller T2a-T4a N0M0) (se bilaga 8 och 10). Patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och ålder påverkar om sådan radikal kirurgi är möjlig, men dessa faktorer påverkar också omfattningen av kirurgin, som till exempel val av urinavledning. Innan beslut om kirurgi fattas måste därför patientens hälsotillstånd vara klarlagt. Det finns också observationella data som i multivariat analys talar för ett samband mellan samsjuklighet och avancerat patologiskt tumörstadium inklusive sjukdomsfri överlevnad efter radikal cystektomi (1) liksom ett samband mellan ålder och sjukdomsfri överlevnad (2). Ålder ökar också risken för sjuklighet och dödlighet sekundärt till ingreppet (3). Det finns idag rapporterat 15 % 90-dagarsmortalitet efter radikal cystektomi hos patienter över 80 år (4).

Andra indikationer än T2-T4a-tumör för radikal cystektomi är till exempel BCG-resistent carcinoma in situ och T1G3-sjukdom med riskfaktorer för progression.

Ett alternativ till radikal cystektomi är kurativt syftande strålbehandling med eller utan konkomittant kemoterapi (5) (se nedan).

Vid muskelinvasiv blåscancersjukdom finns morfologiska subtyper som kan ha betydelse för prognos men även för val av behandling (6) som till exempel

- småcellig cancer
- urotelial cancer med trofoblastisk differentiering
- mikropapillär cancer
- nested variant
- neuroendokrin cancer
- sarkomatös cancer
- urotelial cancer med skivepitel eller körteldifferentiering
- spindle-cell karcinom.

Vid småcellig cancer bör speciell neoadjuvant cytostatikabehandling (cisplatin/etoposid) övervägas (7). Radikal cystektomi bör övervägas vid skivepitelcancer, adenocarcinom, sarkomatös cancer, mikropapillär cancer eller nested variant stadium T1-T4a. Blandad histologi (urotelial cancer med inslag av skivepitel eller körteldifferentiering) har samma chans att respondera på neoadjuvant cytostatikabehandling som ren urotelial cancer inför cystektomi (8). Också neuroendokrin och mikropapillär cancer kan ha nytta av neoadjuvant kemoterapi, men evidensen för detta är sparsamma (9). Vid urachustumörer är blåsresektion aktuellt alternativt radikal cystektomi om detta krävs för att erhålla radikal excision.

Även förekomst av kärlinväxt i transuretralt resektionsmaterial ökar risken för lymfkörtelmetastaser och blåscancerdöd (10-12) efter radikal cystektomi.

Alla patienter med muskelinvasiv blåscancer bör diskuteras avseende neoadjuvant cytostatikabehandling (se nedan).

9.1.5.2 Induktionskemoterapi vid lokalt avancerad sjukdom (T4b och/eller N+)

Patienter med bäckenfixerad tumör (T4b) eller lymfkörtelspridning (N+) bör övervägas för induktionscytostatikabehandling med platinumbaserad kombinationskemoterapi (se bilaga 10), varefter remissionsbedömning efter 3 behandlingar kan göras med syfte till eventuell radikal cystektomi (13-16). Samtidigt bäckenfixerad tumör (cT4b) och cytologiskt verifierad lymfkörtelspridning (N+) innebär sannolikt små möjligheter för bot, men inga klara riktlinjer finns för denna patientgrupp. För patienter med nedsatt njurfunktion, där cisplatinbaserad kombinationskemoterapi som induktionsbehandling för icke organbegränsad tumör ej är möjlig, finns komplett patologisk respons rapporterat i samma omfattning med kombinationen karboplatin-gemcitabin (30 % vs 33 %) (17).

Rekommendationer

Patienter med muskelinvasiv blåscancer T2–T4a N0M0 bör erbjudas neoadjuvant cytostatikabehandling och radikal cystektomi (⊕⊕⊕⊕).

Patienter med lokalt avancerad sjukdom (cT4b) eller lymfkörtelspridning bör ges induktionskemoterapi och vid remission eventuell radikal cystektomi (⊕⊕).

Referenser

1. Miller DC, Taub DA, Dunn RL et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol.* 2003;169: 105-9
2. Chromecki TF, Mauermann J, Cha EK et al. Multicenter validation of the prognostic value of patient age in patients treated with radical cystectomy. *World J Urol.* 2012;30: 753-9
3. Liedberg F. Early Complications and Morbidity of Radical Cystectomy. *Eur Urol Supplements.* 2010;9: 25-30
4. Schiffmann J, Gandaglia G, Larcher A et al. Contemporary 90-day mortality rates after radical cystectomy in the elderly. *Eur J Surg Oncol* 2014;12: 1738-45
5. Ploussard G, Daneshmand S, Estathiou JA et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66: 120-37
6. Black PC, Brown GA, Dinney CP. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urol Oncol.* 2009 ;27: 3-7
7. Lynch S, Shen Y, Kamat A, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Small Cell Urothelial Cancer Improves Pathologic Downstaging and Long-term Outcomes: Results from a Retrospective Study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol.* 2013;64: 307-13
8. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). *BJU Int.* 2011;108: 693-9
9. Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB et al. Refining patient selection selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol* 2014;191: 40-7
10. Resnick MJ, Bergey M, Magerfleisch L et al. Longitudinal evaluation of the concordance and prognostic value of lymphovascular invasion in transurethral resection and radical cystectomy specimens. *BJU Int.* 2011;107: 46-52
11. Streeper NM, Simons CM, Konety BR et al. The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. *BJU Int.* 2009;103: 475-9
12. Von Rundstedt FC, Mata DA, Groshen S et al. Significance of lymphovascular invasion in organ-confined, node-negative urothelial cancer of the bladder: data from the prospective p53-MVAC trial. *BJU Int* 2014 Epub ahead of print.
13. Meijer RP, Mertens LS, van Rhijn BW et al. Induction Chemotherapy Followed by Surgery in Node Positive Bladder Cancer. *Urology* 2014, 83: 134-139
14. de Vries RR, Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W et al. Long-term survival after combined modality treatment in metastatic bladder cancer patients presenting with supra-regional tumor positive lymph nodes only. *Eur J Surg Oncol* 2009;35: 352-355

15. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urology* 2001;165: 811-814
16. Sweeney P, Millikan R, Donat M et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urology* 2003;169: 2113-2117.
17. Mertens LS, Meijer RP, Kerst JM et al. Carboplatin based induction chemotherapy for nonorgan confined bladder cancer—a reasonable alternative for cisplatin unfit patients? *J Urol* 2012;188: 1108-13

9.1.6 Neoadjuvant cytostatikabehandling

Trots förbättrad operationsteknik får drygt 50 procent av de patienter som opererats med radikal cystektomi återfall lokalt och/eller med fjärrmetastaser, vilket avspeglar en hög förekomst av mikrometastaser vid tidpunkten för kirurgi (1-4). Syftet med perioperativ (neoadjuvant/adjutant) cytostatikabehandling, är att eliminera systemisk mikrometastaser och förbättra den sjukdomsfria överlevnaden.

Fördelen med neoadjuvant cytostatikabehandling är att den ges vid en tidpunkt då den mikrometastatiska tumörbördan förväntas vara låg och patientens allmäntillstånd samt tolerabilitet av cytostatika är bättre jämfört med efter operationen. Detta förbättrar möjligheterna till dosintensiv cytostatikabehandling och därmed möjligheten att utrota mikrometastaser och uppnå en gynnsam downstaging. Nackdelen är potentiell överbehandling av lågriskpatienter, fördröjd kirurgi hos patienter med tumörer som inte är känsliga för cytostatika samt en eventuellt ökad risk för kirurgisk sjuklighet. Emellertid visades ingen skillnad i fördelningen av postoperativa komplikationer i en randomiserad studie (5) jämförande neoadjuvant cytostatikabehandling mot enbart cystektomi.

Det finns stark evidens för användande av neoadjuvant cytostatikabehandling i form av cisplatin-innehållande kombinations-cytostatikabehandling, inför kurativ behandling av muskelinvasiv blåscancer. En meta-analys av individuella patientdata från 11 randomiserade studier (3 005 patienter) visade 5 procent förbättrad överlevnad hos patienter som fått neoadjuvant cytostatikabehandling inför cystektomi eller strålbehandling (6). Ytterligare tre randomiserade studier visar att neoadjuvant, cisplatin-innehållande kombinations-cytostatikabehandling förbättrar femårsöverlevnaden med 5-8 procent hos patienter som har genomgått cystektomi eller strålbehandling p.g.a. muskelinvasiv blåscancer (5, 7, 8). I en nyligen publicerad randomiserad fas III-studie förbättrades tioårsöverlevnaden från 30 procent till 36 procent för de patienter som fick neoadjuvant cytostatikabehandling före radikal kirurgi eller strålbehandling (7), vilket är kliniskt relevant. De flesta patienter som ingick i dessa studier var yngre än 70 år, hade performance status (PS) 0-1 och god njurfunktion (kreatinin clearance > 50-60 ml/min). Neoadjuvant cytostatikabehandling är inte rekommenderad för patienter med PS ≥ 2 och/eller försämrad njurfunktion (GFR < 50 mL/min). Cystektomi utförs ungefär 4 veckor efter avslutad neoadjuvant behandling, så fort patientens allmäntillstånd och övriga parametrar tillåter.

Rekommenderad cytostatikaregim är HD-MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin) givet varannan vecka, med stöd av G-CSF, i 3-4 cykler (6-7, 9). Denna cytostatikaregim är vältolererad och ger en hög dosintensitet av cisplatin på kort tid, vilket är av vikt då tiden från diagnos till cystektomi är betydelsefull, speciellt för de patienter som inte svarar på den neoadjuvanta cytostatikabehandlingen (9). Som ett alternativ till HD-MVAC kan GC (gemcitabin/cisplatin) nämnas; dock finns sämre vetenskapligt stöd för behandling med GC vid neoadjuvant behandling och ännu ingen publicerad randomiserad studie som visar att GC är likvärdig eller bättre än HD-MVAC. Om Cisplatin inte är lämpligt p g a försämrad njurfunktion (GFR < 50 mL/min) har ibland Carboplatin använts som ersättning. Det finns dock inga studier som visar att Carboplatin-innehållande kombinationscytostatikabehandling ger motsvarande vinst på överlevnaden som Cisplatin-innehållande cytostatikaregimer. För patienter med rent småcellig differentiering rekommenderas Cisplatin-Etoposid (11).

Rekommendationer

Patienter med muskelinvasiv blåscancer T2–T4a N0–X M0 med gott allmäntillstånd (PS 0–1) och god njurfunktion (GFR > 50–60 mL/min) bör erbjudas neoadjuvant cytostatikabehandling med cisplatin-innehållande kombinationscytostatikabehandling (⊕⊕⊕⊕).

Referenser

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19: 666-75
2. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *JUrol* 2001;165: 1111-6
3. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogenous patient cohort. *J Urol* 1999;161: 494-7
4. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. *J Urol* 1997;158: 393-9
5. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy D, alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 349: 859-866
6. Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48: 202-206
7. International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, the Australian Bladder Cancer Study Group, the National Cancer Institute of Canada Clinical

- Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group, and Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group(2011) International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 29: 2171-2176
8. Sherif A, Holmberg L, Rintala E et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004;45: 297-303
 9. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*. 2001;19: 2638-46
 10. Blick C, Hall P, Pwint T, et al. Accelerated Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (AMVAC) as Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Muscle-Invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancer* 2012;118: 3920-7
 11. Lynch SP, Shen Y, Kamat A et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson cancer Center. *Eur Urol* 2013;64: 307-13

9.1.7 Utredning och behandling av urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata

Vid misstanke om lågt differentierad (G3) och/eller infiltrativt växande blåstumör (icke-papillär tumör) utförs mapping för att identifiera samtidig carcinoma in situ (Tis) och resektionsbiopsier från blåshals till kollikel i prostatiska uretra klockan fem och sju och hos kvinnor från blåshalsen. Hos män är området kring kollikeln viktigast att kartlägga, eftersom det är där de flesta prostatautförsångarna mynnar, vilket gör att möjligheten att detektera intraduktal växt är bäst här (1). Incidensen av urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata konkomittant med Ta- och T1-tumörer i urinblåsan är överlag låg, medan hos patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer med högrisk-karaktäristika är tumöråterfall i prostatiska uretra och prostata beskrivna hos 13 procent till 39 procent i tre studier (2-4). I cystoprostatektomipreparat är incidensen av urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata högre, speciellt om prostata undersöks noggrant med storsnittsteknik, då 29-48 procent av patienterna uppvisar sådan växt (5, 6).

Konservativ behandling av Tis i prostatiska uretra och intraduktal växt av urotelial cancer med TURB och BCG finns beskrivet i ett par små retrospektiva fallserier om sammanlagt 89 patienter (7), där prostataresektionen teoretiskt förbättrar exponeringen för BCG (8). Vid intraduktal carcinoma in situ kan också radikal cystoprostatouretrektomi övervägas, eftersom prostatagångarna saknar lamina propria, och det är svårt att förutse övergång i stromainvasiv urotelial cancer (T4a) med betydligt

sämre prognos. Vid stromainvasiv urotelial cancer (T4a) är standardbehandlingen radikal cystoprostatourektomi, men trots sådan aggressiv behandling är prognosen dålig för dessa patienter.

Inför radikal cystektomi vid muskelinvasiv blåscancer kan tumörens engagemang av prostatiska uretra och prostata kartläggas med preoperativa biopsier enligt ovan. Sådan kartläggning har betydelse prognostiskt, men även eftersom prostataengagemang ökar risken för uretraåterfall efter radikal cystoprostatektomi (9), och primär urektomi kan därför övervägas hos patienter med prostataengagemang av urotelial cancer i samband med radikal cystoprostatektomi. Fryssnitt från distala prostatiska uretra peroperativt är ett ofta använt sätt att bedöma prostataengagemang inför beslut om ortotop urinavledning, men varken preoperativa biopsier eller intraoperativt fryssnitt har hundraprocentig sensitivitet, och jämförande studier med långtidsuppföljning innefattar endast två små serier om sammanlagt 168 patienter (10, 11). Det är också oklart hur neoadjuvant kemoterapi påverkar tillförlitligheten av intraoperativt fryssnitt från uretra. Följaktligen kan man rekommendera att blåssubstitut används om man inte hittar någon tumör i den preoperativa resektionsbiopsin från prostatiska uretra samt att avstå från blåssubstitut vid tumör i den preoperativa resektionsbiopsin, även om det föreligger peroperativ fri marginal i prostatiska uretra vid intraoperativt fryssnitt. Det gäller även om det saknas absolut kontraindikation. Omvänt bör konkomittant urektomi en bloc med blåspreparatet övervägas om patienten inte får blåssubstitut med preoperativt påvisad tumör i prostatiska uretra.

Rekommendationer

Patienter med Tis i prostatiska uretra eller intraduktalt växande urotelial cancer i prostata bör genomgå transuretral resektion (av tumör och prostata) och BCG (⊕⊕).

Patienter som uppvisar stromaengagemang i prostata av urotelial cancer bör genomgå radikal cystoprostatourektomi (⊕⊕).

Referenser

1. Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S, Kumazawa J. An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. *J Urol* 1993;149: 318-321
2. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Dumont R, Casanova J, Calabuig C. Recurrence of superficial bladder tumors in prostatic urethra. *Eur Urol* 1991;19: 89-92
3. Davis JW, Sheth SI, Doviak MJ, Schellhammer PF. Superficial bladder carcinoma treated with bacillus Calmette-Guerin: progression-free and disease specific survival with minimum 10-year followup. *J Urol* 2002;167: 494-500
4. Herr HW, Donat SM. Prostatic tumor relapse in patients with superficial bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* 1999;161: 1854-1857
5. Liedberg F, Anderson H, Bläckberg M, Chebil G, Davidsson T, Gudjonsson S, Jahnson S, Olsson H, Månsson W. Prospective study

- of transitional cell carcinoma in the prostatic urethra and prostate in the cystoprostatectomy specimen. Incidence, characteristics and preoperative detection. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41: 290-6
6. Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA, Jr., Shappell SB. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 2004;171: 646-651
 7. Liedberg F, Chebil G, Månsson W. Urothelial carcinoma in the prostatic urethra and prostate: current controversies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7: 383-90
 8. Palou J, Wood D, Bochner B et al. ICUD-EAU International consultation on bladder cancer 2012: Urothelial carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 2013;63: 81-87.
 9. Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Cheville JC, Thapa P, Frank I. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol.* 2011;60: 1266-72
 10. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Liu P, Grossman HB, Dinney CP, Kamat AM. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol.*2008;180: 164-7
 11. Le Bret T, Hervé JM, Barré 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 prostatocystectomy. *Eur Urol.* 1998;33: 170-4

9.1.8 Urinavledning

Rekonstruktion av urinkanalen efter cystektomi eller cysturektomi bör individualiseras till uretärösterostomi, blåssubstitut (i frånvaro av utbredd carcinoma in situ i blåsan samt tumörens engagemang av prostatiska uretra och blåshals hos man respektive kvinna) eller kontinent kutan urinavledning. I slutet av 1990-talet utgjorde kontinent rekonstruktion med blåssubstitut och kontinent kutan urinavledning 40 procent av all urinavledning efter cystektomi för blåscancer i Sverige men de senaste åren har mindre än 10 procent av alla patienter fått kontinent rekonstruktion (1, 2). I Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancers rapport från 2013, erhöll bara 8 % av patienter som genomgick cystektomi för primärt muskelinvasiv blåscancer kontinent rekonstruktion. Denna minskning kan bero på att allt fler äldre patienter erbjuds cystektomi under senare år, men det kan också bero på att kontinent rekonstruktion kan vara behäftad med större komplikationsrisker och risker för reoperation (29 procent vs 22 procent), åtminstone i ett svenskt populationsbaserat material (3). I studier där funktionella resultat efter blåssubstitut studerats med patientenkäter har resultaten varit sämre än tidigare rapporterade data avseende inkontinens (4-6), vilket kan ha påverkat användandet av denna typ av urinavledning.

Rekommendationer

Förutom preoperativ information ska patienten ges möjlighet att träffa stomisköterska eller kontaktsjuksköterska med kunskap inom området före operationen inför beslutet om typ av urinavledning. Om möjligt bör patienten även träffa en patient som genomgått liknande ingrepp.

Referenser

1. Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer, 2013.
http://cancercentrum.se/Global/Diagnoser/blascancer/rapporter/arsrapport2013_bascancerregistret_sep14.pdf
2. Gore JL, Saigal CS, Hanley JM, Schonlau M, Litwin MS: Urologic Disease in America Project. Variations in reconstruction after radical cystectomy. *Cancer* 2006;15: 729-737
3. Liedberg F, Holmberg E, Holmäng S, Ljungberg B, Malmström PU, Månsson W, Nunez L, Wessman C, Wijkström H, Jahnson S. Long-term follow-up after radical cystectomy with emphasis on complications and reoperations: A Swedish population-based survey. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46: 14-8
4. Anderson CB, Feurer ID, Large MC et al. Psychometric characteristics of a condition-specific, health-related quality-of-life survey: the FACT-Vanderbilt Cystectomy Index. *Urology.* 2012;80:77-83
5. Novara G, Ficarra V, Minja A, et al. Functional results following vesica ileale Padovana (VIP) neobladder: midterm follow-up analysis with validated questionnaires. *Eur Urol.* 2010;57: 1045-51
6. Ahmadi H, Skinner EC, Simma-Chiang V et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. *J Urol.* 2013;189: 1782-8

9.1.9 Robotassisterad radikal cystektomi (RARC)

Laparoskopisk cystektomi beskrevs redan 1992 (1), och efter introduktionen av robotassisterad kirurgi med Da Vinci-systemet 2001 beskrevs de första robotassisterade radikala cystektomierna (RARC) 2003 (2). Urinavledning efter RARC kan antingen göras med öppen teknik eller intrakorporealt med robotteknik.

Potentiella fördelar med RARC jämfört med öppen cystektomi är mindre perioperativ blödning, mindre analgetikabehov, mindre ärr och kortare vårdtid och konvalescens. Huruvida RARC leder till samma eller bättre onkologiska utfall, mindre sjuklighet och färre komplikationer är oklart i frånvaro av adekvata randomiserade studier. De observationella studier om RARC som finns är behäftade med selektionsbias av friska patienter utan preoperativt avancerade tumörer och begränsad uppföljning, och de två randomiserade studierna som är publicerade idag innefattar relativt få patienter (3)(4).

Lymfkörtelkirurgi i samband med radikal cystektomi kan eventuellt bota patienter med begränsad lymfkörtelspridning (5), och omfattningen av lymfkörtelutrymningen måste därför vara densamma vid RARC som vid öppet ingrepp. En icke-randomiserad jämförande studie (6) och två randomiserade studier (3)(4) visade samma antal exstirperade körtlar vid bägge operationsteknikerna.

Komplikationer efter radikal cystektomi vid 90 dagar är vanligt vid standardiserad komplikationsregistrering och drabbar upp till två av tre patienter (7). Risken för komplikationer ökar med faktorer som hög ålder, tidigare buk- eller bäckenkirurgi och ASA-score > 2, och därför finns det

sannolikt selektionsbias i de större studier som undersökt komplikationer efter RARC (8-10). I de två randomiserade studierna som finns rapporteras dock ingen skillnad i komplikationer (3)(4). Komplikationsfrekvensen efter RARC påverkas också av tillkomsten av nya metodberoende komplikationer som ökad förekomst av stenosis eller läckage i uretero-intestinala anastomoser i tidiga serier (8, 9).

Cancerspecifik överlevnad efter RARC finns i dag rapporterat från flera serier, men långtidsdata med median uppföljningstid mer än två år föreligger bara från två centra (10)(11), där överlevnadsdata liknar de som rapporteras efter öppen radikal cystektomi. För närvarande pågår minst en randomiserad studie (RAZOR-studien (12)) med syfte att bl.a. studera överlevnad vid RARC jämfört med öppen kirurgi. I väntan på dessa studier är positiva marginaler vid organbegränsad sjukdom och frånvaro av atypiska metastaslokaler hos patienter behandlade med RARC de surrogatmarkörer för överlevnad som är möjliga att monitorera och mäta, förutom komplikationer med standardiserad metodik enligt Clavien.

Rekommendationer

Det finns för närvarande ett måttligt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕) avseende RARC gällande andelen postoperativa komplikationer och sjukhusvistelsens längd, vilka verkar likvärdiga de vid öppen kirurgi.

Avseende metodernas likvärdiga onkologiska utfall föreligger endast ett begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕).

Referenser

1. Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA. Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder. *J Urol*. 1992;148: 1140-4
2. Menon M, Hemal AK, Tewari A, Shrivastava A, Shoma AM, El-Tabey NA, Shaaban A, Abol-Enain H, Ghoneim MA. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int*. 2003;92: 232-6
3. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol*. 2010;57: 196-201
4. Bochner B, Dalbagni G, Sjoberg D et al. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: A randomized clinical trial. *Eur Urol* 2014 Epub ahead of print.
5. Wiesner C, Salzer A, Thomas C, Gellermann-Schultes C, Gillitzer R, Hampel C, Thüroff JW. Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. *BJU Int*. 2009;104: 331-5
6. Richards KA, Hemal AK, Kader AK, Pettus JA. Robot assisted laparoscopic pelvic lymphadenectomy at the time of radical cystectomy rivals that of open surgery: single institution report. *Urology*. 2010;76: 1400-4

7. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, Raj G, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Donat SM. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol.* 2009;55: 164-74
8. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, Otto BJ, Portnoff A, Ehrlich JR, Schwartz MJ, Wang GJ, Scherr DS. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol.* 2010;57: 274-81
9. Khan MS, Elhage O, Challacombe B, Rimington P, Murphy D, Dasgupta P. Analysis of early complications of robotic-assisted radical cystectomy using a standardized reporting system. *Urology.* 2011;77: 357-62
10. Snow-Lisy D, Campbell S, Gill I et al. Robotic and laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer: Long-term oncologic outcomes. *Eur Urol* 2014;65:193-200
11. Jonsson MN, Adding LC, Hosseini A et al. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2011;60: 1066-73
12. Smith ND, Castle EP, Gonzalgo ML, Svatek RS, Weizer AZ, Montgomery JS et al. The RAZOR (randomized open vs robotic cystectomy) trial: study design and trial update. *BJU Int* 2015;115: 198-205

9.1.10 Kurativ extern strålbehandling

Som alternativ till cystektomi kan kurativ strålbehandling ges. En av fördelarna med strålbehandling jämfört med cystektomi är att det är en organbevarande metod. Historiskt sett ger dock kurativ strålbehandling en sämre överlevnad jämfört med cystektomi (1). Rapporterad total femårsöverlevnad varierar mellan 30 och 60 procent, och den cancerspecifika överlevnaden mellan 20 och 50 procent (2-5). Strålbehandlingen ges traditionellt fem dagar per vecka under sex till sju veckor upp till en totaldos av 64-70 Gy. Strålbehandlingen har förbättrats under senare år med en bättre anatomisk definition av behandlingsområdet och med modern strålteknik, vilket ger möjligheter att öka dosen till urinblåsan samtidigt som omgivningen påverkas mindre. Vanliga akuta biverkningar av strålbehandling mot urinblåsan är besvär från urinblåsan och ändtarmen. Reducerad blåskapacitet, blödningar från urinblåsa och tarm samt stenoserande processer i rektum hör till de allvarligaste komplikationerna. Allvarliga, sena biverkningar från gastrointestinalkanalen eller urinvägarna förekommer hos mindre än 5 procent (2, 6).

Nya behandlingsprotokoll har utvecklats för att åstadkomma tumörfrihet med blåsbevarande strategier, detta genom att använda olika behandlingsformer i kombination. S k trimodal behandling inkluderar vanligtvis TURB strålbehandling och cytostatika, ny utvärdering med TURB och konsoliderande strålbehandling till patienter som responderat och cystektomi för icke-responders. Detta behandlingsupplägg har visat sig ge liknande fem- och tioårsöverlevnad som radikal cystektomi, med en femårsöverlevnad på 50-67 procent. Cirka 75 procent av patienterna har kvar sin urinblåsa (7-9). I en nyligen publicerad fas III-studie randomiserades

patienter med muskelinvasiv sjukdom till strålbehandling med eller utan samtidig (konkomittant) cytostatika (fluorouracil och mitomycin C) (10). Konkomittant kemoradioterapi ökade både den lokoregionala kontrollen och överlevnaden utan att signifikant öka sjukligheten (lokal kontroll vid 2 år 67 procent vs 54 procent och femårsöverlevnaden 48 procent vs 35 procent). Principen med konkomittant radiokemoterapi tillämpas vid ett flertal centrum i Sverige.

Flertalet studier pågår för närvarande för att förbättra strålbehandlingen vid muskelinvasiv blåscancer. Viktiga områden som studeras är bl.a. tillägg av bestrålning av bäckenlymfkörtlar och möjligheten till boost mot själva tumören i urinblåsan (t.ex. med Lipiodol-injektioner).

Rekommendationer

Patienter som inte kan eller vill genomgå radikal cystektomi bör erbjudas strålbehandling som ett kurativt behandlingsalternativ (⊕⊕).

Konkomittant kemoradioterapi bör om möjligt ges som komplement för att ytterligare öka lokoregional kontroll och totalöverlevnad (⊕⊕⊕).

Referenser

1. Shelley MD, Barber J, Wilt T, et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002079
2. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995;36: 183-8
3. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31: 247-54
4. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year followup of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994;33: 397-402
5. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007;25: 303-9.
6. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007;69: 80-92
7. Khosravi-Shahi P, Cabezón-Gutiérrez L. Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: review of the literature. *Surg Oncol*. 2012;21: e17-22
8. Efsthathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol*. 2012;61: 705-11
9. Zapatero A, Martin De Vidales C, Arellano R, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. *Urology*. 2012;80: 1056-62
10. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012;366: 1477-88

9.1.11 Adjuvant cytostatikabehandling

Det finns i dagsläget ingen evidens för att adjuvant cytostatikabehandling förbättrar överlevnaden efter kurativ behandling (cystektomi eller strålbehandling) vid muskelinvasiv blåscancer. Nu när det finns stark evidens för att ge neoadjuvant behandling inför cystektomi kommer andelen patienter som är kemo-naiva troligtvis att vara få. En teoretisk fördel med adjuvant cytostatikabehandling (jämfört med neoadjuvant) är möjligheten att få en mer korrekt tumörklassificering utifrån cystektomi-PAD jämfört med preoperativ bedömning, och därmed undvika överbehandling (1). Det blir inte heller någon fördröjning till kirurgi för de fall där tumören har nedsatt känslighet för cytostatikabehandling. Nackdelarna är att det blir en fördröjning till cytostatikabehandling för patienter med mikrometastasering och svårigheter med att utvärdera behandlingseffekten. Patienten kan också vara så nedsatt i sitt allmäntillstånd efter en cystektomi att det kan vara svårt att tolerera tung cytostatikabehandling. Det finns retrospektiva studier vilka visat att cisplatinbaserad adjuvant behandling hos kemo-naiva möjligen förbättrade överlevnaden, men det finns också studier som visar på motsatsen (2-4). Det går inte att dra några slutsatser baserat på dessa studier beroende på deras design och heterogena studiepopulationer. Även randomiserade studier har gett divergerande resultat. Dessa randomiserade studier var antingen underdimensionerade, avslutades i förtid på grund av dålig rekrytering eller positiv effekt vid interimanalys (6), eller hade brister i sin studiedesign (5-12). I en metaanalys från 2005 hittade man ingen signifikant överlevnad för de patienter som fått adjuvant cytostatikabehandling efter kurativ cystektomi eller strålbehandling (13).

Nyligen redovisades data från EORTC 30994 studien som öppnade 2002 men fick stänga 2008 pga dålig inklusion. I denna randomiserade fas III jämfördes platinum-kombinationscytostatika givet adjuvant, med samma given vid återfall, för patienter med lokalt avancerad sjukdom (pT3-pT4 eller pN+). I EORTC 30994, som tyvärr också led av begränsad power, kunde ingen signifikant överlevnadsfördel påvisas för adjuvant behandling jämfört behandling vid återfall. I subgruppen patienter med pN0 sjukdom fanns en signifikant överlevnadsvinst men då en stor del av patienterna i studien som helhet inte genomgick en regelrätt lymfkörtelutrymning är relevansen av detta fynd oklart.(14).

I och med att neoadjuvant behandling inför cystektomi är rekommenderad standardbehandling kommer andelen patienter som är kemonativa postoperativt troligtvis att vara låg. I de fall där PAD-svar visar utbredd tumörväxt och/eller N+, kan detta vara en indikation på att tumören har nedsatt känslighet för cisplatinbaserad cytostatikabehandling

Rekommendationer

Adjuvant behandling bör inte ges i klinisk rutin, utan endast inom ramen för kliniska prövningar (⊕⊕).

Referenser

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:666-
2. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol* 1988;6: 1590-
3. Wei CH, Hsieh RK, Chiou TJ, et al. Adjuvant methotrexate, vinblastine and cisplatin chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma: Taiwan experience. *J Urol* 1996;155: 118-
4. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12: 2264-
5. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145: 459-
6. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992;148: 302-
7. Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006;97: 42-
8. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152: 81-
9. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155: 495-
10. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, et al Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11: 5-
11. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, Massidda B, Rubagotti A, Giannarelli D, Boccardo F; Study Group. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2012;23: 695-700
12. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III Study of Molecularly Targeted Adjuvant Therapy in Locally Advanced Urothelial Cancer of the Bladder Based on p53 Status. *J Clin Oncol* 2011.;29: 3443-9
13. Advanced Bladder Cancer (ABS) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48: 189-199; discussion 199-201
14. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical

cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16: 76-86

9.1.12 Komplikationsregistrering efter cystektomi

Radikal cystektomi innefattar kirurgi i urinvägarna, lymfsystem och mag-tarmkanalen samtidigt, vilket är en förklaring till att komplikationer efter ingreppet inte är ovanliga. Beroende på olika sätt att rapportera komplikationer och olika selektion av riskpatienter (case-mix) till ingreppet varierar andelen patienter med postoperativa komplikationer i litteraturen mellan 19 procent och 64 procent (1, 2). För rapportering av komplikationer efter kirurgi är Claviens standardiserade system allt oftare använt (3), och då registrerat 90 dagar postoperativt eftersom allvarliga komplikationer och även dödlighet uppkommer även efter 30 dagar, som därför är en för snäv tidsperiod att definiera postoperativa komplikationer inom (4).

I nationella blåscancerregistret pågår en prospektiv registrering av komplikationer efter radikal cystektomi, obligatorisk från 2013, där varje enhet som utför ingreppet ska gå in på respektive onkologiskt centrum hemsida och online i INCA registrera samtliga patienter och eventuella komplikationer efter 90 dagar enligt Clavien (<http://www.cancercentrum.se/INCA/>) (se avsnittet Kvalitetsregister).

Rekommendationer

Alla enheter som utför radikal cystektomi bör registrera komplikationer i nationella registret.

Referenser

1. Meller AE NL, Dall'Oglio MF, Srougi M. Complications in radical cystectomy performed at a teaching hospital. *Int Braz J Urol.* 2002;28: 522-5
2. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brook CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology. *Eur Urol.* 2009;55: 164-74
3. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240: 205-13
4. Liedberg F, Holmberg E, Holmäng S, Ljungberg B, Malmström PU, Månsson W et al. Long-term follow-up after radical cystectomy with emphasis on complications and reoperations: A Swedish population-based survey. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46: 14-8

9.2 Njurbäcken- och uretär cancer

9.2.1 Epidemiologi

Cancer i uretär eller njurbäcken är sällsynt och utgör endast 5 procent av all urotelial cancer. Njurbäckenet drabbas 2-3 gånger oftare än uretären och cirka 5-10 procent av alla njurtumörer visar sig vara njurbäckencancer. Njurbäckencancer är oftare invasiv (pT2) jämfört med urotelial cancer i

urinblåsan, 45 procent vs 25 procent (1). Det är inte ovanligt med multifokala tumörer ipsilateralt (27-36 procent). Synkrona kontralaterala tumörer är dock sällsynta (2-8 procent)(2). Metakron urinblåscancer är vanlig (cirka 35-42 procent av fallen)(4), medan metakron tumör i övre urinvägarna är ovanlig (3 procent), speciellt i frånvaro av blåscancer (5). Det är också betydligt mindre vanligt att man finner en synkron eller metakron urotelial cancer i övre urinvägarna vid blåscancer (0,8-4 procent)(3, 6).

Ett specialfall av njurbäcken- och uretär cancer utgör patienter med Lynch syndrom. Syndromet kallades tidigare icke-polypös hereditär koloncancer, HNPCC, och orsakas av mutationer i DNA-mismatchreparationsgener, såsom MMR-gener. Associerade tumörer uppvisar defekt MMR, vilket kan påvisas i form av immunhistokemisk förlust av MMR-proteinernas uttryck samt såsom mikrosatellitinstabilitet. Uroteliala tumörer associerade med Lynch syndrom uppkommer typiskt i uretären, men förekommer även i njurbäcken, uretra och urinblåsa (7). Patienter med metakron kolorektal cancer, endometriecancer eller ovarialcancer bör särskilt utredas avseende Lynch syndrom liksom individer med familjeanamnes på dessa sjukdomar. Eftersom ärftlig cancer generellt uppkommer tidigare än sporadiska tumörer, bör ärftlighet också särskilt beaktas hos individer som utvecklar urotelial cancer, framför allt i övre urinvägarna innan 50 års ålder (8, 9). Vid misstanke om ärftlighet ska patienten remitteras till regional onkogenetisk mottagning. Se även urotelial cancer vid Lynch syndrom under kapitel 5 (primärprevention och tidig diagnostik).

9.2.2 Diagnos

Som vid urinblåsecancer är det vanligaste symtomet vid urotelial cancer i övre urinvägarna makroskopisk hematuri. Andra symtom är avflödeshinder och i mer sällsynta fall palpabel tumör. Basal diagnostik består av cystoskopi, urincytologi och röntgendiagnostik av de övre urinvägarna. På de flesta kliniker i Sverige har i dag CT-urografi ersatt konventionell urografi vid radiologisk utredning av de övre urinvägarna. CT-urografi kan också ge en uppfattning om eventuellt avancerat tumörstadium lokalt, samt lymfkörtel- eller fjärrmetastasering. En alternativ metod är MR-urografi.

Vid oklara CT-fynd, urografiska fynd eller MR-fynd, d.v.s. oklar kontrastdefekt och/eller hydronefros utan njur- eller uretärsten rekommenderas vidare utredning med retrograd pyelouretärografi och selektiv urincytologi.

I många fall kan man med denna diagnostik få tillräcklig diagnostisk säkerhet (entydig röntgenbild och positiv urincytologi eller selektiv cytologi) för att kunna planera adekvat behandling. Man ska dock komma ihåg risken för benign PAD efter nefrouretärektomi, där det i en engelsk studie hos patienter utan preoperativ biopsi förelåg benign PAD hos 13 procent av de opererade patienterna (10). Om den selektiva urincytologin är negativ och/eller röntgenfyndet icke konklusivt, eller om man av någon anledning betvivlar malign diagnos, bör uretärskopi med biopsi utföras.

Det är svårt att förutsäga stadium och grad preoperativt utifrån preoperativa röntgenundersökningar. Uretärskopi med biopsi underskattar ofta både grad och stadium och patologisk uppgradering i nefrouretärektomipreparatet har i vissa studier överskridit 50 procent (11).

Metastasutredning med CT-thorax ingår som standardutredning, och inför val av radikal eller konservativ behandling kan separatclearance innefattande iohexolclearance och renografi övervägas för patienter med nedsatt njurfunktion.

TNM-klassifikation 2009 för urotelial cancer i övre urinvägar

T	Primär tumör
TX	Primär tumör ej bedömbär
T0	Primär tumör ej påvisbar vid histologisk undersökning av preparat
Ta	Icke-invasiv papillär tumör
Tis	Carcinoma in situ: "flat tumour"
T1	Tumören infiltrerar subepitelial bindväv (lamina propria)
T2	Tumören infiltrerar muskulaturen
T3	(Njurbäcken) Tumör invaderar peripelvint fett eller njurparenchym (Uretär) Tumör invaderar peripelvint fett
T4	Tumör invaderar omgivande organ eller genom njurparenkymet i peripelvint fett

N	Regionala lymfkörtlar
NX	Regionala lymfkörtlar ej bedömbara
N0	Inga påvisbara lymfkörtelmetastaser
N1	Metastas i enstaka lymfkörtel 2 cm eller mindre i största diametern
N2	Metastas i en lymfkörtel större än 2 cm men inte 5 cm i största diametern eller multipla lymfkörtlar, ingen större än 5 cm i största diametern
N3	Metastas i en eller flera lymfkörtlar, mer än 5 cm i diameter

M	Fjärrmetastaser
	(Baseras på fynd efter fysikalisk undersökning och radiologiska metoder)
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Fjärrmetastaser

För gradering används WHO 1999- och WHO 2004-klassifikationerna.

9.2.3 Behandling

Standardbehandling av njurbäckencancer och uretär cancer är radikal nefrouretärektomi medtagande uretärrostiet med en blåskuff. Operationen kan göras laparoskopiskt eller med öppen teknik. För att undvika tumörspill bör uretären hållas intakt peroperativt. För högt differentierade distala uretärtumörer kan distal uretärresektion med reimplantation vara ett behandlingsalternativ.

I samband med nefrouretärektomi har två randomiserade studier visat 11 respektive 25 procent absolut riskreduktion för återfall i urinblåsan om postoperativ instillation av cytostatikabehandling (mitomycin respektive pirarubicin) i en dos användes (12, 13).

Lymfkörtelutrymning kan övervägas vid radikal nefrouretärektomi, eftersom lymfkörtelmetastaser är den vanligaste metastaslokalen och då retrospektiva studier visar långtidsöverlevnad vid begränsad lymfkörtelspridning precis som vid blåscancer (14-16). Lymfkörtelmetastaser förekommer framför allt vid avancerade tumörer (cT3–T4), och selekterade patienter med hög risk för lymfkörtelmetastaser bör därför genomgå lymfkörtelkirurgi. Emellertid är omfattningen av lymfkörtelutrymningen oklar i frånvaro av mer omfattande väldesignade studier (17,18).

I en retrospektiv studie av neoadjuvant kemoterapi (19) påvisades signifikant downstaging och 14 procent av patienterna uppvisade komplett respons efter behandlingen vid urotelial cancer i de övre urinvägarna. Neoadjuvant behandling stöds också av en nyligen publicerad retrospektiv jämförande studie där neoadjuvant kemoterapi minskade risken att avlida med 58 % i multivariat analys (20). Dessutom är de nefrotoxiska cisplatinbaserade cytostatikakombinationer som är aktuella vid urotelial cancer bara möjliga att administrera till cirka 20 procent av patienter som genomgått nefrouretärektomi p.g.a. postoperativ njurfunktionsnedsättning, vilket också talar för det neoadjuvanta konceptet (21). Preoperativ cisplatinbaserad kombinationskemoterapi finns också rapporterat ge överlevnadsfördelar vid körtelpositiv urotelial cancer i övre urinvägarna före radikal nefrouretärektomi i en liten pilotstudie (22).

Vid utvalda fall (unifokal, liten tumör, G1-tumör utan misstanke om invasivitet och en patient som lämpar sig för täta kontroller) kan konservativ eller lokal behandling bli aktuell. Dessa fall bör opereras av en van endoskopist med tillgång till flexibelt uretärskopi och laserutrustning, alternativt remitteras till en enhet som har dessa förutsättningar. Vid carcinoma in situ i övre urinvägarna rekommenderas BCG-behandling, antingen via nefrostomikateter eller via blåsan med inlagd dubbel-J-kateter. BCG-behandlingen ges, precis som vid blåscancer, en gång i veckan i 6 veckor, och i fallet med administration via blåsan fodras cystografi i Trendelenburgläge för att verifiera att BCG-instillationen når njurbäckenet (23).

9.2.4 Uppföljning

Efter nefrouretärektomi rekommenderas uppföljning med cystoskopi och urincytologi efter 3 månader, 9 månader och därefter varje år i sammanlagt

åtminstone 5 år. CT-urografi eller urografi rekommenderas i det enskilda fallet under uppföljningstiden, speciellt vid synkron eller metakron blåscancer eller vesikouretral reflux då risken för kontralateral metakron cancer i kvarvarande övre urinvägar är störst. Dock är uppkomst av metakron cancer i kvarvarande övre urinvägar svår att diagnosticera före symptomdebut. I en populationsbaserad kohort från Västsverige, hade 9 av 24 patienter normal urografi 2 till 11 månader före symptomdebut från metakron cancer i kvarvarande övre urinvägar (5).

Efter konservativ behandling rekommenderas uretärpyeloskopi med tillgång till laser för samtidig åtgärd av återfall (24) alternativt cystoskopi, urincytologi och CT-urografi eller urografi efter 3 månader, efter 6 månader och sedan årligen. Carcinoma in situ följs efter BCG-behandling med cystoskopi, urincytologi och CT-urografi eller urografi efter 3 månader, efter 6 månader, och sedan varje halvår i 2 år, därefter årligen.

Rekommendationer

Samtliga patienter med urotelial cancer i övre urinvägarna bör diskuteras på en multidisciplinär konferens eftersom valida data för sjukdomen är sparsamma i litteraturen, p.g.a. sjukdomens låga incidens.

Patienter med urotelial cancer i övre urinvägarna bör förutom CT-urografi utredas med cystoskopi och urincytologi för att utesluta synkron blåscancer (⊕⊕⊕).

Efter nefrouretärektomi bör tidig intravesikal cytostatikainstillation i en dos ges för att minska risken för senare blåstumörer (⊕⊕⊕).

Patienter som har små och lågradiga tumörer och som är lämpliga för tät uppföljning bör erbjudas behandling med organbevarande strategier (⊕⊕).

Lymfadenektomi och/eller neoadjuvant cytostatikabehandling kan i utvalda fall övervägas vid invasiv urotelial cancer i de övre urinvägarna även om det vetenskapliga underlaget är begränsat (⊕⊕).

Referenser

1. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter V. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1545-52
2. Lehmann J, Suttman H, Kovac I, et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol* 2007; 51: 1281-8
3. Sanderson KM, Cai J, Mirana G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1.069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007; 177: 2088-94
4. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Yoshimura K, Terai A and Arai Y: Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005;65: 279-83

5. Holmäng S, Johansson SL. Bilateral metachronous ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, clinical presentation, histopathology, treatment and outcome. *J Urol.* 2006;175: 69-72
6. Wright JL, Hotaling J, Porter MP. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. *J Urol.* 2009;181: 1035-9
7. Crockett DG, Wagner DG, Holmäng S, Johansson SL, Lynch HT. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. *J Urol.* 2011;185: 1627-30
8. sfmg.se/.../Cancergenetik/Arftlig%20kolorektalcancer_Arbeitsgruppe_n_2012.pdf
9. Roupêt M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, Babjuk M, Oosterlinck W. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol.* 2011;59: 584-94
10. Chitale S, Mbakada R, Irving S, Burgess N. Nephroureterectomy for transitional cell carcinoma - the value of pre-operative histology. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90: 45-50
11. Wang JK, Tollefson MK, Krambeck AE, Trost LW, Thompson RH. High rate of pathologic upgrading at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* 2012;79: 615-9
12. O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B and Beard R. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicenter, randomized clinical trial of single postoperative intravesical dose of mitomycin C. *Eur Urol* 2011;60: 703-10
13. Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Aizawa M, Tochigi T et al. Prospective Randomized Phase II Trial of a Single Early Intravesical Instillation of Pirarubicin (THP) in the Prevention of Bladder Recurrence After Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: The THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31: 1422-7
14. Mason RJ, Kassouf W, Bell DG, Lacombe L, Kapoor A, Jacobsen N et al. The contemporary role of lymph node dissection during nephroureterectomy in the management of upper urinary tract urothelial carcinoma: the Canadian experience. *Urology.* 2012;79: 840-5
15. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D et al. A critical appraisal of the values of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;75: 118-124
16. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E et al. Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy, *J Urol* 2009;181: 2482-2489
17. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, Lotan Y, Margulis V, Shariat SF, Van Poppel H, Zigeuner R. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol.* 2011;60: 776-83

18. Kondo T, Hara I, Takagi T, Kodama Y, Hashimoto Y, Kobayashi H et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the renal pelvis: A prospective study. *Int J Urol* 2014;21: 453-459
19. Matin SF, Margulis V, Kamat A, Wood CG, Grossman HB, Brown GA, Dinney CP, Millikan R, Siefker-Radtke AO. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116: 3127-34
20. Porten S, Siefker-Radtke AO, Xiao L, Margulis V, Kamat AM, Wood CG et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer* 2014;120: 1794-9
21. Lane BR, Smith AK, Larson BT, Gong MC, Campbell SC, Raghavan D, Dreicer R, Hansel DE, Stephenson AJ. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer*. 2010;116: 2967-73
22. Kitamura H, Igarashi M, Tanaka T, Shindo T, Masumori N, Tamakawa M et al. A role for preoperative systemic chemotherapy in node-positive upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42: 1192-96
23. Audenet F, Traxer O, Bensalah K, Rouprêt M. Upper urinary tract instillations in the treatment of urothelial carcinomas: a review of technical constraints and outcomes. *World J Urol*. 2013;31: 45-52
24. Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int*. 2012;110: 1608-17

9.3 Uretracancer

9.3.1 Bakgrund

Uretracancer är en mycket ovanlig cancer. Den utgörs huvudsakligen av urotelial cancer, skivepitelcancer (oftast i distala uretra) samt adenocarcinom. Den är tre gånger vanligare hos män än hos kvinnor och upptäcks ofta sent. Cancersn sprider sig företrädesvis lokalt och kan ge upphov till fistlar.

Benigna tumörer som kondylom maligniserar sällan, men det finns en koppling mellan uretracancer och HPV-infektion.

Samtliga fall med uretracancer registreras i Nationella Registret för Urinblåsecancer.

9.3.2 Män TaG1

Solitär och multipel tumör grad 1 (och enstaka fall av grad 2-tumörer utan misstanke om infiltration) oberoende av lokalisation:

- Konservativ behandling (transuretral koagulation eller laserevaporisering (Nd:YAG) (1, 2). Eventuellt intrauretral cytostatikabehandling (se bilaga 10).

9.3.2.1 Alla T-stadier

Grad 2-3, skivepitelcancer och odifferentierad cancer beroende på lokalisation enligt nedan:

- Prostatiska, membranösa och bulbära uretra: Cystoprostatoretrektomi eventuellt kombinerad med total penektomi och iliakal lymfadenektomi.
- Penila uretra: Penisamputation med fri resektionsmarginal (fryssnitt) vid distala tumörer. Om man ej kan få användbar penisstump, total penektomi samt perineal uretrostomi (3). Utrymning av inguinala lymfkörtlar vid palpabel körtel eller lågt differentierad cancer. Distal skivepitelcancer i fossa naviculare handläggs som peniscancer enligt riktlinjer i det Nationella Vårdprogrammet för peniscancer (4).

9.3.3 Kvinnor TaG1

Solitär och multipel tumör grad 1 (och enstaka fall av grad 2-tumörer utan misstanke om infiltration) oberoende av lokalisation:

- Konservativ behandling (transuretral resektion, koagulation eller laserevaporisering).

9.3.3.1 Alla T-stadier

Grad 2-3, skivepitelcancer, klarcelligt adenocarcinom samt odifferentierad tumör beroende på lokalisation enligt nedan:

- Proximala 2/3 av uretra: Cystourektomi medtagande angränsande delar av vagina, samt iliakal lymfadenektomi.

Urotelial tumör grad 2 eller skivepitelcancer, distala delen av uretra:

- Total uretrectomi och Mitrofanoff-utlopp (5). Utrymning av inguinala lymfkörtlar vid palpabel körtel eller lågt differentierad cancer.

9.3.4 Övrig behandling

Vid alla fall med tveksam radikalitet eller lymfkörtelmetastasering bör cisplatinbaserad systemisk cytostatikabehandling beroende på tumörtyp (6) och strålterapi övervägas. Behandlingen är individuell och beroende av patients samsjuklighet och önskemål. I avancerade fall (N+, M+) kan strålning i kombination med cytostatika vara bäst (7-9). Diskussion av åtminstone samtliga fall med distal uretracancer rekommenderas vid den Nationella Peniscancerkonferensen rekommenderas, men även i övriga fall av uretracancer kan synpunkter på utredning, handläggning och behandling inhämtas här.

Rekommendationer

Det saknas data från prospektiva randomiserade studier, varför otillräckligt vetenskapligt underlag (\oplus) för samtliga behandlingsrekommendationer föreligger (10).

Referenser

1. Konnak JW. Conservative management of low grade neoplasms of the male urethra: a preliminary report. *J Urol* 1980;123: 175-7
2. Dalbangi G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology* 1999;53: 1126-32
3. Zeidman EJ, Desmond P, Thompson IM. Surgical treatment of carcinoma of the male urethra. *Urol Clin North Am.* 1992;19: 359-72
4. http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/Vårdprogram/NatVP_Peniscancer_130515_final.pdf
5. Dimarco DS, Dimarco CS, Zinke H et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol.* 2004;22: 404-9
6. Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM, Munsell MF, Sircar K, Pagliaro LC. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol.* 2013;31: 1171-7
7. Cohen MS, Triaca V, Bilmeyer B et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. *J Urol* 2008;179: 536-41
8. Eng TY, Naguib M, Galang T, Fuller CD. Retrospective study of the treatment of urethral cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26: 558-62
9. Dayyani F, Hoffman K., Eifel P, Guo C, Vikram R, Pagliaro L et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. *BJU Int* 2014;114: 25–31
10. Gakis G, Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Lebret T et al. European Association of Urology. EAU guidelines on primary urethral carcinoma. *Eur Urol.* 2013;64: 823-30

10. UPPFÖLJNING

10.1 Uppföljning av patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer

Hur ofta och hur länge patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer bör kontrolleras beror på de enskilda patienternas risk för att få återfall och progrediera i sin blåscancersjukdom. Det mest validerade sättet att indela icke-muskelinvasiva tumörers risk för återfall och progression till muskelinvasiv sjukdom utgör EORTC:s risktabeller (bilaga 13) (www.eortc.be/tools/bladdercalculator eller appen *cancervård*)(1). Ett uppföljningsprogram för de enskilda patienterna bör ta hänsyn till följande:

- Så tidig detektion av muskelinvasiv progression och höggradigt (G2-G3) återfall som möjligt bör eftersträvas för att inte riskera metastatisk spridning.
- Tumöråterfall i lågrisk-gruppen utgörs nästan alltid av lågrisk-tumörer med låg risk för progression och långsam tillväxt, mindre än 2 mm per månad (2-6).
- Tumörstatus vid första cystoskopi 3 månader efter TURB (cystoskopi 1) är en viktig prognostisk faktor för återfall och progression (1, 7-9).
- Risken för återfall i de övre urinvägarna ökar vid höggradig (G3) tumör, blåstumörlokal i trigonum eller uretäröstiet (10) och multipla blåstumörer (11).

Baserat på ovanstående kan uppföljningen av icke-muskelinvasiv blåscancer indelas i tre grupper:

Grupp 1

Gruppen omfattar LMP och TaG1 om alla dessa villkor uppfylls:

- enstaka primärtumör
- tumör < 30 mm
- återfallsfri vid cystoskopi 1 (3 månader).

Uppföljning: Cystoskopi 2 efter ytterligare **nio månader, därefter årligen intill 5 år**. Vid LMP kan man överväga att avsluta kontrollerna efter ett år vilket är praxis i Uppsala-Örebroregionen.

Grupp 2

Gruppen omfattar alla TaG2 samt TaG1 om något av följande villkor uppfylls:

- multipel primärtumör
- tumör > 30 mm
- återfall vid cystoskopi 1.

Uppföljning: Cystoskopi 6 veckor efter genomgången intravesikal behandling (se sidan 26). Om patienten då är återfallsfri rekommenderas cystoskopi efter

ytterligare tre månader, därefter **var sjätte månad under 2 år, därefter årligen intill 10 år.**

Grupp 3

Gruppen omfattar Tis, TaG3 och T1.

Uppföljning: Cystoskopi med urincytologi **var tredje månad i två år, var sjätte månad intill 5 år och därefter årligen.**

Urincytologisk diagnostik bör utföras hos alla patienter som tidigare har haft carcinoma in situ, G3-cancer eller T1-tumör (13). Lokala erfarenheter vid den egna enheten får avgöra om urincytologi på kastad urin eller blåssköljväska används. Hos övriga patienter bör urincytologisk diagnostik endast utföras när man misstänker återfall av lägre differentieringsgrad eller carcinoma in situ.

CT-urografi behöver inte utföras rutinmässigt vid lågrisktumörer eftersom risken att få tumör i övre urinvägarna är liten. Patienter med carcinoma in situ, multipel tumör eller täta återfall bör dock genomgå CT-urografi på vida indikationer. Patienter med makroskopisk hematuri eller maligna celler utan tumör i blåsan bör alltid bli föremål för CT-urografi.

Patienter med högrisk-tumörer motsvarande grupp 3 ovan födrar långtidsuppföljning, eftersom sena återfall och progression inträffar även efter BCG-behandling och 5 års återfallsfrihet (12). Däremot är risken för återfall för lågrisktumörer motsvarande Grupp 1 ovan liten, om än inte obefintlig, efter 5 års återfallsfri uppföljning, och uppföljningen kan då avslutas (13).

Urintest för blåscancer har hittills inte visat sig kunna ersätta cystoskopikontroller.

10.2 Uppföljning av patienter med muskelinvasiv blåscancer behandlade med cystektomi

10.2.1 Komplikationer relaterade till urinavledning

Alla patienter med tarm i urinkanalen har en kvarstående risk för försämrad njurfunktion på sikt, och vid en långtidsuppföljning var dödsorsaken relaterad till urinavledningen hos 5,5 procent av de patienter som avlidit inom 10 år efter kirurgin (14). Den vanligaste orsaken till försämrad njurfunktion är obstruktion, men även diabetes och hypertoni ökar risken för njurfunktionsnedsättning på lång sikt mer än 10 år efter kirurgi (14). Serumkreatinin har suboptimal sensitivitet för detektion av njurfunktionsnedsättning, och kan kvarstå inom normala referensintervall till dess njurfunktionen mätt som glomerulär filtration (GFR) halverats (15). Dessa patienter skall för att säkerställa optimal njurfunktion på sikt och förebygga metabola komplikationer (vitamin B12 och metabol acidosis) därför följas livslångt. Metabol acidosis efter urinavledning är den sannolika förklaringen till ökad frakturrisik efter cystektomi (16).

10.2.2 Tumöråterfall i kvarvarande urotel

Det föreligger en livslång risk för tumöråterfall i de övre urinvägarna efter radikal cystektomi, och det finns en ökad risk för patienter med Tis, tumörens gagemang av distal uretär i cystektomipreparatet och recidiverande blåscancer eller cystektomi för icke-muskelinvasiv blåscancer (17).

Observationella data från studier av patienter med blåssubstitut talar för att asymtomatiska återfall kan ha bättre prognos än symtomatiska (18, 19), och i en studie kunde hälften av de som drabbades av uretraåterfall behandlas med uretrasparande regim (18), vilket talar för att regelbundna uretrakontroller kan vara av värde åtminstone för denna patientgrupp. Det saknas dock evidens för att uppföljning minskar risken för död i blåscancersjukdomen.

10.2.3 Förslag till uppföljningsprotokoll

Intervall

- 1:a året: 3:e, 6:e och 12:e postoperativa månaden. 2:a-5:e året en gång årligen.
- Om det inte krävs uretroskopi-undersökning eller om det inte finns andra medicinska skäl kan patienten följas utan formellt återbesök via telefonkontakt med urolog eller kontroll hos kontaktsjuksköterska.

Blodprover

Hb, Na, K, Kreatinin, (Cystatin-C), BE och Kobalamin en gång årligen.

Urinprover

Urinodling vid urinavledning med blåssubstitut. Urincytologi respektive cytologi från uretrasköljvätska tas hos patienter med utbredd Tis och/eller hög risk att utveckla metakrona tumörer i övre urinvägar.

Röntgenundersökningar

- Renogram rekommenderas 6 veckor efter cystektomi.
- CT-urografi rekommenderas efter 4 månader, 1 år postoperativt, därefter vartannat år livslångt med hänsyn tagen till individens ålder och övriga sjukdomar.
- CT-thorax görs inte rutinmässigt, utan enbart i enskilda fall om patienten är aktuell för cytostatikabehandling vid återfall, i förekommande fall tillsammans med CT-urografi/buk efter 4 månader, 1 år, 2 år och 3 år, varefter återfallsrisken minskar.

Uretroskopi

Vid kvarlämnad uretra hos patienter med hög risk för återfall (Tis eller tumör nära trigonum, prostata eller prostatiska uretra) görs uretroskopi och tas uretrasköljvätska för cytologi var 6:e månad 1:a året och därefter årligen (i 10 år).

Rekommendationer

Patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer med låg risk (motsvarande Grupp 1 ovan) kan avsluta cystoskopikontroller efter 5 tumörfria år (⊕⊕).

Högriskpatienter motsvarande Grupp 3 ovan bör följas livslångt.

Patienter med blåscancer behandlade med cystektomi bör följas livslångt avseende kvarvarande urotel, metabola komplikationer (metabol acidos och vitamin B12-brist) samt för att säkerställa optimal njurfunktion (⊕⊕).

Referenser

1. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, 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
2. Oge O, Erdem E, Atsu N, et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low-grade pTa bladder tumour. *Eur Urol* 2000;37: 271-4
3. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, et al. Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000;85: 824-8
4. Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ, et al. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol* 2003;169: 2106-9
5. Soloway M, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours. *J Urol* 2003;170: 438-41
6. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumours. *Eur Urol* 2006;49: 303-6
7. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000 ;164: 685-9
8. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002;167: 1634-7
9. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* 2005;173: 1008-11
10. Wright JL, Hotaling J, Porter MP. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. *J Urol*. 2009;181: 1035-9
11. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*. 2000;164: 1183-7
12. Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol* 2012;61: 503-7

13. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg O, Herr H, Lechevallier E and Ribal M. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;62: 290-302
14. Jin XD, Roethlisberger S, Burkhard FC, Birkhaeuser F, Thoeny HC, Studer UE. Long-term Renal Function After Urinary Diversion by Ileal Conduit or Orthotopic Ileal Bladder Substitution. *Eur Urol*. 2012;61: 491-7
15. Kristjansson A, Mansson W. Renal function in the setting of urinary diversion. *World J Urol*. 2004;22: 172-7
16. Gupta A, Atoria CL, Ehdaie B, Shariat SF, Rabbani F, Herr HW et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2014;32: 3291-8
17. Volkmer B, Schnoeller T, Kuefer R, Gust K, Finter F, Hautmann R. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for urothelial cancer. *J Urol* 2009;182: 2632-7
18. 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: 486-94
19. Boorjian S, Kim S, Weight C, Chevillat J, Thapa P, Frank I. Risk factors and outcome of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011;60: 1266-72

11. BEHANDLING VID METASTATISK SJUKDOM

Före introduktionen av nya cytostatikabehandlingsregimer var medianöverlevnaden vid metastaserad blåscancer 6 månader (1), men den har förbättrats till cirka 15 månader med modern terapi (2). Det finns ett antal cytostatika som är verksamma vid metastaserad urotelialcancer, både som singel-drog och i kombinationer. Även bisfosfonater, RANK-L hämmare och strålbehandling är viktiga behandlingsmodaliteter vid metastaserad blåscancer.

Prognostiskt negativa faktorer för respons och överlevnad vid första linjens cytostatikabehandling är Karnofsky index <80% och förekomst av visceral metastaser (3). Vid andra linjens behandling är lågt blodvärde (Hb < 100 g/l), ECOG PS>1 och levermetastasering prognostiskt ogynnsamma faktorer (4).

11.1 Palliativ cytostatikabehandling vid metastaserad sjukdom

Som första linjens behandling används cisplatin-innehållande kombinationscytostatikabehandling. Förutsättningarna för detta är att patienten är vid gott allmäntillstånd (PS 0-1 enligt WHO), har en bibehållen njurfunktion (GFR > 50-60 mL/min) och inga i övrigt komplicerande sjukdomstillstånd. I randomiserade studier har MVAC

(methotrexat/vinblastin/doxorubicin/cisplatin) varit mer effektivt jämfört med t.ex. singel cisplatin, cisplatin/methotrexat, methotrexat/vinblastin, cisplatin/ifosfamid/doxorubicin och cisplatin/methotrexat/vinblastin [5-10]. Kombinationen gemcitabine/cisplatin (GC) har jämförts med M-VAC var fjärde vecka i en randomiserad fas III-studie med jämförbara resultat avseende response rate (RR) (49 vs 46 procent) och total överlevnad (OS) (13,8 mån vs 14,8 mån), men med mindre toxicitet (11,2). Vidare har trippelbehandling med gemcitabine/cisplatin/paclitaxel (GCP) jämförts med enbart gemcitabine/cisplatin. Man fann en signifikant förbättrad RR men ingen signifikant förbättrad OS i intention-to-treat populationen jämfört gemcitabine/cisplatin. Incidensen av neutropeni och neutropen feber var också högre för trippelbehandlingen (25).

Flera studier har visat att karboplatin i olika kombinationer också är effektivt vid metastaserad sjukdom, med total överlevnad på 8-10 månader, men ingen studie har kunnat visa att dessa är bättre än regimer innehållande cisplatin (12-24,26).

De vanligaste biverkningarna vid platinum-innehållande kombinationscytostatikabehandling är benmärgspåverkan, håravfall och varierande grad av illamående och kräkningar. Slemhinnebesvär (mucosit) och trötthet är också vanligt förekommande och vid framförallt cisplatin-innehållande regimer föreligger även risk för nedsättning av njurfunktion och hörsel. Kombinationen gemcitabin/cisplatin är på de flesta onkologkliniker i Sverige förstahandsval vid första linjens cytostatikabehandling till välmående patienter p.g.a. dess gynnsammare biverkningsprofil jämfört med M-VAC och GCP.

Patienter som bedöms vara "unfit" för cisplatinbaserad cytostatikabehandling har en eller flera av följande karakteristiska: PS \geq 2, nedsatt njurfunktion (GFR < 50-60 mL/min), hörselnedsättning, perifer neuropati eller hjärtsvikt (NYHA Klass III-IV). Resultatet av en randomiserad fas III-studie visade att kombinationen gemcitabin/carboplatin är att föredra för patienter där man bedömer att cisplatin inte är lämpligt (27). Singelbehandling med gemcitabin med RR mellan 23 och 28 procent, kan också vara ett alternativ främst för patienter med dåligt allmäntillstånd (28-30). För patienter med lätt till måttligt nedsatt GFR kan man överväga alternativet att ge cisplatin dosen uppdelad på två dagar.

Vinflunine är det enda läkemedel som är registrerat för andra linjens behandling i Europa i dag. Registreringsstudien där man jämförde vinflunine och bästa möjliga omvårdnad med enbart bästa möjliga omvårdnad visade en överlevnadsvinst på 2,3 månader till fördel för vinflunine (31). Det finns i dag inget läkemedel som är evidensbaserat eller registrerat för tredje linjens behandling. Här förordas i första hand kliniska prövningar. Det finns ett pågående nordiskt samarbete för kliniska prövningar (nordic urothelial cancer oncology group (NUCOG)).

Rekommendationer

Som första linjens behandling rekommenderas cisplatinum-baserad kombinationscytostatikabehandling med endera GC, MVAC eller GCP (starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)).

GC bör användas framför MVAC och GCP på grund av mildare biverkningsprofil. För patienter som är "unfit" kan man använda gemcitabin-carboplatin, singel gemcitabin alternativt fördela dosen cisplatin på två dagar för patienter med GFR mellan 50 och 59 mL/min (⊕⊕⊕).

Som andra linjens behandling rekommenderas vinflunine (⊕⊕⊕).

Referenser

1. Babaiian RJ, Johnson DE, Llamas L, Ayala AG. Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1980; 16:142
2. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 4602
3. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17: 3173-81
4. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28: 1850-5
5. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10: 1066

6. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8: 1050
7. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3: 1463
8. Hillcoat BL, Raghavan D, Matthews J, et al. A randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus methotrexate in advanced cancer of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 1989;7: 706
9. Mead GM, Russell M, Clark P, et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1998;78: 1067
10. Stoter G, Splinter TA, Child JA, et al. Combination chemotherapy with cisplatin and methotrexate in advanced transitional cell cancer of the bladder. *J Urol* 1987;137: 663-
11. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18: 3068
12. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004;64: 479-
13. Bamias A, Mouloupoulos LA, Koutras A, et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2006;106: 297-
14. Xu N, Zhang XC, Xiong JP, et al. A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BMC Cancer* 2007;7: 98-
15. Nogu e-Aliguer M, Carles J, Arrivi A, et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003;97: 2180-
16. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001;37: 2212-
17. Shannon C, Crombie C, Brooks A, et al. Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: effective treatment of patients with poor prognostic features. *Ann Oncol* 2001;12: 947-
18. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial comparing gemcitabine/carboplatin (CG) and methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) in patients with advanced urothelial cancer unfit for cisplatin-based chemotherapy:

- Phase III results of EORTC study 30986 (abstract #4519). *J Clin Oncol* 2010;28: 951-
19. Hainsworth JD, Meluch AA, Litchy S, et al. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2005;103: 2298-
 20. Vaughn DJ, Manola J, Dreicer R, et al. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2002;95: 1022-
 21. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;19: 2527-
 22. Small EJ, Lew D, Redman BG, et al. Southwest Oncology Group Study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional-cell carcinoma: the importance of survival as a clinical trial end point. *J Clin Oncol* 2000;18: 2537-
 23. Redman BG, Smith DC, Flaherty L, et al. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16: 1844-
 24. Friedland DM, Dakhil S, Hollen C, et al. A phase II evaluation of weekly paclitaxel plus carboplatin in advanced urothelial cancer. *Cancer Invest* 2004;22: 374-
 25. Zielinski CC, Schnack B, Grbovic M, et al. Paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic urothelial cancer: results of a phase II trial. *Br J Cancer* 1998;78: 370-
 26. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*. 2012;30: 1107-13-
 27. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial comparing gemcitabine/carboplatin (CG) and methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) in patients with advanced urothelial cancer unfit for cisplatin-based chemotherapy: Phase III results of EORTC study 30986 (abstract #4519). *J Clin Oncol* 2010; 28: 951.
 28. Sternberg CN. Gemcitabine in bladder cancer. *Semin Oncol* 2000;27: 31-39
 29. Vogelzang NJ. Future directions for gemcitabine in the treatment of genitourinary cancer. *Semin Oncol* 2002;29(suppl 3): 40-45
 30. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3: 11-19
 31. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27: 4454-

11.2 Läkemedelsbehandling av skelettmetastaser

Prevalensen av skelettmetastaser har rapporterats till 30-40 procent hos patienter med metastaserad blåscancer (1). Skelettmetastaserna är ofta lytiska.

När sjukdomen progredierar kommer nästan hälften av patienterna med skelettmetastaser att drabbas av skelettrelaterade komplikationer (SRE)(d.v.s. patologisk fraktur, medullakompression, behov av ortopedisk kirurgi, skelettsmärtor som kräver palliativ strålbehandling eller hypercalcemi). Behandling med intravenösa bisfosfonater såsom zoledronsyra har visat sig minska och fördröja tiden till skelettrelaterade komplikationer hos patienter med skelettmetastaser från solida tumörer, inklusive vid blåscancer (2,3). Denosumab är en human monoklonal antikropp som genom en principiellt annan verkningsmekanism, blockering av RANK-L, hämmar osteoklastfunktion och sekundärt benresorption. Effekten av intravenösa bisfosfonater och denosumab, som administreras subkutant, är likvärdig med avseende på att minska och fördröja SRE (4).

Vid behandling med intravenösa bisfosfonater och denosumab bör man beakta risken för utvecklandet av osteonekros i käken. Innan behandlingen påbörjas bör tandstatus kontrolleras och eventuella kirurgiska ingrepp åtgärdas innan påbörjandet av läkemedelsbehandlingen. Dessa patienter får sin tandvård enligt sjukvårdstaxan. Vidare bör patienter som behandlas med intravenösa bisfosfonater eller denosumab substitueras med kalcium och vitamin-D för att minimera risk för utveckling av hypokalcemi.

Rekommendationer

Patienter med skelettmetastaserad urotelial cancer bör behandlas med zoledronat eller denosumab för att förebygga skelettrelaterade komplikationer (SRE) (⊕⊕⊕).

Referenser

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27: 165-176
2. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossiény Y, et al. A prospective randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2010;15: 382-389
3. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100: 2613-21
4. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29: 1125-32

11.3 Strålbehandling vid metastaserad sjukdom

Palliativ strålbehandling mot urinblåsan kan lindra lokal smärta, smärtsamma trängningar och återkommande blödningar om det finns en kvarvarande tumör i blåsan eller vid återfall. I vissa fall kan passage från njurbäcken till urinblåsa återskapas om tumöroblockering föreligger i distala uretären. Olika fraktioneringsscheman förekommer. Ett vanligt schema är en totaldos på 21 Gy uppdelad i tre fraktioner om 7 Gy varannan dag. Andra vanliga alternativ

är 5 Gy x 5, 4 Gy x 7 och 10 Gy x 3 med en månads mellanrum. Om man vill åstadkomma en tumörkrympande effekt kan dosen 3 Gy till totalt minst 30 Gy övervägas. 3- eller 4-fältsteknik bör användas för att minska toxiciteten (ej enkla bak-fram-fält).

Palliativ strålbehandling ges med gott resultat mot skelettmetastaser. Indikationerna är vanligtvis smärta men strålbehandling kan även ges vid frakturrisk och post-operativt efter ortopediska ingrepp vid t.ex. patologiska frakturer och medullakompression. Vid indikationen smärta kan strålbehandlingen ges som en engångsbehandling på 8 Gy med god smärtlindring i över 80 procent av fallen. Man kan också ge fraktionerad behandling med 4 Gy x 5 mot smärta, men stora studier har visat att engångsbehandling ger lika effektiv smärtlindrande effekt. Fraktionerad strålbehandling ska dock användas vid indikationer på medullakompression, frakturrisk, patologisk fraktur post-operativt eller mjukdelskomponenter (1-3).

Palliativ strålbehandling kan även användas mot andra symtomgivande metastaslokaler, t.ex. hjärn-, lymfkörtel- och mjukdelsmetastaser.

Rekommendationer

Palliativ strålbehandling i smärtlindrande syfte bör utnyttjas generöst.

Referenser

1. Fletcher A, Choudhury A, Alam N. Metastatic bladder cancer: A review of current management. ISRN Urol. 2011;2011:545241. doi: 10.5402/2011/545241. Epub 2011 Jun 9.
2. Vårdprogram Skelettmetastaser, 2009, Onkologiskt Centrum Stockholm - Gotland.
http://www.karolinska.se/upload/Onkologiskt%20centrum/RegionaIVardprogram/Skelettmetastaser_2009.pdf
3. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bonemetastases: An ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiation Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79: 965-76

12. REHABILITERING

Nationellt vårdprogram för Cancerrehabilitering finns på:

<http://www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Rehabilitering/>

12.1 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Målet är att alla patienter med cancer och deras närstående ska få möjlighet till rehabiliteringsinsatser utifrån sina unika situationer, behov och egna resurser, vilka kan skifta under processen. Cancerrehabilitering innebär att se hela människan i sitt livssammanhang.

Exempel på rehabiliteringsinsatser kan vara

- krisstöd i samband med utredning, diagnos, behandling och efter behandling
- mobilisering och fysiska rehabiliteringsåtgärder för att återfå funktion efter kirurgi
- insatser kan vara av social karaktär såsom information om samhällets resurser
- psykologiskt stöd och råd för att vara fysiskt aktiv i syfte att orka sina behandlingar och förebygga fatigue

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering. Där belyses även närståendes situation och behov av stöd, samt barn som anhörigas lagstadgade rätt till information och stöd då en vuxen i familjen är svårt sjuk.

12.2 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behov av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patient och närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan vara behandlingskrävande livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som närstående har en särställning då hälso- och sjukvården har en lagstadgad skyldighet att ge information, råd och stöd.

12.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvård ska göra grundläggande behovsbedömningar och tillhandahålla grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, sjukgymnast, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

13. PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE

Se också kapitel 14 (Omvårdnadsaspekter) samt Nationellt vårdprogram för Cancerrehabilitering

<http://www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Rehabilitering/>.

13.1 Vårdplan

Regionala cancercentrum har som målsättning att alla cancerpatienter på sikt ska få en individuell, skriftlig vårdplan. Vårdplanen ska öka tryggheten för patienten och de närstående genom att innehålla kontaktpersoner, definierade sökvägar och en tydlig planering för fortsatt utredning, behandling, uppföljning och rehabilitering. En vårdplan är en överenskommelse mellan vårdgivaren och patienten. Vårdplanen uppdateras när vården och behandlingen eller patientens situation förändras på ett betydande sätt, såsom vid diagnos, när behandling startas eller avslutas, och vid alla brytpunkter.

13.2 Krisreaktioner

Normala krisreaktioner ska kunna handläggas av den behandlande läkaren tillsammans med kontaktsjuksköterskan. Vid en mer komplicerad krisreaktion med svår eller långvarig ångest, bör enheten kunna hänvisa en kurator, psykolog eller psykiater.

13.3 Information

Patienter som diagnostiseras med urotelial cancer bör erbjudas skriftlig och muntlig information om sjukdomen, behandling, biverkningar och rehabilitering liksom råd om egenvård. Beroende på den uroteliala tumörsjukdomens karaktär varierar behandling och uppföljning liksom chansen till kurativ behandling. Information bör därför upprepas och kompletteras under sjukdomens olika faser.

Exempel på skriftlig information:

- Lokalt utarbetat informationsmaterial
- Vårdprogrammet
- Cancerfonden
- 1177
- ILCO
- Urostomi övningskit
- Den ofrivillige resenären

13.4 Patientförening

Någon patientorganisation för patienter med urotelial cancer finns inte i Sverige. ILCO Tarm- uro- och stomiförbundet är en ideell intresseorganisation. Målgruppen är alla med en sjukdom eller missbildning i tarmsystem och/eller urinvägar oavsett om de för närvarande är stomi/reservoaropererade eller inte (www.ilco.nu).

14. OMVÅRDNADSASPEKTER

14.1 Centrala aktörer

14.1.1 Kontaktsjuksköterska

Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har tagit fram riktlinjer för kontaktsjuksköterskans roll och ansvar (<http://www.cancercentrum.se/PageFiles/4406/SKL%20dokument%20kontaktsjuksköterska.pdf>)

Alla patienter med cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska. Denna personliga vårdkontakt bör vara tillgänglig genom hela vårdkedjan, säkerställa patientens delaktighet och inflytande i processen samt verka för aktiva överlämningar och bevaka ledtider, men också ge psykosocialt stöd till både patient och närstående. Även under utredning av misstänkt blåscancer bör patienten informeras om vårdens fortsatta planering samt erhålla kontaktuppgifter till vårdgivaren.

14.1.2 Stomiterapeut och uroterapeut

Ser patienten tidigt i vårdförloppet och undervisar och informerar om stomivård, bäckenbottenträning, RIK och miktions teknik samt utprovning av inkontinenshjälpmedel.

14.1.3 Dietist

Inom dietistens kunskapsområde ligger att behärska befintliga nutritionsterapier samt att ordinera en för individen specifikt avpassad behandling baserad på en eller flera terapiformer. Kontakt med dietist bör etableras tidigt i vårdförloppet om risk för nedsatt nutritionsstatus finns.

14.1.4 Arbetsterapeut och sjukgymnast/fysioterapeut

Hjälper till med fysisk träning, mobiliseringsövningar, fysikaliska behandlingsmetoder och bedömer patientens individuella behov av hjälpmedel till hemmet. För patienter som opereras med blåsubstitut ansvarar sjukgymnast eller uroterapeut för bäckenbottenträning och uppföljning av funktionella resultat och residualurinkontroller.

14.1.5 Kurator

Kurator arbetar utifrån en helhetssyn på människan. Målsättningen är att genom sociala och psykologiska insatser bidra till hälsa och välbefinnande för patienter som utreds, behandlas och vårdas. Kuratorn kan vara behjälplig med socialt stöd, krisbearbetning samt hjälp med ansökningar av färdtjänst, ekonomisk hjälp eller liknande.

14.1.6 Sexolog

Samlivet kan påverkas vid behandling för urinblåsecancer och annan urotelial cancer. Utprovning av hjälpmedel, läkemedel, information och stöd utförs och ges av flera olika yrkesgrupper i den urologiska verksamheten. Eventuellt kan remiss till sexolog bli nödvändig.

14.2 Omvårdnad vid cystoskopikontroll, TURB och intravesikal instillation

Patienter som genomgår kontrollcystoskopi, vid behov tumöravlägsnande TURB samt eventuellt instillationsbehandling i urinblåsan bör ha en kontaktsjuksköterska (1, 2). Omvårdnaden bör inriktas mot psykosocialt stöd och hjälp med frågor och stöd vid de beskrivna symtom som kan uppstå på grund av behandlingen.

14.2.1 Elimination

Urinträngningar och sveda vid miktion samt blodtillblandad urin kan förekomma efter cystoskopikontroll, TURB och instillationsbehandling (3). Dessa symtom klingar oftast av spontant inom några dagar men kan i vissa fall vara besvärande i veckor. Efter TURB finns det stöd för att solifenacin 5 mg dagligen med behandlingsstart 6 h före TURB och 2 veckor postoperativt minskar kateterrelaterat obehag och irritativa besvär (4).

Patienten bör kontakta sjukvården vid symtom från urinvägarna i kombination med:

- Feber över 38° C
- Riklig blödning i urinen med koagelbildning

14.2.2 Smärta

Obehag i nedre buken, över urinblåsan, kan förekomma efter cystoskopikontroll, TURB och instillationsbehandling (2, 3). En cystoskopiundersökning kan upplevas smärtsamt och smärtan kan dessutom upplevas starkare vid uppföljande cystoskopier (5).

14.2.3 Sexualitet

Det är inte känt om den sexuella funktionen påverkas vid blåsbevarande behandling, däremot kan den sexuella självbilden påverkas (1). Vården ska vara uppmärksam på problemet och vägleda till lämplig vård. Det finns ingen risk att vid samlag ”smitta” sin partner med urinblåsecancer. För att undvika överföring av läkemedel uppmanas manliga patienter att använda kondom vid samlag i en vecka efter intravesikal instillation med cellgifter eller BCG (FASS).

14.2.4 Psykosocialt stöd

Även om varje vårdtillfälle varar i någon timma eller dygn kan detta sammantaget innebära många sjukhusbesök vilket påverkar såväl vardagsaktiviteter, arbetsliv och personlig ekonomi. Vid varje cystoskopikontroll eftersöks cancerrecidiv och behandlingsstrategin utvärderas, vilket också kan leda till oro (1, 6).

14.3 Omvårdnad vid cystektomi

De patienter som skall genomgå cystektomi på grund av urinblåsecancer ställs inför en ny livssituation. Behoven är multifaktoriella varför ett väl fungerade vårdteam som bistår patienten är av stor vikt (7).

14.3.1 Operationsförberedelser

Patienter som planeras för cystektomi bör riskbedömmas avseende:

- Tobaksrökning
- Hög alkoholkonsumtion
- Låg aktivitetsnivå
- Bristande nutritionsstatus
- Psykosocialt stöd

Patienten bör erbjudas ett eller flera förberedande mottagningsbesök hos behandlande team för mer ingående information. Informationen sker både muntligt och skriftligt och bör innefatta en genomgång av de anatomiska och fysiologiska förändringar operationen kommer att medföra samt socialt betydelsefulla faktorer kring hur det är att leva med urinavledning. Egenvård inför operationen kan påskynda återhämtningen efter en cystektomi (9).

Tobaksrökande patienter bör rekommenderas och få adekvat hjälp till en rökstopp i samband med operation. Vid andra operationer har antalet komplikationer halverats vid rökstopp minst fyra veckor innan till minst fyra veckor efter en operation (7) (se också bilaga 11).

Patienter med hög alkoholkonsumtion (motsvarande 35 drinkar/vecka) bör rekommenderas att minska alkoholintag inför cystektomi (8). Patienten bör erbjudas professionell hjälp att klara detta.

Patienten bör uppmanas att vara fysiskt aktiv inför cystektomi för att snabbare återhämta sig efter operationen (9). Med fysisk aktivitet menas rörelse som pågår under minst 30 minuter, där man blir svettig och andfådd.

Patienter med viktnedgång och försämrad nutritionsstatus bör instrueras att energitäta sin kost för att undvika komplikationer i samband med cystektomi (10). Överväg remiss till dietist snarast. Postoperativt rekommenderas också oral nutrition (11) förutsatt att det inte finns kontraindikationer.

14.3.2 Urindeviation vid cystektomi

Information och rekommendation anpassas till typ av urinavledning som planeras. Om möjligt bör patienten vara delaktig i vilken urindeviation som planeras så att fördelar och nackdelar med en urindeviation är anpassat till individens levnadssätt och önskemål.

- Urostomi
 - Stomimarkering preoperativt bör utföras av stomiterapeut eller stomiutbildad sjuksköterska i samråd med patient och operatör
 - En stomiplacering som patienten upplever mest bekväm och anpassad till önskade kläder och livsstil kan öka känslan av välbefinnande (12)
 - Ett optimalt läge minskar risken för läckageproblem med eventuell hudskada som följd (12)

- Ortotopt blåsubstitut
 - Patienter planerade för ortotopt blåsubstitut bör instrueras i bäckenbottenträning och knipövningar för att i efterförloppet minska risken för inkontinens
 - Patienten bör få instruktioner i ren intermitterande kateterisering (RIK) eftersom även oförmåga att tömma den nya blåsan kan uppträda, så kallad hyperkontinens
- Kontinent kutan urinavledning

Innan patienten skrivs hem från sjukhuset bör han/hon vara väl förtrogen med skötsel och bandagering av sin urinavledning. För att komma till den kunskapsnivån måste man redan tidigt under vårdtiden få en individuell anpassad undervisning och träning i bandagering, tappning och spolteknik under sakkunnig ledning.

Patienten kan vid hemgång från sjukhus behöva bedömning av sitt matintag och stöttning av sitt energintag med enteral nutrition eller kosttillskott (näringdryck, berikningar) samt förskrivning av nutritionsprodukter.

Symtom liknande magkatarr, aptitlöshet eller håglöshet bör utredas av ansvarig urolog för att utesluta rubbningar i kroppens inre miljö, exempelvis är förändringar i syra-basbalansen inte ovanligt efter urindeviation där tarmsegment som lagrar urin använts.

Problem med tarmtömning kan uppstå efter cystektomi (13), och lös avföring och diarré drabbar oftare dem med reservoarer som lagrar urin (13), och farmakologisk behandling kan då övervägas. Tarmtömningsbesvär med svag krystning kan också uppstå efter cystektomi, dessa besvär är vanligare vid urostomi (13) Vid svårigheter att tömma tarmen kan information om krystteknik och toalett beteende vara till hjälp.

Patienten bör stegvis öka sin dagliga aktivitet efter operationen för att återgå till normal aktivitetsnivå. Under de två första månaderna efter operation ska tunga lyft och kraftig ansträngning undvikas, därefter finns inga begränsande rekommendationer.

14.3.3 Sexuell återhämtning efter cystektomi

Blåscancerbehandling har ofta en negativ påverkan på sexuallivet (14,15). Förutom den kirurgiska behandlingen kan andra faktorer påverka libido, funktion och tillfredsställelse vilket belyses i nationellt vårdprogram cancerrehabilitering (16), denna bilaga kompletterar sexuella problem som kan uppstå efter radikal cystektomi.

De sexuella problem som kan uppstå efter radikal cystektomi är ofta multifaktoriella. En cystektomi medför kroppsliga förändringar både hos män och hos kvinnor. Den egna självbilden kan påverkas också av såväl operationsärr som av den konstruerade urindeviationen, vilket kan bidra till nedsatt känsla av att känna sig attraktiv. Detta kan påverka den egna självbilden som i sin tur kan sätta självförtroendet på hårda prov vilket i sig påverkar samlivet. Psykologiska förändringar (till exempel ångest, nedstämdhet, hämning) är också faktorer som kan orsaka sexuella problem.

Det är viktigt att patienten får all behövlig information, både innan operationen utförs och i eftervården, om hur operationen påverkar den sexuella förmågan. Patienten kan behöva en bekräftelse på att det är möjligt att fortsätta ett sexuellt aktivt liv (16).

Vården bör erbjuda patient och om patienten så önskar även partner samtal om hur cystektomi påverkar sexuallivet, vilka kända negativa biverkningar som finns samt vilka möjligheter och hjälpmedel som finns att tillgå. Patientens önskemål och behov är vägledande i samtalen, överväg om patienten har lättare att prata sexuella frågeställningar med någon annan vårdpersonal än med behandlande läkare (17). Innan en cystektomi kan sexuallivet redan vara negativt påverkat av den blåsbevarande behandlingen alternativt av diagnostiska ingrepp (cystoskopi, TURB och intravesikala behandlingar) (18). Patientens individuella behov av samtal och information om kirurgins påverkan på sexuallivet kan förändras, därför bör vården återkommande efterfråga om önskemål till samtal. En del individer upplever samtal om det egna sexuallivet som genant, för att underlätta kan vårdpersonal efterfråga behovet av samtal (19). Om patienten önskar att en partner är med vid samtalet bör det uppmuntras.

Patienten kan uppmanas att tömma sin urinpåse, kontinenta reservoir alternativt blåssubstitut inför en sexuell aktivitet för att minimera risken för läckage. Män med urinläckage kan prova använda kondom under samlag. De patienter som har en urostomi kan använda anpassade förband med fixering vid sexuell aktivitet. Det finns även snygga underkläder anpassade personer med stomi.

- Var medveten om att radikal cystektomi ofta påverkar sexuallivet negativt
- Samtala med patienten och eventuella partner om kirurgins påverkan på sexuell libido, funktion och tillfredsställelse samt vilka behandlingsalternativ som finns tillgängliga
- Sexuella funktionsstörningar bör återkommande beaktas i vårdens uppföljning efter cystektomi

14.3.4 Manlig sexualitet efter cystektomi

Män löper en stor risk för bristande erektil funktion efter cystektomi. Efter radikal prostatektomi finns också penisförkortning rapporterat. Chansen till erektil återhämtning ökar efter nervsparande kirurgi och den erektila förmågan kan ändras över tid. Hjälpmedel för att uppnå erektion finns och alla patienter bör därför erbjudas en kontakt med speciellt utbildad för individuell utprovning av lämpligt hjälpmedel samt kontakt med urolog för ställningstagande till eventuella medicinska eller kirurgiska behandlingsmetoder. Det bör beaktas att behovet av erektionshjälpmedel kan förändras och patienten bör därför återkommande tillfrågas. För män som opererats med nervsparande radikal cystektomi innebär sannolikt en tidig erektil rehabilitering med PDE-5hämmare och intrakavernös PGE1-behandling vid utebliven respons på peroral behandling ökade möjligheter för restitution av erektionsförmågan (20).

Vissa patienter kan uppnå erektion med hjälp av läkemedel med Alprostadil som kan appliceras med ett stift som införs in i urinröret alternativt med kräm som appliceras på glans. Det finns också hjälpmedel med penis pump där en styvnad uppnås med hjälp av vakuum (finns att köpa från bla RFSU).

Män som erfar en förändrad orgasm bör informeras om att den kan vara orsakad av den kirurgiska behandlingen. De bör även informeras om att orgasm kan uppnås även vid avsaknad av erektion.

Förslag på rehabiliteringsplan för erektil rehabilitering efter cystektomi, f fa efter nervsparande kirurgi ges i bilaga 2.

14.3.5 Kvinnlig sexualitet efter cystektomi

Cystektomerade kvinnor bör uppmuntras att använda glidslem vid sexuell aktivitet. Uppföljning bör ske, vid behov med remiss till sexolog, gynekolog eller motsvarande. Lokalt östrogentillskott bör övervägas, speciellt efter menopaus samt där de äggstockarna avlägsnats i samband med cystektomin (15).

Ofta förändras vagina på grund av exstirpation av två tredjedelar av kraniala främre vaginalväggen vilket medför att vagina kan vara kort och oelastisk efter cystektomi. Detta kan medföra smärta vid penetrerande samlag. Samtidigt kan den genitila svullnaden vid sexuell upphetsning avta på grund av nervskada vid operationen. Vid smärtsamma samlag och avsaknad av genital svullnad kan paret uppmuntras till varsam penetration där kvinnan kan ha kontroll. En vaginal dilatation i syfte att vidga vagina kan förbättra situationen varför en remiss till gynekolog bör erbjudas (21).

Rekommendationer

Alla cancerpatienter ska erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska i samband med diagnosen (SoS NR 2104: Prio 3).

Patientens rehabiliteringsbehov bör koordineras av kontaktsjuksköterskan.

Patienter bör rekommenderas rökstopp minst fyra veckor innan och fyra veckor efter radikal cystektomi (⊕⊕⊕).

Patienter bör rekommenderas fysisk aktivitet före cystektomi för snabbare postoperativ återhämtning (⊕⊕).

Patienter med missbruksproblematik bör bedömas individuellt med avseende på om de klarar planerad behandling.

Patienter som har genomgått nervsparande kirurgi bör erbjudas tidig sexuell rehabilitering (⊕⊕⊕).

Referenser

1. Schmidt S, Frances A, Lorente Garin JA, Juanpere N, Lloreta Trull J, Bonfill X, et al. Quality of life in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: One-year results of a multicentre prospective cohort study. *Urol Oncol*. 2015;33: 19.e7-.e5
2. Wei L, Li Q, Liang H, Jianbo L. The quality of life in patients during intravesical treatment and correlation with local symptoms. *Journal of Chemotherapy* 2014;26: 165-8
3. Denholm SW, Conn IG, Newsam JE, Chisholm GD. Morbidity following cystoscopy: comparison of flexible and rigid techniques. *BJU*. 1990;66: 152-4
4. Zhang Z, Cao Z, Xu C, Wang H, Zhang C, Pan A et al. Solifenacin is able to improve the irritative symptoms after transurethral resection of bladder tumors. *Urology* 2014;84: 117-21
5. Muezzinoglu T, Ceylan Y, Temeltas G, Lekili M, Buyuksu C. Evaluation of pain caused by urethrocystoscopy in patients with superficial bladder cancer: a perspective of quality of life. *Onkologie*. 2005;28: 260-4
6. Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Matsui Y, Terai A, Arai Y. Impact of superficial bladder cancer and transurethral resection on general health-related quality of life: an SF-36 survey. *Urology*. 2005;65: 290-4
7. Roychowdhury DF, Hayden A, Liepa AM. Health-related quality-of-life parameters as independent prognostic factors in advanced or metastatic bladder cancer. *Journal Clin Oncol* 2003;21: 673-8
8. Sorensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jorgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Brit J Surg* 1999;86: 927-31
9. Jensen BT, Petersen AK, Jensen JB, Laustsen S, Borre M. Efficacy of a multiprofessional rehabilitation programme in radical cystectomy pathways: A prospective randomized controlled trial. *Scand J Urol*. 2014 Epub ahead of print.
10. Johnson DC, Riggs SB, Nielsen ME, Matthews JE, Woods ME, Wallen EM, et al. Nutritional predictors of complications following radical cystectomy. *World J Urol* 2014 Epub ahead of print
11. Declercq P, De Win G, Van der Aa F, Elodie B, Van der Linden L, Van Poppel H, et al. Reduced length of stay in radical cystectomy patients with oral versus parenteral post-operative nutrition protocol. *Int J Clin Pharm* 2015 Epub ahead of print
12. Nordstrom GM, Nyman CR. Living with a urostomy. A follow up with special regard to the peristomal-skin complications, psychosocial and sexual life. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1991;138: 247-51
13. Thulin H, Kreicbergs U, Onelov E, Ahlstrand C, Carringer M, Holmang S, et al. Defecation disturbances after cystectomy for urinary bladder cancer. *BJU Int*. 2011;108: 196-203
14. Modh RA, Mulhall JP, Gilbert SM. Sexual dysfunction after cystectomy and urinary diversion. *Nature reviews Urology*. 2014;11: 445-53.
15. Weinstein Dunn M. Bladder cancer: a focus on sexuality. *Clinical journal of oncology nursing*. 2015;19: 68-73

16. Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering.
<http://www.cancercentrum.se>: 2014 Contract No.: ISBN: 978-91-87587-04-7
17. Mansson A, Henningsohn L, Steineck G, Mansson W. Neutral third party versus treating institution for evaluating quality of life after radical cystectomy. *Eur Urol.* 2004;46: 195-9
18. Kowalkowski MA, Chandrashekar A, Amiel GE, Lerner SP, Wittmann DA, Latini DM, et al. Examining sexual dysfunction in non-muscle-invasive bladder cancer: results of cross-sectional mixed-methods research. *Sexual medicine.* 2014;2: 141-51
19. Flynn KE, Reese JB, Jeffery DD, Abernethy AP, Lin L, Shelby RA, et al. Patient experiences with communication about sex during and after treatment for cancer. *Psycho-oncology.* 2012;21: 594-601
20. Mosbah A, ElBahnasawy M, Osman Y, Hekal I, Abou-Beih E and Shaaban A. Early versus late rehabilitation of erectile function after nerve-sparing radical cystoprostatectomy: A prospective randomized study. *J Sex Med* 2011;8: 21076-11
21. Zippe CD, Raina R, Shah AD, Massanyi EZ, Agarwal A, Ulchaker J, et al. Female sexual dysfunction after radical cystectomy: a new outcome measure. *Urology.* 2004;63: 1153-7

15. PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER

15.1 Planering av det palliativa skedet

När kurativ behandling inte längre är aktuell har symtomlindring och livskvalitet hög prioritet. Samverkan mellan olika personalkategorier och vårdgivare är nödvändig. Behandlande team ansvarar för att i god tid koordinera palliativa insatser och initiera s k brytpunktssamtal.

Nationellt vårdprogram Palliativ vård

(http://www.cancercentrum.se/PageFiles/3493/NatVP_Palliativvård_2012_final.pdf)

15.2 Palliativ behandling av behandlingsrefraktär hematuri

Palliativ behandling av behandlingsrefraktär hematuri blir aktuell då transuretral endoskopisk resektion/koagulation och palliativ hemostyptisk (blodstillande) strålbehandling inte har givit önskat resultat.

Formalininstillation (4 procent) fodrar narkos eller spinalanestesi, och komplikationer med uretärstenos och minskad blåskapacitet är sannolikt inte ovanliga. Metoden lämpar sig inte om vesikoureteral reflux föreligger. Detta har gjort att metoden används allt mer sällan.

Alunsköljning (aluminiumsalt) kan utföras utan bedövning via befintlig trevägskateter med 1 procent lösning. 500 ml 1 procent Alun bereds ex tempore på apoteket, vilket ofta tar ett par dagar att beställa. Lösningen ges via trevägskateter två gånger per dygn under tre dygn med droppräknare, 83 droppar/min under två timmar. Därefter ges spoldropp under resten av dygnet.

Observera att patienter med njurinsufficiens har en ökad risk att drabbas av aluminiumintoxikation och därför inte bör behandlas med alunsköljning.

Andra metoder som provats vid behandlingsrefraktär hematuri är bl.a. hyperbar syrgasbehandling och embolisering (1).

Samtliga metoder är att betrakta som experimentella i avsaknad av väldesignade studier (2).

Referenser

1. Choong SK, Walkden M and Kirby R. The management of intractable haematuria. Review. BJU Int 2000;86: 951-959
2. Abt D, Bywater M, Engeler DS and Schmid HP. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. Int J Urol 2013;20: 651-60

16. KVALITETSINDIKATORER

Följande kvalitetsindikatorer vid blåscancersjukdom stödjer kvalitetsjämförelser, förbättringsarbete samt forskning och utveckling och föreslås därför som lämpliga. Angivna målnivåer ska ses som en rekommendation.

- Tid från utfärdande av remiss till urolog till blåscancerdiagnos (datum för diagnostisk TUR/px). Målvärde: Enligt standardiserade vårdförlopp för urotelial cancer 12 dagar för 80 % av patienterna.
- Andel patienter med blåscancer stadium T1 G2/G3 som får intravesikal behandling. Målvärde: 75 % av aktuella patienter.
- Andel patienter med T1-sjukdom eller muskelinvasiv sjukdom som diskuteras på multidisciplinär konferens (MDK). Målvärde: 100 % av aktuella patienter.
- Andel patienter med muskelinvasiv sjukdom utan påvisbar metastatisk sjukdom som får kurativ behandling. Målvärde: 45 % av aktuella patienter.
- Andel patienter som får neoadjuvant cytostatikabehandling före radikal cystektomi p.g.a. muskelinvasiv sjukdom. Målvärde: 50 % av aktuella patienter.

Följande kvalitetsindikatorer efter behandling av blåscancersjukdom stödjer kvalitetsjämförelser, förbättringsarbete samt forskning och utveckling och föreslås därför som lämpliga. Angivna målnivåer ska ses som en rekommendation.

- Recidiv inom 5 år för Ta G1 och TaG2. Målvärde: 25 % av aktuella patienter.
- Progress för T1 G2 och G3. Målvärde: 5 % av aktuella patienter.
- Relativ femårsöverlevnad för alla T2-T4. Målvärde: 50 % av aktuella patienter.
- Relativ femårsöverlevnad för alla patienter med blåscancer. Målvärde: 80 % av aktuella patienter.
- Relativ femårsöverlevnad för alla T2-tumörer som genomgår cystektomi. Målvärde: 70 % av aktuella patienter.
- Relativ femårsöverlevnad för alla T3-tumörer som genomgår cystektomi. Målvärde: 50 % av aktuella patienter.

17. STRUKTURELLA OCH ORGANISATORISKA KVALITETSINDIKATORER

I detta vårdprogram finns standardiserat omhändertagande av operationspreparat beskrivet. I nationell och internationell litteratur finns stöd för att strukturella och organisatoriska kvalitetsindikatorer påverkar patientens prognos vid cancerbehandling. För blåscancer finns flera studier som berör detta från såväl Sverige och Europa som USA, och dessa visar alla ett likartat samband.

Den strukturella faktor som i vetenskapliga studier tydligast faller ut som relevant för radikal cystektomi vid blåscancer, med både signifikant lägre sjuklighet och dödlighet, är sjukhusvolym, d.v.s. antal opererade patienter per center och år. Sjukhusvolymen är sannolikt en variabel som påverkas av inte bara urologens och det opererande teamets erfarenhet och vana, utan också av kompetens i det utredande och behandlande nätverket av specialister inom sjukhusets resurser som t.ex. anesthesi- och intensivvård, fysioterapi, omvårdnad, rehabilitering och nutrition. En internationell metaanalys visade ett samband mellan postoperativ 30-dagarsdödlighet och sjukhusvolym, men något minsta antal ingrepp per enhet och år kunde inte identifieras i den aktuella studien (1). Även postoperativ sjuklighet uppvisar i flera studier ett samband med sjukhusvolym (2-4). Basen i nivåstruktureringen är att vissa tumörtyper är svåra att utreda, behandla och följa upp. I sådana fall kan man genom koncentration av patienter med dessa tumörer inom landets län och regioner skapa förutsättningar för ett optimalt omhändertagande. Olika personalgrupper över specialistgränserna kan skapa team runt utredning, behandling och uppföljning med potentiellt stora vinster i form av större volym och mer erfarenhet samt förbättrad forskning, utbildning och utveckling.

I Sverige får fler patienter kurativt syftande behandling vid universitetssjukhus än vid övriga sjukhus (5). Gränsen för högvolymssjukhus var i denna studie 10 patienter per sjukhus och år. I litteraturen finns dock flera olika uppgifter om volymgräns, vilket medför att man inte kan definiera exakt vad som är ett högvolymssjukhus.

Bättre överlevnad har också noterats hos patienter opererade vid högvolym-jämfört med lågvolymssjukhus i Nederländerna (6) och i Sverige har färre lokalrecidiv förelegat vid högvolym-jämfört med lågvolymssjukhus (7). I Storbritannien har man funnit bättre resultat både vad gäller kortare vårdtid, färre komplikationer och förbättrad överlevnad för patienter vid högvolymssjukhus och därför har myndigheterna bestämt att man bör ha upptagningsområde på cirka en miljon innevånare som bas för varje centrum som genomför cystektomier (3). Mellan 1998 och 2010 har man i Storbritannien nyligen rapporterat en reduktion av 90-dagarsmortalitet från 10 % till 5 % (8), där ovan beskriven nivåstrukturering kan ha bidragit till den minskade postoperativa dödligheten tillsammans med övriga förändringar under samma tid.

Multidisciplinära konferenser (MDK) är en viktig organisatorisk faktor, speciellt vid T1-tumörer. T1-tumörer växer ner under slemhinnan men inte

ner i muskelvävnaden. De åtföljs ofta av cancer in situ (Tis) som i sig är en yttligt växande men potentiellt progredierande tumörform. Progress sker hos cirka 50 procent av T1-tumörerna, och 35 procent avlider i tumörsjukdomen på lång sikt (9, 10), kanske p.g.a. att kontroller och behandling inte har varit helt optimalt genomförda. Patienter med T1-tumörer som genomgår cystektomi har cirka 90 procent femårsöverlevnad. I Sverige får i dag (2014-12-22) 56 procent intravesikal behandling vid T1-tumör, 51 procent genomgår re-resektion och färre än 50 procent genomgår multidisciplinär konferens (11), vilket inte motsvarar de uppsatta målnivåerna avseende andel patienter med T1-sjukdom som erhåller intravesikal behandling (75 %) eller diskuteras vid MDK (100 %). Det senare innebär sannolikt att tumörpreparatet inte eftergranskas av patolog, något som ofta ändrar behandlingen vid muskelinvasiv blåscancer men även vid T1-tumörer (12). Resultatet av re-resektion är en stark faktor för risken för tumörprogress och bör därför utföras vid alla T1-tumörer (13) och re-resektion ökar dessutom progressionsfri och recidivfri överlevnad (14).

En strukturell kvalitetsfaktor är överföringen mellan behandlande enhet och den enhet som ska ansvara för uppföljning, i de fall då patienten inte följs på behandlande enhet.

Det pågår för närvarande på initiativ av SKL och Regionala cancercentrum i samverkan en utredning av nationell nivåstrukturering för avancerad urinblåsecancer som skall vara klar hösten 2015.

Rekommendationer

För patienter med muskelinvasiv blåscancer finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕) för att dödlighet och sjuklighet efter radikal cystektomi är lägre vid högvolymenheter jämfört med lågvolymenheter.

Referenser

1. Goossens-Laan CA, Gooiker GA, van Gijn W et al. A systematic review and meta analysis of the relationship between hospital/surgical volume and outcome for radical cystectomy; an update of an ongoing debate Eur Urol 2011;59: 775-783
2. Morgan TM, Barocas DA, Keegan KA et al. Volume Outcomes of Cystectomy-Is it the Surgeon or the Setting? J Urol. 2012;188: 2139-44
3. Mayer EK, Bottle A, Aylin P, Darzi AW, Athanasiou T, Vale JA. The volume-outcome relationship for radical cystectomy in England: an analysis of outcomes other than mortality. BJU Int. 2011;108:E258-65
4. Hanchanale VS, Javle P. Impact of hospital provider volume on outcome for radical urological cancer surgery in England. Urol Int. 2010;85: 11-5
5. Jahnson S, Damm O, Hellsten S, et al. A population-based study of patterns of care for muscle invasive bladder cancer in Sweden. SJUN 2009;43; 271-276

6. Goossens-Laan CA, Visser O, Hulshof MC et al. Survival after treatment for carcinoma invading bladder muscle: a Dutch population-based study on the impact of hospital volume. *BJU Int.* 2012;110: 226-32
7. Sabir EF, Holmäng S, Liedberg F et al. Impact of hospital volume on local recurrence and distant metastasis in bladder cancer patients treated with radical cystectomy in Sweden. *Scand J Urol.* 2013;6: 483-90
8. Hounsoms L, Verne J, McGrath et al. Trends in operative caseload and mortality after radical cystectomy for bladder cancer in England for 1998-2010. *Eur Urol* 2014 Epub ahead of print.
9. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol.* 1997;158: 62-7
10. Herr H. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours *J Urol* 1999;162: 74-76.
11. Nationellt Kvalitetsregister för Urinblåsecancer rapport från år 2013. http://www.cancercentrum.se/Global/Diagnoser/blascancer/rapporter/arsrapport2013_blascancerregistret_sep14.pdf.
12. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Kakiashvili DM et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int.* 2010;106: 206-11
13. Herr HW, Donat SM A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJUI.* 2006;97: 1194-1198
14. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U et al. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate and disease-specific survival: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2010;58: 185-90

18. KVALITETSREGISTER

Sedan 1997 finns ett nationellt kvalitetsregister för blåscancer. Alla patienter med blåscancer i Sverige anmäls till detta. Här registreras diagnosdatum, ålder, kön, typ av cancer, TNM-kategori, tumörgrad, samt primär behandling. INCA-baserade formulär för registrering direkt online används genomgående. Regionalt cancercentrum Syd (RCC Syd) i Lund ansvarar för sammanställning av data.

18.1 Primär anmälan

Den primära anmälan består av en anmälningsblankett som fylls i när utredningen är klar och en behandlingsblankett som fylls i när primärbehandlingen är avslutad.

18.2 Uppföljning

Uppföljningen sker efter fem år. Listor på patienter att följa upp sänds ut till respektive klinik från RCC Syd.

18.3 Cystektomikomplikationsregistrering

Cystektomikomplikationsregistrering fylls i av enheten där patienten cystektomerats 90 dagar efter utförd cystektomi. **Ingen påminnelse skickas ut, utan den opererande enheten ansvarar själv för att den nationellt gällande registreringen blir utförd.**

18.4 Registrering av metastaserad sjukdom

Arbete pågår med utformande av en nationell registrerings- och behandlingsblankett för metastaserad blåscancer med INCA-baserade formulär.

18.5 Registrering av tumörer i njurbäcken, uretär och uretra

Från och med 1/7 2015 kommer alla patienter med tumör i njurbäcken, uretär och uretra att registreras på samma sätt som patienter med urinblåsecancer. Här registreras diagnosdatum, ålder, kön, typ av cancer, TNM-kategori, tumörgrad, samt primär behandling. INCA-baserade formulär för registrering direkt online används genomgående. Regionalt Cancer Centrum Syd i Lund ansvarar för sammanställning av data. Registreringen består av en anmälningsblankett som insändes när utredning är klar och behandlingsblankett som fylls i när primärbehandling är avslutad.

19. RELEVANTA LÄNKAR

Socialstyrelsens beslutsstöd för sjukskrivning:

<http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/forsakringsmedicinsktbeslutsstod>

Tarm-, uro- och stomiförbundet:

www.ilco.nu

Europeiska guidelines:

www.uroweb.org

Vårdprogram som iBook:

<http://www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/iBookinstruktion/>

Vårdprogram som app:

<https://play.google.com/store/apps/details?id=se.rcc.RCCApp.Android>

<http://apps.microsoft.com/windows/sv-se/app/cancervard/f3ded03e-debb-48b0-99d4-e799329a8e5f>

BILAGA 1 CHECKLISTA INFÖR CYSTEKTOMI

- Sten och tumör i övre urinvägarna utesluten (CT-urografi utförd)
- Metastasscreening med CT-thorax-buk
- Prostatastatus (PSA och prostatapalpation)
- Resektionsbiopsi tagen från prostatiska uretra hos män, blåshals hos kvinnor
- Tidigare betydande mag-/tarmproblem rapporteras ej
- Ingen tidigare strålbehandling mot bäckenområdet
- Diskussion avseende neoadjuvant behandling
- Patienten diskuterad på multidisciplinär konferens
- Diskussion avseende nervsparande dissektion inklusive ifyllt IIEF-score om aktuellt
- Patienten samarbetar och följer ordinationer
- Patienten har inte något missbruk som bedöms påverka behandlingen
- Patienten har inlett rökavvänjning om sådan är aktuell
- Patienten har fått muntlig och skriftlig information om olika urinavledningsformer
- Patienten har träffat stomisköterska
- Patienten har provat eller sett stomi/tappningsmaterial
- Patienten har fått informationsbroschyrer och visitkort till blåscancerkontaktsjuksköterska
- Patienten är inkluderad i aktuella kliniska studier

BILAGA 2 EREKTIL REHABILITERING EFTER CYSTEKTOMI

Rehabiliteringsplan

Före cystektomi:

Operatören ska i samråd med patienten besluta om nervsparande teknik och ge en realistisk bedömning av möjligheten att erektionsförmåga ska återhämta sig.

Efter cystektomi:

Patient som preoperativt haft god erektionsförmåga och där en nervsparande operation har utförts, kan initialt efter kirurgi PDE5-hämmare vara aktuellt eftersom tidig farmakologisk behandling ökar chansen för att samlivet skall kunna återupptas (1). I övriga fall är Caverject®, Bondil® eller motsvarande samt vakuumpump lämplig initial strategi. När tidig behandling med Caverject® är aktuell, får patienten en snar tid till en sjuksköterska för att få instruktion i injektionsteknik.

Vid första återbesöket hos läkare efter cystektomi:

1. Patienter som har spontan volymökning av svällkropparna kan ha nytta av PDE5-hämmare. Information och recept med provförpackning ges för Cialis® och Sildenafil /Viagra® eller Levitra® utfärdas. Patienten utvärderar själv vilket preparat som fungerar bäst. Information bör även ges om Caverject®, Bondil®, Vitaros®, Invicorp® samt vakuumpump.
2. Patient som inte får tydlig volymökning av svällkropparna vid sexuell stimulans har minimal chans att ha effekt av PDE5-hämmare. De bör i första hand rekommenderas Caverject® eller Invicorp® och i andra hand Bondil® eller Vitaros®, även vakuumpump bör övervägas. Patienterna ska få muntlig och skriftlig information samt handledning.

Uppföljning efter insatt ED- behandling:

Telefontid till läkare, kontaktsjuksköterska eller ED-sköterska efter 1 månad. Därefter individualiserad uppföljning.

Penisimplantat:

Kan i särskilda fall övervägas när inget av ovanstående fungerar.

Hänvisning:

Patient och/eller par som önskar sexologisk rådgivning, utöver potensbehandlingen, hänvisas till sexolog.

1. Mosbah A, El Bahnasawy M, Osman Y, Hekal IA, Abou-Beih E, Shaaban A. Early versus late rehabilitation of erectile function after nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a prospective randomized study. J Sex Med. 2011;8: 2106-11

BILAGA 3 TRANSURETRAL RESEKTION AV BLÅSTUMÖR (TURB)

Återfall av icke-muskelinvasiva blåstumörer anses uppstå av tre skäl:

- A. Den primära TURB-operationen är icke-radikalt genomförd.
- B. I samband med TURB lossnar tumörceller från tumören som därefter planterar på andra ställen i blåslemhinnan och där ger upphov till ny tumör.
- C. Nya tumörer bildas (de novo) efter primär TURB från en sjuk och genetiskt instabil blåslemhinna.

Teoretiskt förekommer återfall av typ A och B tidigt (inom 1 år efter TURB) och har direkt ursprung i primärtumören. Typ C-återfall kan däremot ge upphov till både tidiga och sena återfall och härstammar inte heller direkt från primärtumören utan tillkommer p.g.a. tumörnybildning i en genetiskt instabil slemhinna (så kallad field disease) (1). Det finns mycket begränsad kunskap om hur fördelningen är mellan dessa tre återfallstyper och det saknas möjligheter att avgöra orsaken återfall i den kliniska vardagen.

För att minska risken för återfall måste således alla ovan nämnda faktorer påverkas. Detta kan göras på flera olika sätt. Det finns flera randomiserade studier som har undersökt effekten av enskilda behandlingsformer och deras effekt på återfallsfrekvensen. Det saknas dock kunskap om effekten av att tillämpa flera återfallsreducerande åtgärder samtidigt, för att se om de till exempel kan ha en synergistisk effekt eller inte respektive hur viktig varje behandlingsform är var för sig. Här följer en kort redogörelse för tänkbara återfallsreducerande åtgärder.

Många faktorer påverkar radikaliteten vid TURB. Studier har visat lägre återfallsfrekvens när primär TURB görs av urologer med stor erfarenhet av ingreppet (2,3) och att återfallsfrekvensen kan minskas om ökat fokus läggs på kvalitet och utbildning vid TURB-ingreppet (4). Det är dock påfallande hur lite fokus som legat på utbildning och optimering av TURB-tekniken, trots att det sannolikt är den mest kostnadseffektiva metoden för återfallsreduktion. Metoden bidrar dessutom till lägre komplikationsfrekvens efter ingreppet.

En annan viktig anledning till bristande radikalitet vid TURB är att det kan vara svårt att se samtliga tumörförändringar i blåsan och var gränsen går mellan tumör och normal slemhinna. Detta gäller speciellt vid krypande tumörväxt och vid flata tumörer som Tis. Detta har drivit på utvecklingen av teknik som kan tydliggöra kontrasten mellan tumörvävnad och normal blåslemhinna. Den bäst studerade tekniken är fotodynamisk diagnostik (PDD) som i jämförande studier med TURB i konventionellt vitt ljus visade på ökad återfallsfri överlevnad med cirka 15 procent efter 2 års uppföljning (5) (se avsnitt 6.5.1 Fluorescens-diagnostik). Narrow-band imaging (NBI) är en annan lovande teknik för att underlätta visualisering av tumörvävnad vid TURB (se bilaga 15) (6), men den är mindre studerad än PDD. Fördelen med NBI jämfört med PDD är att den inte kräver blåsinstillation och därför är mindre invasiv och logistiskt enklare än PDD. Jämförande studier saknas emellertid.

För att förhindra tumörcellsimplantation (återfallsmekanism B) kan tidig instillation av cellgift i blåsan efter TURB övervägas (mitomycin eller Epirubicin - se bilaga 7). Utifrån markör-lesions-studier vet man också att cellgiftsbehandling kan orsaka kemoresektion av kvarlämnad tumör hos patienter som genomgått icke-radikal TURB (återfallsmekanism A)(7). Det finns flera randomiserade studier samt en metaanalys (8-11) som visar att man kan sänka återfallsfrekvensen med cirka 12 procent med denna metod. Metoden rekommenderas av EAU Guidelines till alla patienter med Ta-sjukdom. Nya rön från Skandinavien har emellertid visat att de återfall som förebyggs av postoperativ endosinstillation är små (< 5 mm) och ofarliga och kan koaguleras på mottagningen, och att endast patienter med en tumör (singel-tumör) har nytta av sådan behandling.

TURB är grundpelaren i behandling och utredning av nyupptäckt blåscancer och har varit en rutinoperation sedan decennier. Syftet med TURB är flerfaldigt.

I: Syfte med TURB för patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer

1. Att reseccera all befintlig exofytisk tumörvävnad på ett radikalt sätt.
2. Att säkerställa att patologen får ett representativt bedömbart vävnadsmaterial för att kunna klassificera tumören på korrekt sätt.
3. Att för högriskpatienter kartlägga förekomst av Tis och urotelial cancer i prostatiska uretra/prostata.

II: Syfte med TURB för patienter med muskelinvasiv blåscancer

1. Radikalitet i resektionen är sällan möjlig eller önskvärd och bör endast eftersträvas hos patienter som av olika anledningar inte anses vara kandidater för cystektomi. Att säkerställa att patologen får bedömbart tumörvävnad, i synnerhet bedömbart och representativ detrusormuskel från tumörbasen, för att kunna bekräfta muskelinvasion är däremot obligat.
2. Att, för patienter aktuella för cystektomi, kartlägga förekomst av Tis och urotelial cancer i prostatiska uretra/prostata hos män respektive i blåshals hos kvinnor.

Tyvärr finns mycket data i litteraturen som talar för att urologer ofta misslyckas med sitt TURB-uppdrag. Hög frekvens av tidiga återfall samt vanligt förekommande kvartumör vid re-resektion (12,13) talar för bristande radikalitet vid primär TURB. Tumörmaterialet är ofta skadat och svårbedömt för patologen, och avsaknad av muskel i preparatet gör att risken för understaging är stor. Detta har resulterat i att det numera rekommenderas re-resektion hos alla med T1-tumör för att minska risken för understaging (14). Mycket tyder också på att bristande färdighetsträning och kirurgisk kompetens kan ligga bakom dåliga resultat, eftersom det finns stora variationer i andelen tidiga återfall och förekomsten av muskel i resektatet (15). Det finns exempel på kliniker som har förbättrat sina resultat avsevärt efter att ha ändrat sina utbildnings- och operationsrutiner (16).

Följande faktorer kan optimera utfallet vid TURB.

- Se till att ha optimal utrustning:
- Genomflödesresektoskop av lagom storlek.
- Bipolärt resektoskop, om det finns (ger mindre risk för obturatorius-nervpåverkan, bättre kontrollerad resektion och mindre värmeartefakter som gynnar patologbedömningen).
- Bra bildkvalitet med användande av videoresektoskop.
- Bra resektionslyngor, klocktång för kalla biopsier och små tumörer och kula att koagulera med för hemostas men även för att koagulera slemhinnan runt tumören för att försäkra radikalitet.
- Interagera aktivt med anestesijuksköterska/anestesiolog:
- När tumör sitter på sidovägg får man lätt obturatorius-nervpåverkan vid resektion i området som lätt kan orsaka blåsporation, speciellt om man använder unipolär diatermi. Om patienten får narkos och muskelrelaxation minskar risken för detta dramatiskt.
- Om tumören sitter på blåsans framvägg kan det störa precisionen i resektionen om patienten spontanandas eller hostar i samband med spinalanestesi. Generell anestesi med muskelrelaxation ger sannolikt säkrare operationsbetingelser och underlättar bimanuell palpation.
- Gör noggrann cystoskopi och kartlägg blåsan (använd blåsdiagram) före resektionen påbörjas för att undvika att missa små tumörer. Notera storlek (jämför med slyngan som är 7 mm), antal tumörer och tumörens/tumörernas karaktäristika (papillär, solid, flata lesioner).
- Exstirpera små tumörer i sin helhet med en klocktång för att undvika värmeartefakter.
- Vid större tumörer, reseker den ytliga delen separat och ta sedan separata resektionstag (eller klocktångsbiopsier vid tunn blåsvägg) från tumörbasen som sänds i separat burk, för att underlätta för patologens bedömning av invasionsdjup.
- Undvik resektion vid stor blåsfyllnad då blåsväggen är tunnare och blåsporation lättare uppstår. Undvik på samma sätt resektion vid höga tryck i blåsan för att undvika TUR-syndrom och teoretisk utsädd av tumörceller.
- Koagulera eller reseker alltid med viss marginal runt tumörbasen eftersom studier har visat att det ofta finns cancern i till synes normal slemhinna intill tumörerna (17). Detta går lättare att visualisera om man använder blåljussteknik (PDD).
- Ta separata provexcisioner med klocktång från blåsslemhinna och biopsier från blåshals (kvinnor) och resektionsbiopsier från prostatiska uretra (män) om detta är indicerat (se Primär utredning).
- Var noggrann med hemostas vid slutet av operationen, och gör en komplett cystoskopi med 70 graders optik och klar spolvätska för att säkerställa komplett TURB.
- Om man inte planerar att ge tidig engångsinstillation, men ändå vill försöka minska risken för tumörcellsinplantation som teoretiskt kan orsaka tidiga återfall, kan några timmars (4-6) spoldropp med sterilt vatten via en grov 3-vägskateter övervägas. Detta är en billig och ofarlig behandling med visst stöd i litteraturen (18).

Referenser

1. Höglund M. On the origin of syn- and metachronous urothelial carcinomas. *Eur Urol*. 2007;51: 1185-93
2. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*. 2010;57: 843-9
3. Jancke G, Rosell J, Jahnson S. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol* 2014;48: 276-83
4. Brausi M, Gavioli M, Peracchia G, et al. Dedicated teaching programs can improve the quality of TUR of non-muscle-invasive bladder tumours (NMIBT): Experience of a single institution. *Eur Urol Suppl* 2008;7: 180-
5. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010;57: 595-606
6. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, et al. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors - results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology*. 2012;79: 846-5.
7. Popert RJ, Goodall J, Coptcoat MJ, et al. Superficial bladder cancer: the response of a marker tumour to a single intravesical instillation of epirubicin. *Br J Urol* 1994;74: 195-
8. Oosterlinck W, Kurth K, Schröder F, et al. A prospective EORTC-GU 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
9. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171: 2186-90
10. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179; 101-5
11. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F et al. 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
12. Divrik T, Ildirim U, Eroglu AS, et al. Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? *J Urol* 2006;175: 1258-61
13. Jakse G, Algaba F, Malmström PU, et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45: 539-46
14. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol*. 2011;59: 997-1008

15. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR instage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41: 523-31
16. Brausi M, Gavioli M, Peracchia G, et al. Dedicated teaching programs can improve the quality of TUR of non-muscle-invasive bladder tumours (NMIBT): Experience of a single institution. *Eur Urol Suppl* 2008;7: 180
17. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* 2008;102: 1242-6
18. Whelan P, Griffiths G, Stower M, et al. Preliminary results of a MRC randomised controlled trial of post-operative irrigation of superficial bladder cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2001;20: abstract 708

BILAGA 4 ENDOSKOPISK BEHANDLING AV TUMÖRÅTERFALL I LOKALBEDÖVNING PÅ MOTTAGNINGEN

När en urolog upptäcker en tumörmisstänkt förändring vid cystoskopi på mottagning behandlas denna traditionellt vid ett senare tillfälle på operationsavdelningen, antingen i narkos eller i ryggbedövning. Större delen av dessa ingrepp görs för misstänkta blåscanceråterfall, som i flesta fall är små (64 procent < 5 mm) (1). Vissa av dessa ingrepp skulle eventuellt kunna göras på mottagningen i lokal bedövning, och intresset för detta har ökat eftersom operationerna orsakar en kostnad för samhället i form av operationsutrymme, inskrivning och pre-operativ utredning med blodprover och EKG, venkateter, KAD och vårdplats, och dessutom obehag för patienten i form av bl.a. ekonomiskt bortfall och förlorad arbetstid. På många ställen finns det rutiner för att koagulera mycket små återfall med kulelektrod på mottagningen, men med användning av lokal bedövning, antingen som blåsinstillation eller submukös injektion i tillägg till intrauretral gelanestesi kan en större andel patienter än i dag behandlas direkt på mottagningen (2). Bedövningen kan antingen ges som blåsinstillation eller submukös injektion i tillägg till intrauretral gelanestesi. Detta kräver dock välinformerade och välmotiverade patienter samt en erfaren urolog.

Sten Holmäng, överläkare och docent vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU), har under ett flertal år utvecklad tekniken med en ökande andel patienter som behandlas i lokal bedövning på mottagningen, och år 2011 genomfördes 75 procent av alla transuretrala behandlingar för blåscancer på mottagningen på SU (3).

Teknik

(enligt Sten Holmäng)

- **Bedövning:** Intrauretral gelanestesi kompletterad med submukös injektion av 2-10 ml 1 procent Xylocain via Botox nål eller instillation av 100ml 1 procent Xylocain. Instillationen ger något sämre effekt men kan vara att föredra vid multipla små tumörer.
- **Instrument:** Stelt cystoskop 19,5 ch med Albarranbrygga och flexibel tång 5 Ch eller resektoskop 24 Ch.
- **Operationsteknik:** I flesta fall kan man efter att bedövningen lagts exstirpera tumörerna med en klocktång och därefter koagulera tumörbädden. Det finns också begränsade men positiva erfarenheter av att använda resektoskop Ch 24 och göra en regelrätt TURB på mottagningen. Detta kräver dock välinformerade och välmotiverade patienter.
- Behandling av nyupptäckta misstänkta tumörer på mottagningen kan också vara aktuella, t.ex. kan biopsi tas i oklara fall. I nyupptäckta fall samt vid återfall av höggradiga tumörer får dock onkologisk säkerhet prioriteras och patienten bör då behandlas under optimala förutsättningar i narkos eller i ryggbedövning.

Referenser

1. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179: 101-5
2. Holmäng S, Aldenborg F, Hedelin H. Extirpation and fulguration of multiple superficial bladder tumour recurrences under intravesical lignocaine anaesthesia. *Br J Urol*. 1994;73: 177-80
3. Sabir EF and Holmäng S. TaG1 bladder cancer: One third of all primary tumours and 80 % of all recurrences can be treated in the office under local anesthesia. *Urology Practice* 2014;1; 184-88

BILAGA 5 INTRAVESIKAL BEHANDLING MED BCG

Användningsområden

Intravesikal behandling med BCG används vid carcinoma in situ (Tis) och frekvent återkommande, icke-muskelinvasiv blåscancer.

Produktionsproblem gör att tillgången på BCG kan vara begränsad tillfälligt. Det är därför viktigt att endast använda BCG på strikta indikationer och i stor utsträckning använda alternativ handläggning. Följande riktlinjer kan då användas:

För att minska recidivfrekvensen har PDD och postoperativ kemoterapi bevisad effekt. Patienter med låg risk för progression kan behandlas primärt med kemoterapi (Mitomycin-C eller epirubicin). De med hög risk för progression kan rekommenderas cystektomi, detta gäller speciellt patienter med T1 tumör som vid re-resektion har kvarstående infiltrativ tumör (1). Underhållsbehandling kan begränsas speciellt till äldre med omfattande samsjuklighet.

Kontraindikationer

Patienter ska inte behandlas med BCG om de har

- sjukdomar eller medicinsk behandling som kan försämra immunförsvaret, t.ex. annan malign sjukdom, eksem, infektiösa dermatiter, lymfkörtelsjukdomar, mjält- och leveråkommor (omöjliggör isoniazid-behandling om BCG-sepsis), hypogammaglobulinemi, pågående cytostatika- eller kortisonbehandling
- pågående symptomgivande urinvägsinfektion
- makroskopisk hematuri (risk för intravasering)
- besvärlig eller traumatisk kateterisering

För mer detaljerad beskrivning, se aktuell FASS-text.

Preterapeutisk genomgång

Urinsticka avseende leukocyter och niturtest. Asymptomatisk bakteriuri är inge kontraindikation för instillation (2).

Preparat

Använd Onco-Tice och BCG-Medac, med dosering och hantering enligt FASS.

Instillationstid

Patienten bör hålla instillatet i maximalt 2 timmar (tiden noteras). Immobiliserade patienter bör vändas regelbundet för att uppnå maximal ytkontakt.

Behandlingsintervall

Induktionsbehandlingen består av en instillation/vecka i 6 veckor, med behandlingsstart cirka 4 veckor efter TURB.

Underhållsbehandling

Underhållsbehandling förordas av många och bör övervägas efter individuell bedömning i det enskilda fallet. Optimalt schema för underhållsbehandling är inte klarlagt. Baserat på bl.a. immunologiska data föreslås dock i förekommande fall 1 instillation/vecka i 3 veckor vid 3, 6 och 12 månader. En nyligen rapporterad randomiserad studie med 1 355 patienter jämförde underhållsbehandling i tre år med ett år. Den förlängda underhållsbehandlingen minskade inte risken för progression och ökade inte heller den återfallsfria överlevnaden (studien visade en icke-signifikant minskning av återfallsfri överlevnad från 64 procent till 59 procent) (3). Samtidigt finns det observationella data som visar att de patienter som är återfallsfria efter 3 underhållsinstillationer sällan får återfall (4).

OBS! Iakttag försiktighet vid katetiseringen

Största försiktighet krävs vid kateteriseringen för att undvika traumatisering, eftersom instillation vid skadad slemhinna kan ge upphov till systemisk BCG-infektion. Isoniazid (Tibinide) 300 mg instillationsdagens morgon och efterföljande två morgnar har rapporterats minska de lokala biverkningarna (5).

Vid lokala besvär av typ immunocystit bör behandlingen skjutas upp. Överväg också dosreduktion till 1/3, 1/10 eller t o m 1/100 av standarddosen eller kortare instillationstid (6). Antalet instillationer i en behandlingsserie kan också reduceras försöksvis. Vid behandlingsrelaterade biverkningar måste man också värdera om patientens tumörsjukdom motiverar fortsatt BCG-behandling, eller om byte till intravesikal cytostatikabehandling kan vara ett alternativ. Beträffande övriga åtgärder vid lokala och systemiska sidoeffekter, se bifogad översikt.

Behandling av komplikationer

Normalt tolererar patienter BCG-instillationer väl. Få patienter som får BCG-behandling tvingas avbryta den p.g.a. biverkningar, men behandlingen bör vid biverkningar uppskjutas eller avslutas på vida indikationer för att undvika svåra biverkningar. Nedan följer en översikt över de vanligaste och allvarligaste biverkningarna som kan uppträda vid BCG-instillationer.

- **Lokala biverkningar:** Lokala biverkningar under 2-3 dagar efter behandling är vanliga och kräver oftast inte behandling. Vid allvarliga symtom kan behandling ges med Isoniazid (300 mg per dag) samt analgetika till dess att symtomen försvinner (se FASS).
- **Cystit.** 90 procent av patienterna får denna biverkning, som normalt inte behöver behandlas. Patienter med feber och frekvent eller smärtsam miktation kan behandlas med paracetamol 1 x 3 första dagen och därefter 0,5 g x 4 de närmaste 1-2 dagarna. Lokalanestetisk gel (Xylocain) kan ge kortvarig smärtfrihet. Instillation bör föregås av niturtest.
- **Frekventa miktationer.** Uppträder hos 40 procent av patienterna. Detta är normalt, ofarligt och har ett samband med cystitsymtomen.
- **Prostatit.** BCG-behandling kan hos mannen ge upphov till en granulomatös, storcellig inflammation i prostatakörteln som oftast åtföljs av en PSA-stegring med en profil liknande den av tidig lokaliserad prostatacancer.
- **Hematuri.** Vid makroskopisk hematuri bör instillationen skjutas upp till dess blödningen har upphört, p.g.a. risken att BCG-bakterier passerar till blodbanan.
- **Skrumplåsa.** En av de allvarligaste lokala komplikationerna som innebär att BCG-behandlingen som regel får avslutas för gott. Det finns också beskrivet sena persisterande ulcererande BCG-infektioner, och tuberkulosodling bör tas på patienter med oklara inflammatoriska lesioner i urinblåsan, för att i förekommande fall behandla dessa med tuberkulostatika för att undvika skrumplåsa (7).

Systemiska biverkningar

De flesta systemiska biverkningar har samband med en traumatisk kateterisering eller blödning i slemhinna eller uretra. Om makroskopisk hematuri eller vävnadsskador uppkommer under kateteriseringen, avvakta med ytterligare behandling i 10-14 dagar.

- **Feber, influensa- och förkylningssymtom.** Symtom som varar i 2-3 dagar behandlas normalt inte med annat än febernedsättande medel. Patienter med feber över 38,5°C eller med ihållande symtom bör övervakas noggrant. Isoniazid 300 mg/dag bör ges vid feber över 38,5°C i mer än 12 timmar.
- **Pneumoni och hepatit.** Förekommer sällan (frekvens: 1-2 procent), men utgör allvarliga biverkningar. Behandlas med dubbel- eller trippelterapi med Isoniazid (300 mg/dag), Rifampin (600 mg/dag) och Etambutol (1 200 mg/dag). Ingen ytterligare BCG-behandling ges. Vid allvarliga systemiska biverkningar bör behandlingen av dessa ske i samråd med infektionsläkare.
- **BCG-sepsis.** Orsakas av spridning av BCG-bakterier till blodbanan via öppna sår i blåsa eller uretra. Behandling som ovan med tuberkulostatika i trippelbehandling samt eventuellt också steroider.
- **Allergiska reaktioner och sällsynta komplikationer.** Ingen ytterligare BCG-behandling. Behandla med Isoniazid 300 mg/dag i 3 månader.

Behandlingsrekommendationer vid BCG-relaterade komplikationer

Feber < 38,5°C	Ingen behandling. Sätt ut ytterligare BCG-behandling till dess symtomen försvunnit.
Feber > 38,5°C i 12–24 timmar	Isoniazid 300 mg/dag i 3 månader. BCG-behandling kan återupptas när patienten är symptomfri.
Allergiska reaktioner	Isoniazid 300 mg/dag i 3 månader. Ytterligare BCG-behandling ges endast om nyttan bedöms vara större än risken.
Akut allvarlig sjukdom	Dubbel- eller trippelbehandling med Isoniazid 300 mg, Rifampin 600 mg och Etambutol 1 200 mg dagligen i 6 månader. Ingen ytterligare BCG-behandling.
Sepsis	Dubbel- eller trippelbehandling med Isoniazid 300 mg, Rifampin 600 mg och Etambutol 1 200 mg dagligen. Överväg också steroider under den akuta fasen.

Referenser

1. Hemdan T, Johansson R, Jahnson S, Hellström P, Tasdemir I, Malmström PU et al. 5-year outcome of a randomized prospective study comparing bacillus Calmette-Guérin with epirubicin and interferon- α 2b in patients with T1 bladder cancer, *J Urol* 2014;191: 1244-9
2. Herr HW, Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol* 2012;187: 435-7
3. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin 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: 462-72
4. Holmäng S. Recurrence and progression in patients who were tumour-free at the first and second cystoscopy following intravesical BCG treatment. Abstract no 964. 2012 EAU annual congress.
5. Al Khalifa M, Elfving P, Månsson W, Colleen S, Hellsten S, Duchek M et al. The effect of isoniazid on BCG-induced toxicity in patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2000;37: 26-30
6. Andius P, Fehrling M, Holmäng S. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy: experience with a reduced dwell-time in patients with pronounced side-effects. *BJU Int* 2005;96: 1290-3
7. Ströck V, Dotevall L, Sandberg T, Gustafsson C, Holmäng S. Late bacilli Calmette-Guérin infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. *BJU Int* 2011;107: 1592-7

BILAGA 6 INTRAVESIKAL BEHANDLING MED MITOMYCIN

Användningsområde

Intravesikal behandling med mitomycin är en adjuvant behandling för att minska återfallsrisken efter TURB hos patienter med intermediär risk för återfall enligt EORTC:s risktabell. Intravesikal cytostatikabehandling har ingen effekt på progressionsrisken. Den ger sannolikt mindre biverkningar än BCG, men har sämre återfallsförebyggande effekt. En metaanalys visade 32 procent ökad riskreduktion för BCG givet med underhållsbehandling jämfört med mitomycin C (1). Den sämre återfallsförebyggande effekten gäller även på lång sikt (2) och vid separat analys av intermediär risk-patienter (3)

Mitomycin C kan förutom med upprepade instillationer även ges som endos adjuvant postoperativt efter TURB (bilaga 7).

Behandling

40 mg mitomycin C löses i 40 ml sterilt vatten.

I en prospektiv randomiserad studie (4) ökade återfallsfriheten från 28 procent till 45 procent efter tre år genom att mitomycinbehandlingen optimerades med

1. vätskekarens 8 timmar före instillationen
13. uttömning av resturin genom repositionering av katetern (kontroll av förekomst av resturin med bladderscan)
14. spädning 40 mg mitomycin i 20 ml sterilt vatten.

Instillationstid

Patienten bör hålla instillatet i 1-2 timmar (tiden noteras). Eventuellt kan patienten byta kroppsläge var femtonde minut för att uppnå maximal ytkontakt med blässlemhinnan.

Behandlingsmetod

Använd handskar, plastförkläde och ev munskydd. 40 mg mitomycin löses i 40 ml sterilt vatten. Lösningen är hållbar i kylskåp i 24 timmar. Vid lägre dos (10-20 mg) bereds det på samma sätt till 1mg/1ml sterilt vatten. Använd slutet system vid blandningen, antingen det som medföljer från Medac eller Phaseal. Den färdigblandade lösningen instilleras i tom urinblåsa. Efter instillationen avlägsnas katetern, och patienten behåller lösningen minst 1, helst 2 timmar.

Mitomycin C är starkt lokalretande och vid miktionen bör kontakt med förhud och blygdläppar undvikas. Kvinnor rekommenderas därför att använda kateter och tvätta underlivet direkt efteråt. Män kan "kissa" ut lösningen sedan **förhuden retraherats**, men bör tvätta ollonet efteråt. Substansen kan ge hudrodnad och t o m sårbildning vid spill på huden. I förekommande fall bör huden sköljas noga med rikligt med vatten.

Urinen innehåller cytostatika och bör neutraliseras med syra, 5 ml fosforsyra eller ättika som hälls i toaletten innan patienten spolar. Patienter som klarar sig själva kan få med sig syra hem och miktera hemma, äldre patienter bör stanna kvar på sjukhuset och miktera i flaska eller i bäcken/Texashatt så att fosforsyrasyra eller ättika kan tillsättas innan det spolas ut.

Behandlingsintervall

Behandlingen ges 1 g/vecka i 6-8 veckor. Underhållsbehandling kan ges, dock finns det inget som stöder längre underhållsbehandling än 1 år.

Rekommendationer

Mitomycin bör användas vid optimalt pH och ges med vätskekarens under instillationen för att bibehålla drogens koncentration. Optimalt instillationsschema är oklart, dock lönar sig inte underhållsbehandling mer än ett år. (⊕⊕⊕)

Referenser

1. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56: 247-56
2. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol*. 2009;56: 260-5
3. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2010;57: 766-73
4. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93: 597-604

BILAGA 7 ADJUVANT INSTILLATION AV EPIRUBICIN ELLER MITOMYCIN I ENDOS EFTER TRANSURETRAL RESEKTION

Flera randomiserade studier samt en meta-analys har visat att endosinstillationsbehandling med epirubicin eller mitomycin direkt efter TURB (optimalt inom 6 timmar) resulterar i cirka 12 procent färre återfall jämfört med om ingen tilläggsbehandling ges. Instillation vid overt eller misstänkt perforation bör dock ej utföras p.g.a. risk för svåra lokala biverkningar. Baserat på dessa data har EAU Guidelines tidigare rekommenderat endosinstillation till alla patienter efter TURB. Verkningsmekanismen för engångsinstillation tros vara kemoresektion av eventuell kvarlämnad tumör och/eller att behandlingen hindrar att tumörceller som flyter runt i blåsan efter operation kan implantera sig i blåsmucosan och därmed ge upphov till återfall. Emellertid har kritik riktats mot EAU:s generella rekommendation av följande orsaker:

1. Behandlingen verkar endast hindra mycket små återfall (< 5mm diameter).
2. Antalet patienter som måste behandlas för att förhindra ett återfall är fler än 10.
3. Behandlingen gynnar enbart patienter med liten singel-primärtumör.
4. Inga studier har visat att tidig endosinstillation ger någon ökad behandlingseffekt hos patienter som ändå planeras för multipla instillationer med mitomycin eller BCG.
5. Det finns flera fallbeskrivningar av biverkningar efter tidig instillation där man har missat att det förelåg en perforation i samband med TURB.

Användningen av endosinstillation är ett av flera tänkbara verktyg för att reducera återfallsfrekvensen efter TURB (se bilaga 3) och varje klinik får därför utifrån egna logistiska och ekonomiska bevekelsegrunder välja det för enheten bästa sättet att nå målet för minskad återfallsfrekvens efter TURB. Förbättrad utbildning och TURB-teknik bör dock säkerställas vid samtliga enheter.

BILAGA 8 RADIKAL CYSTEKTOMI

Inför cystektomi ska patienten ha utretts och informerats enligt checklistan i bilaga 1.

Utredning skall vara utförd avseende förekomst av tumör och sten i övre urinvägarna samt tumör inklusive carcinoma in situ engagerande prostatiska uretra/blåshals hos kvinna. Övriga faktorer av betydelse inför ingreppet finns listade i bilaga 1.

Cystektomi med blåssubstitution kan övervägas i frånvaro av tumör på prostatiska uretra hos män och blåshals hos kvinnor. I övriga fall, liksom vid utbredd carcinoma in situ i blåsan, bör i stället cystoprostatourektomi respektive cysturektomi övervägas.

Radikal cystektomi vid urotelial tumör innefattar lymfkörtelutrymning till iliakabifurkationen. Det finns ingen stark evidens för förbättrad sjukdomsfri överlevnad vid mer extensiv körtelutrymning till aortabifurkationen. Sådan extensiv kirurgi kan dock vara av diagnostiskt värde vid avancerat tumörstatus (T3b-T4a). I TNM-klassifikationen från 2009 klassificeras lymfkörtelmetastas på iliaca communis-nivå dessutom som N3-sjukdom. Emellertid finns det flera retrospektiva genomgångar som visar samma överlevnad för patienter med körtelspridning nedom iliakabifurkationen som ovan (1-3). Vid intraoperativt fynd av makroskopiska körtelmetastaser (N2-N3), kan patienter i frånvaro av annan tumörspridning bli föremål för radikal cystektomi och lymfkörtelutrymning i väntan på resultat från två pågående randomiserade studier (LEA respektive SWOG). Unilateral nervsparande cystektomi kan hos yngre män med önskemål om bevarad erektion (IIEF score > 21) utföras vid sidolokaliserad organbegränsad sjukdom (\leq T2).

Eventuell uretrectomi hos män utförs subtotalt. Fossa naviculare uretrae ingår således ej i preparatet.

Radikal cystektomi hos kvinnor innefattar samtidig uretrectomi om inte blåssubstitution planeras. Hystero-salpingektomi utförs, liksom exstirpation av två tredjedelar av kraniala främre vaginalväggen. Vid blåssubstitution delas uretra ett par mm nedom blåshalsen. I förhållande till blåstumörens lokalisation sparas kontralateralt ovarium hos menstruerande kvinnor.

Rekonstruktion av urinkanalen efter cystektomi/cysturetrectomi individualiseras till ureteroenterostomi, ortotopt blåssubstitut (i frånvaro av utbredd carcinoma in situ i blåsan samt tumörens engagemang av prostatiska uretra och blåshals hos man respektive kvinna) eller kontinent kutan urinavledning.

Referenser

1. Tarin TV, Power NE, Ehdaie B et al. Lymph Node-Positive Bladder Cancer Treated With Radical Cystectomy and Lymphadenectomy: Effect of the Level of Node Positivity. *Eur Urol.* 2012;61: 1025-30
2. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KM. Evaluation of different lymph node (LN) variables as prognostic markers in patients undergoing radical

- cystectomy and extended LN dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int* 2012;109: 388-93
3. Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. *J Urol*. 2007;178: 1218-23

BILAGA 9 CHECKLISTA INFÖR SYSTEMISK CYTOSTATIKABEHANDLING

- Performancestatus enligt WHO eller Karnofsky
- Infart (PICC-line eller Subkutan Venport (SVP))
- SVP rekommenderas vid palliativ behandling
- PICC-line rekommenderas vid adjuvant behandling
- Infarterna kan användas inläggningsdagen efter kontroll av läge
- EKG
- Ökad risk för hjärttoxicitet? (långvarig hypertoni eller hjärtsjukdom, tidigare strålbehandling mot hjärta, hög ålder, tidigare behandling med antracyklin).
- Tidigare behandling med antracyklin?
- Kontroll av njurfunktion (GFR mätt med iohexol- eller Cr-EDTA-clearance)
- Audiometri för alla patienter som planeras för cisplatinnehållande regimer

Ej lämpliga för cisplatin

- ECOG/WHO ≥ 2 , Karnofsky < 80
- GFR < 50
- samsjuklighet
- hjärtsvikt NYHA Class III-IV
- hörselnedsättning Grad ≥ 3
- perifer neuropati Grad ≥ 2

WHO performance status	
0	Fully active, able to carry out all predisease activities without restriction.
1	Restricted in strenuous activity but ambulatory and able to carry out light work or pursue sedentary occupation.
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any light work. Up and about more than 50 % of waking hours.
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50 % of waking hours.
4	Completely disabled. Unable to carry out any self-care and confined totally to bed or chair.
Karnofsky index	

100	Inga besvär
80	Kan med viss svårighet fungera normalt
60	Kräver hjälp tidvis med ADL (dagliga aktiviteter) men klarar sig huvudsakligen själv och behöver bara hjälp ibland
40	Ofta sjukhusvårdad, kräver assistans med ADL och behöver vård
20	Kräver sjukhusvård hela tiden

New York Heart Association (NYHA) klassifikation av hjärtsvikt

NYHA I	Inga symtom
NYHA II	Lätt hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet efter fysisk aktivitet vid mer än måttlig ansträngning (springa, gå i trappor)
NYHA III	Medelsvår hjärtsvikt med symtom redan vid lätt till måttlig ansträngning (påklädning, promenad)
NYHA IV	Svår hjärtsvikt med symtom på hjärtsvikt redan i vila

Gradering av Perifier neurotoxicitet (WHO 1979)

Grad 0	Ingen
Grad 1	Parestesier och/eller nedsatta senreflexer
Grad 2	Svåra parestesier och/eller lätt svaghet
Grad 3	Intolerabla parestesier och/eller uttalad svaghet
Grad 4	Förlamning

Ototoxicitet	
Grad 0	Normal hörsel
Grad 1	Hörseknedsättning enbart vid audiometri
Grad 2	Tinnitus eller hörseknedsättning som inte kräver hörapparat
Grad 3	Tinnitus eller hörseknedsättning med användande av hörapparat
Grad 4	Allvarlig ensidig eller bilateral hörselörlust (dövhet) som ej är korrigerbar

BILAGA 10 INTRAURETRAL CYTOSTATIKABEHANDLING

För behandling av högt differentierad uretratumör och intrauretrala kondylom har lokal applikation av olika cytostatika använts - Thiotepa, Epodyl och 5-fluorouracil (5-FU).

Av rapporterade preparat förefaller 5-FU vara dels det effektivaste medlet, dels det medel som leder till minst biverkningar. Efter blåstömning appliceras 5 procent 5-fluorouracilkräm (Licenspreparat: Efudix®, Roche 50 mg/ml i tub om 20 g) två gånger dagligen med hjälp av pip i uretra så att hela uretra fylls med krämen. Krämen behålls 60 minuter med hjälp av penisklämma. Det är viktigt att patienten får instruktioner om att undvika kontakt med huden. Skrotalkontakt förebyggs med suspensoar. Erfarenheten av intrauretral cytostatikabehandling hos kvinnor enligt ovan är begränsad. Behandlingens längd individualiseras men upprepas dagligen och endoskopisk kontroll bör ske efter cirka en veckas behandling (meatala kondylom har alltid försvunnit inom åtta dygn). Som regel följs behandlingen av cirka en veckas dysuri men bortsett från ovan nämnda meatusstenoser har behandlingen varit komplikationsfri.

Referenser

1. Clark P, Stein JP, Groshen SG et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol*, 2004;172: 1342-7
2. Basita CS, Atallah AN, Saconato, da Silva EMK. 5-FU for genital warts in non-compromised individuals. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4. John Wiley and Sons, Ltd; 2010

BILAGA 11 EN RÖKFRI OPERATION

Jämfört med icke-rökare har rökare en tre gånger förhöjd risk att drabbas av blåscancer, och detta medför att många patienter som aktualiseras för kirurgi för blåscancersjukdomen är rökare. Två randomiserade svenska studier har visat att rökstopp inför kirurgi halverar risken för komplikationer vid allmän kirurgi och ortopedisk kirurgi (1, 2), även när rökstoppet sker i omedelbar anslutning till kirurgin. Rökavvänjning före kirurgi kan därför jämföras med patientsäkerhetsarbete. Inför kirurgi är många patienter välmotiverade att sluta röka, och upp till en av tre patienter visade sig vara fortsatt rökfria ett år efter operationen (1), med de positiva konsekvenser det har för hälsan på sikt. Ju längre tid före en operation ett rökuppehåll görs, desto lägre risk för komplikationer i samband med operation. Effekten av riskreduktion ökar med 19 % för varje vecka som patienten håller upp med att röka preoperativt (3).

För att ha de bästa möjligheterna att uppnå rökstopp födras kvalificerad rådgivning, likaså förbättras möjligheterna med användande av nikotinläkemedel (4). Förutsättningarna för rökstopp kan finnas vid lokal rökavvänjningsmottagning. Läkemedelsbehandling kan ske med vareniklin (Champix) och bupropion (Zyban) samt nikotinersättningsmedel. Nikotinersättningsmedel har bäst chans att lyckas om plåster (långverkande) kombineras med något mer snabbverkande preparat som tuggummi, tablett eller spray (5).

Referenser

1. Lindström D, Sadr Azodi O, Wladis A, Tønnesen H, Linder S, Näsell H, Ponzer S, Adami J. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg.* 2008;248: 739-45
2. Näsell H, Adami J, Samnegård E, Tønnesen H, Ponzer S. Effect of smoking cessation intervention on results of acute fracture surgery: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92: 1335-42
3. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, et al. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2011;124:144-54.
4. Thomsen T, Villebro N, Möller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 7:CD002294
5. Larsson M. Läkare första länken i rökavvänjningskedjan. *Läkartidningen* 2012;11: 558-561

BILAGA 12 ANVISNINGAR FÖR CYTOLOGI OCH HISTOLOGI

Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Som fixativ rekommenderas buffrad formalin 10 procent (formaldehyd 4 procent) som kan beställas från Apoteksbolaget. Använd minst fem gånger preparatvikten.

- Biopsier - mapping: Ange antalet biopsier för varje fraktion och numrera enligt remissuppgifter.
- TUR-material: Fraktionera resektionsmaterialet i huvudprov och tumörbas för säkrare bedömning av invasion.
- Skicka in cystektomipreparat färskt eller formalinfyllt. Preparatet kan lämnas till patologavdelningen oppklippt med kateter i uretra, alternativt fylls blåsan via kateter med formalin. Använd då 20-60 ml-sprutor (buffrad formalin 10 procent)knyt om kateter och uretra och märk upp uretärer på valfritt sätt. Om detta förfarande inte är genomförbart, fixera blåsan oppklippt i framvägg och oppnålad på platta.

Anamnestisk remissinformation

Ange följande på remissen:

- Korrekt namn och personnummer, inklusive de fyra sista siffrorna. Stämplade uppgifter skall vara läsliga och rätt placerade på remissen.
- Adekvata och utförliga uppgifter om sjukdomshistoria och undersökningsfynd.
- Vad biopsi-/operationsmaterialet i sin helhet omfattar.
- Antalet burkar. Numrering eller annan märkning på preparatburk ska överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Gör ej märkningen på locket.)

Utskärningsanvisningar

1. Biopsier - mapping

Krav: Bädda varje fraktion i separata kassetter.

2. TUR-material (Hyvelspån från blåstumör)

Krav	Separata fraktioner ska undersökas var för sig. Allt material (upp till sex bäddningar) ska undersökas.
Rekommendation	Om mer material finns är det upp till diagnostikern att bedöma vad som ska bäddas.

Vid pT1-tumör **bör** allt material undersökas för att utesluta inväxt i detrusormuskulatur.

3. Blåsresektat (ej TUR)

Sällsynt material som hanteras beroende på frågeställning.

4. Cystektomipreparat

Preparatet mottages färskt eller formalinfyllt.

Fyll den ouppklippta, ofixerade blåsan via kateter med formalin. Använd 20–60 ml-sprutor. Då blåsan fyllts, knyt om uretra och kateter med snöre. Om detta förfarande inte är genomförbart, fixera blåsan uppklippt och uppnålad på platta. Lägg preparatet i formalin för fixering 2 dygn.

Inspektera utsidan, tuscha eventuellt resektionsytor, speciellt om det finns misstanke om tumörgenombrott. Om vidhängande prostata medföljer (cystoprostatektomipreparat) bör denna skivas enligt samma protokoll som prostatektomipreparat. Prostata bör undersökas på ett sätt som säkerställer att man hittar signifikant prostatacancer. Omfattningen av undersökningen får bestämmas lokalt. Om resurserna tillåter underlättas hanteringen av att man totalbäddar prostata redan från början. Alternativt kan riklig provtagning av skivorna göras (antingen utvalda storsnitt eller multipla standardsnitt från posteriora delarna). Apex ska sagittalsnittas på samma sätt som i prostatektomipreparat. Prostata färgmarkeras på sedvanligt sätt (se prostatadokumentet (<http://svfp.se/node/225>)).

Krav	Tumör ska undersökas med en bit/cm av tumörens största diameter, alternativt med storsnitt. Bitarna ska även omfatta djupaste tumörväxt samt perifer resektionsrand i anslutning till tumören.
	Båda uretärernas resektionsränder och uretras resektionsrand ska bäddas.
	Bitar ska bäddas från apex prostatae inklusive prostatiska uretra samt från åtminstone ytterligare två horisontalskivor av prostata.
	Separata lymfkörtelfraktioner ska undersökas var för sig. Samtliga lymfkörtlar ska bäddas i sin helhet.
	Vid makroskopisk misstanke om överväxt på uterus eller andra medföljande organ ska bitar tas för dokumentation av överväxt samt säkerställande av radikalitet.
Rekommendation	Det är ofta lämpligt att dessutom undersöka ett urval av vävnadsbitar från makroskopiskt tumörfri vävnad i urinblåsan samt från uretäröstierna.
	Medföljande prostata bör undersökas extensivt i flera horisontalskivor. Från uterus tas snitt inkluderande septum vesicouterinum.
	Perivesikal fettväv undersöks med avseende på lymfkörtelförekomst.

Analyser

1. Biopsier

Materialet snittas i 2–3 nivåer.

2. TUR-material

Antal snittnivåer är valfritt (1 eller flera).

3. Cystektomipreparat

Genom storsnittsförfarande underlättas bedömningen av främst infiltrationsdjup.

Användande av immunhistokemi

Riklinjer för användande av immunhistokemi vid diagnostik och gradering av uroteliala tumörer finns på följande länk till hemsidan för Svensk Förening för Patologi:

(http://svfp.se/files/docs/kvast/urologisk_patologi/Immunhistokemi%20i%20urinblåsa.pdf)

Information i remissens svarsdel

Vid tumör rapporteras histologisk typ, grad och stadium. Vissa morfologiska varianter av urotelial cancer anses ha sämre prognos, exempelvis mikropapillär urotelial cancer och cancer av s k nested type, och bör rapporteras.

1. Biopsier

Varje fraktion besvaras separat. Förekomst av CIS rapporteras. Vid tumörförekomst anges tumörgrad enligt WHO 1999 och 2004 och i sammanfattande diagnosen dessutom patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2009.

2. TUR-material

Varje fraktion besvaras separat med, vid tumörförekomst, angivande av tumörgrad enligt WHO 1999 och 2004 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2009. Svaret ska innehålla uppgift om förekomst av detrusormuskulatur. Iakttagen lymfovaskulär invasion ska rapporteras; tveksamma fall bör verifieras med immunhistokemi. Förekomst av CIS rapporteras.

3. Cystektomipreparat

Tumörstorlek och lokalisation(er) anges med tumörgrad enligt WHO 1999 och 2004 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2009. Radikalitetsbedömning görs alltid. Varje lymfkörtelfraktion besvaras separat. Iakttagen lymfovaskulär invasion ska rapporteras; tveksamma fall bör verifieras med immunhistokemi.

Gradering

Enligt internationella rekommendationer graderas urotelial cancer enligt WHO 2004 (ISUP 1998): PUNLMP, låggradig och höggradig cancer. För att möjliggöra historiska jämförelser och tillgodose det kliniska behovet att följa nu gällande vårdprogram bör man dessutom dela upp höggradig urotelial cancer enligt WHO 2004 i grad 2 och 3 enligt WHO 1999. Således kan följande kategorier användas: PUNLMP, låggradig cancer (grad 1 WHO 99), höggradig cancer (grad 2 eller grad 3 WHO 99).

Tumörstadium

TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 2009	
pT0	Ingen tumör
pTa	Papillär tumör utan invasiv växt
pTis	Cancer in situ
pT1	Tumörinfiltration i subepitelial bindväv
pT2	Tumörinfiltration i detrusormuskulatur
pT2a	Inre halvan
pT2b	Yttre halvan
pT3	Tumörväxt genom muskelväggen
pT3a	Mikroskopisk tumörväxt genom muskelväggen
pT3b	Makroskopisk tumörväxt genom muskelväggen
pT4a	Tumör invaderar prostatastromat, vesicula seminalis uterus, vagina
pT4b	Tumörövertväxt på bäckenvägg, bukvägg
N0	Ingen lymfkörtelmetastas
N1	Metastas i en körtel i bäckenet
N2	Metastas i multipla körtlar i bäckenet
N3	Metastas i körtlar längs iliaca communis

Kvalitetsindikatorer

1. Fördelning Papillom/PUNLMP/Grad 1/Grad 2/Grad 3 på biopsi- och TURB-material.
2. T1-tumörer i biopsi- och TURB-material där förekomst eller frånvaro av detrusor anges i svaret.
3. Andel PAD-utlåtande med cancerdiagnos och angivande av stadium och grad.

Övrigt

Adresslista till deltagare i KVASt-gruppen för urologi

Viktoria Gaspar, Viktoria.Gaspar@skane.se

Gunilla Chebil, Gunilla.Chebil@unilabs.com

Martin Johansson, martin.johansson@med.lu.se

Christina Kåbjörn Gustafsson, christina.kabjorn@vgregion.se

Janos Vasko, Janos.Vasko@vll.se

Luiza Dorofte, Luiza.Dorofte@orebroll.se

Referenser

Provhantering

1. Associations of Directors of anatomic and surgical pathology: Recommendations for the reporting of urinary bladder specimens containing bladder neoplasms. Human Pathology 1996;27: 751-753

Gradering och stadieindelning

1. Mostofi, F K, Davis, C J, Sesterhenn I A: Histological typing of urinary bladder tumors. WHO International histological classification of tumors 1999
2. Eble, J N, Sauter, G, Epstein, J I, Sesterhenn, I A. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press 2004
3. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK and the Bladder Consensus Conference Committee. The WHO/ISUP Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. Am J Surg Pathol 1998;22: 1435-1448
4. Cancer Staging Handbook, AJCC, 7th edition, Springer 2009

Handböcker

1. Foster CS, Ross JS, Pathology of the Urinary Bladder, (Major Problems in Pathology), Saunders 2004
2. Epstein JI, Reuter VE, Amin MB. Bladder Biopsy Interpretation, 2nd edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2010
3. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM, Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures, AFIP Third series Fascicle 11, 1994
4. Murphy WM, Grignon DJ, Perman EJ, Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures 2004 (AFIP Atlas of Tumor Pathology 4th Series), 2004
5. Santa Crus DJ, Pathology of the Urinary Bladder and Urethra: An Update. Seminars in Diagnostic Pathology Vol 14, No2 1997

Internetadresser

<http://www.path.jhu.edu/bladder>

<http://blcwebcafe.org/default.asp>

<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>

BILAGA 13 EORTC-TABELLER FÖR BERÄKNANDE AV RISK FÖR ÅTERFALL RESPEKTIVE RISK FÖR PROGRESSION TILL MUSKELINVASION FÖR ICKE- MUSKELINVASIVA TUMÖRER

En kalkylator finns för nedladdning på
<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/default.htm>

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2–7	3	3
≥8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concurrent CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0–17	0–23

CIS = carcinoma in situ; WHO = World Health Organization

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year		Probability of recurrence at 5 years		Recurrence risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	15	(10–19)	31	(24–37)	Low risk
1–4	24	(21–26)	46	(42–49)	Intermediate risk
5–9	38	(35–41)	62	(58–65)	
10–17	61	(55–67)	78	(73–84)	High risk

Progression score	Probability of progression at 1 year		Probability of progression at 5 years		Progression risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	0,2	(0–0,7)	0,8	(0–1,7)	Low risk
2–6	1	(0,4–1,6)	6	(5–8)	Intermediate risk
7–13	5	(4–7)	17	(14–20)	High risk
14–23	17	(10–24)	45	(35–55)	

BILAGA 14 ANTIBIOTIKAPROFYLAX VID TURB

SBU-rapporten 2010 (1) visade att det saknas evidens för antibiotikaproylax vid de av de flesta urologiska ingreppen inklusive TURB, men det betyder inte att det inte är av värde.

Utdrag ur SBU:s rapport om TURB

"Kontrollcystoskopi utförs regelbundet på patienter med blåscancer och mindre tumörer koaguleras direkt. Dessa mindre ingrepp kan i stort sett jämföras med cystoskopi, medan större nekrotiska tumörer sannolikt medför betydligt större risk för bakteriell kolonisering och infektionskomplikationer. Det är anmärkningsvärt att det endast finns ett fåtal, äldre studier av medelhög till låg kvalitet på detta vanligt förekommande ingrepp. Studier betraktar också endast enkla, mindre tumörer. Data från dessa rapporter ger dock ingen evidens för antibiotikaproylax vid TURB eller koagulation av mindre tumörer, men är inte representativa för blåscancer i ett bredare perspektiv."

EAU:s riktlinjer

EAU-riktlinjerna version 2012 (2) ger en indikation på hur de olika ingreppen kan klassas ur ett kontaminationsperspektiv (contamination load eller level). Tabellen nedan speglar den utarbetade inriktningen på hur antibiotikaproylax kan ges vid olika typer av ingrepp för blåscancer. Rekommendationerna är de samma som ingår i Skånes Universitetssjukhus SUS PM för antibiotikaproylax, och de är godkända av STRAMA:s representant.

Urinodling

Det är rekommenderat att ta en urinodling 1-2 veckor före ingreppet. Förekomst av bakteriuri i urinen mångfaldigar risken för en infektiös komplikation såsom febril UVI och tom sepsis. Det är således viktigt att operatören före ingreppet förvisat sig om vilken kontamineringsgrupp patienten förväntas tillhöra liksom om patientens egna riskfaktorer.

Vanliga riskfaktorer

De vanligaste riskfaktorerna är bl.a. (för utförlig lista se EAU:s riktlinjer)

- förekomst av bakteriuri
- KAD-behandling
- tidigare episoder av febrila UVI efter instrumentering
- okontrollerad diabetes mellitus
- nedsatt immunförsvar
- pågående kortisonbehandling.

Det är viktigt att en patient med känd bakteriuri eller UVI är behandlad 3-5 dagar före åtgärd.

Antibiotikaval

- Trimetoprim - Sulfametoxazol (Bactrim/Eusaprim) i doseringen 160 mg/800 mg som singel peroral dos.
- Vid sulfa- eller TMP-allergi rekommenderas Cefadroxil 500 mg som singel peroral dos eller cefotaxim 1 g vid parenteral administration (cystektomi).
- Vid cystektomi med urindeviation rekommenderas TMP-SMZ (800/160 mg) parenteralt i kombination med metronidazol 1,5 g i v.
- Undvik kinoloner såsom ciprofloxacin för profylax!

Förslag till ABP baserat på EAU:s riktlinjer version 2012

Typ av ingrepp	Kontamineringsgrad enligt EAU:s riktlinjer	Typ av profylax	Anmärkning
Cystoskopi	Ren	Ingen	Vid känd tidigare infektion efter instrumentering erbjuds singel-dos
Cystoskopi med px och/eller el-koagulation	Ren	Ingen	Som cystoskopi
TURB (singel Ta, G1–2)	Ren–kontaminerad	Ingen eller Singel-dos	Vid liten singeltumör hos oinfekterad patient = ingen
TURB (multifokal Ta, T1, mindre T2–3)	Ren–kontaminerad	Singel-dos	Som ovan
TURB (stor nekrotisk)	Kontaminerad	Singel-dos	Överväg förlängning som vid terapi (positiv odling)
TURB (akut, pågående blödning)	Kontaminerad–infekterad	Terapi-dosering	
Cystektomi med urindeviation	Ren–kontaminerad (Konduktor med minimalt spill)	Singel-dos enligt PM	Längden avvägs av den kliniska utvecklingen och ansvarig operatör
Cystektomi med urindeviation	Kontaminerad (konduktor med spill eller tjocktarm eller blåssubstitut)	Singel-dos enligt PM	Terapeutisk dosering i 1–3 dygn vid tidigare avlastning för hydronefros/nefrostomi

Referenser

1. SBU rapport "Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp" 2010.
www.sbu.se
2. EAU Guidelines "Urological infections" uppdatering 2012.
www.uroweb.org
3. PM Antibiotika profylax vid urologisk kirurgi. Urologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus SUS. Uppdaterat 2012 i samarbete med STRAMA Skåne.

BILAGA 15 NBI (NARROW BAND IMAGING)

Vid NBI ökar kontrasten mellan normal och hypervaskulariserad vävnad genom att ljuset filtreras i två våglängder (415 och 540 nm) vilka absorberas av hemoglobin och därmed underlättar upptäckten av tumör i urinblåsan. Fördelarna med NBI är att metoden är lätt att använda och inte kräver någon föregående instillation i blåsan som vid fotodynamisk diagnostik (PDD), och metoden finns inbyggd i cystoskopiutrustningen. Precis som vid PDD, finns en bristande specificitet vid tekniken vid inflammatoriska lesioner i blåsan.

Det finns visst vetenskapligt stöd för att NBI förbättrar detektionen av icke muskelinvasiv cancer, inkluderande Cis, vilket tycks ge minskad recidivfrekvens, men dessa studier är ej randomiserade och ofta retrospektiva (1-3). En randomiserad prospektiv studie finns publicerad avseende NBI och reresektion, där ökad recidivfri överlevnad påvisades med NBI vid reresektion jämfört med standard TURB (4).

Studierna skiljer sig åt i upplägg och har överlag få patienter. Hittills finns inga långtidsdata avseende recidivfrekvens, även om korttidsuppföljningen visar fördel för användande av NBI vilket belysts i två översiktsartiklar (5-6). Tekniken verkar lovande och en större randomiserad studie pågår nu med intentionen att inkludera minst 500 patienter (7).

Rekommendationer

Det vetenskapliga underlaget för användande av NBI vid diagnostik och i samband med TURB är hittills begränsat (⊕⊕).

Referenser

1. Herr HW, Donat SM. Reduced bladder tumour recurrence rate associated with narrow-band imaging surveillance cystoscopy. *BJU Int* 2010;107: 396-98
2. Cauberg EC, Mamoulakis C, de la Rosette J et al. Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate. *World J Urol* 2011;29: 503-09
3. Geavlete B, Multesco R, Stănescu F et al. NBI cystoscopy in routine urological practice- from better vision to improve therapeutic management. *J Med Life* 2014;7: 282-86
4. Herr HW. Randomized trial of narrow-band versus white-light cystoscopy for restaging (second-look) transurethral resection of bladder tumors. *Eur Urol* 2014 [Epub ahead of print]
5. Bach T, Munschter R, Herrmann TR et al. Technical solutions to improve the management of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma: summary of a European Association of Urology Section for Uro-Technology (ESUT) and Section for Uro-Oncology (ESOU) expert meeting and current and future perspectives. *BJU Int* 2015;115: 14-23
6. Liu JJ, Droller MJ, Liao JC. New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives. *J Urol* 2012;188: 361-68

7. Naito S, van Rees Vellinga S, de la Rosette J. Global randomized narrow band imaging versus white light study in nonmuscle invasive bladder cancer: accession to the first milestone- enrollment of 600 patients. *J Endourol* 2013;27: 1-3

BILAGA 16 INTRAVESIKAL TERMOKEMOTERAPI OCH EMDA (ELECTROMOTIVE DRUG ADMINISTRATION)

Flera metoder har föreslagits öka effektiviteten vid intravesikal behandling, där EMDA (electromotive drug administration) och termokemoterapi är de mest studerade. EMDA är undersökt i två randomiserade studier (1,2) där man jämfört med sedvanlig intravesikal behandling påvisat förlängd recidivfri överlevnad och minskad recidivfrekvens, främst hos patienter med högrisksjukdom. Studierna skiljer sig dock avseende upplägg och antalet inkluderade patienter var lågt, varför metoden fortfarande får anses som experimentell.

Termokemoterapi är mer studerat än EMDA, men även här skiljer sig studierna åt gällande inklusionskriterier, antal behandlingar och uppföljningstid (3-6). Endast en randomiserad studie med långtidsuppföljning är publicerad, men även här är antalet patienter få (3). Studierna tycks antyda en viss minskning av recidivfrekvensen, vilket man även konkluderat i en systematisk översikt (6), men långtidsdata saknas avseende progression och överlevnad. Kostnadseffektiviteten är inte heller redovisad. En nyligen publicerad prospektiv studie skiljer sig markant jämfört med tidigare studier avseende främst vad gäller recidivfrekvens och biverkningsprofil, men även här var antalet patienter få (7).

Rekommendationer

Det vetenskapliga underlaget för EMDA och intravesikal termokemoterapi är begränsat (⊕⊕).

Referenser

1. Di Stasi SM, Giannantoni A, Capelli G, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high risk superficial bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7: 43-51
2. Di Stasi, Valenti M, Liberati E, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12: 871-79
3. Colombo R, Salonia A, Leib Z. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int* 2011;107: 912-18
4. Halamchi S, Moskowitz B, Meffezzini M et al. Intravesical mitomycin C combined with hyperthermia for patients with T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 2011;29: 259-64
5. Witjes JA, Hendricksen K, Gofrit O et al. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo® working party. *World J Urol* 2009;27: 319-24
6. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the

management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60: 81-93

7. Kiss B, Schneider S, Thalmann GN. Is thermochemotherapy with the Synergo system a viable treatment option in patients with recurrent non-muscle-invasive bladder cancer? *Int J Urol*. 2014; [Epub ahead of print]



Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2015-08-25.