REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram och SVF för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör

Den nationella vårdprogramgruppen för urotelial cancer har reviderat det nationella vårdprogrammet, vilket även får konsekvenser för det standardiserade vårdförloppet. RCC är medvetna om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet. Synpunkter på icke reviderade delar av SVF kommer att sparas till kommande uppdatering.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 2021-11-15**

Skicka svaret till RCC Syd: rccsyd@skane.se

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Fredrik Liedberg

Ordförande, vårdprogramgruppen för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – Revision av nationellt vårdprogram för urotelial cancer

Datum: 2021-08-20

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Incidens blåscancer 2018 3200

Prevalens samtlig urotelial cancer (njurbäckencancer/uretärcancer/blåscancer/uretracancer) 25850 per 2016-12-31

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

N/A

Huvudsakliga förändringar

FDG-PET-CT före TURB vid misstanke om muskelinvasiv tumör.

Adjuvant cytostatika efter kirurgi för avancerad urotelial cancer i övre urinvägarna.

Underhållsbehandling med avelumab efter platina-baserad behandling för metastatisk urotelial cancer

Adjuvant nivolumab efter neoadjuvant kemoterapi och cystektomi vid ofördelaktigt PAD kan i frånvaro av data för overall survival inte ännu rekommenderas, men mot bakgrund av effektstorlek i subgrupper och väntade overall survival data kommer denna indikation mycket snart att tillkomma (månader) även om en klar rekommendation ej kan ges f n i denna vårdprogramuppdatering.

Pågående EMA-bedömning av enfortumab-vedotin (EV) som första preparat i tredje linjen för metastatisk urotelial cancer beräknas också klar under 2021, dock utan att någon behandlingsrekommendation ännu kan ges i innevarande vårdprogramuppdatering.

Förändringar av verksamhet och organisation

Jämfört med tidigare nationellt vårdprogram från 2019 har det tillkommit rekommendationer för adjuvant systemisk postoperativ cytostatikabehandling efter nefrouretärektomi för avancerad urotelial cancer i övre urinvägarna, vilket medför stärkt indikation för lymfkörtelutrymning i samband med kirurgi för patienter med misstanke om avancerad sjukdom med kliniskt tumörstadium T2 eller högre. Detta medför ett visst ökat resursbehov för kirurgisk lymfkörtelutrymning, men f f en volymsökning avseende postoperativ onkologisk behandling.

Nya behandlingsrekommendationer har tillkommit för metastatisk urotelial cancer såsom underhållsbehandling med avelumab efter platina-baserad kemoterapi utan progress. Detta innebär ökat behov av onkologisk behandling.

För patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer har en ny riskstratifiering baserad på EAUs prognostiska modell från 2021 införlivats i vårdprogrammet liksom en strukturerad algoritm för behandling vid recidiv av icke-muskelinvasiv blåscancer efter BCG-behandling. Detta påverkar inte verksamhetens organisation.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Kvalitetsindikatorn detrusor i resektatet vid TURB har också införlivats i denna version av vårdprogrammet, där målvärdet för andelen patienter med detrusor i resektatet vid TURB är 100 %. Detta ökar möjligheterna att identifiera suboptimal kirurgisk TURB-kvalitet, som idag återspeglar stora skillnader mellan sjukhus i andelen med lokalt recidiverande icke muskelinvasiv blåscancer med låg och intermediär risk (se onlineutdata uppdaterade 2021-04-16 på https://statistik.incanet.se/Urinblasecancer/) Rekommendationen om FDG-PET-CT före TURB vid misstanke om muskelinvasiv tumör kommer att innebära ca 500 undersökningar per år, där redan i dag en andel av patienterna undersöks med modaliteten.
Centralisering och decentralisering Ingen skillnad till följd av vårdprogramuppdateringen
Ökade kostnader - ökat antal onkologbesök med hänsyn till ökad evidens adjuvant behandling av urotelial cancer - ökad användning av systemiska läkemedel på indikationen adjuvant behandling av urotelial cancer och underhållsbehandling (platinakombination respektive avelumab) - andra aktiviteter som kan medföra ekonomiska konsekvenser utgörs av populationsförändringar och demografiska förändringar, vilka dock ligger utanför vårdprogrammets behandlingsrekommendationer men innebär ökat antal patienter (se incidenskurvan i vårdprogrammet)
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder - antal undersökningar: patienter med PUNLMP-tumörer rekommenderas kortare uppföljning jämfört med tidigare (3 istället för 5 år postoperativt) - ökad detektion av fjärrspridd sjukdom med FDG-DT innebär att dessa patienter kan besparas icke värdeskapande kurativ behandling
Etiska aspekter Urotelial cancer är en underbehandlad sjukdom med oförändrad dödlighet sedan decennier i Sverige som drabbar äldre individer med lägre socioekonomi än genomsnittet.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör

Nationellt vårdprogram

2021-09-15 Remissversion

REMISSVERSION

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1

Inledning 7
1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 7
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version 7
1.3 Standardiserat vårdförlopp 8
1.4 Lagstöd 8
1.5 Evidensgradering 9
Referenser 9
1.6 Förkortningar 10

Kapitel 2

Mål med vårdprogrammet 11

Kapitel 3

Bakgrund och orsaker 12
3.1 Epidemiologi 12
3.1.1 Blåscancer 12
3.1.2 Njurbäcken- och uretärcancer 12
Referenser 13
3.1.3 Uretracancer 14
3.2 Etiologi 15
Referenser 16

Kapitel 4

Primär prevention 17
Referenser 17

Kapitel 5

Ärftlighet 18

Kapitel 6

Urotelial cancer vid Lynchs syndrom 19
6.1 Bakgrund 19
6.2 Kontrollprogram för urotelial cancer vid Lynchs syndrom 20
6.3 Uppföljning och behandling av urotelial cancer hos individer med Lynchs syndrom 20
Referenser 21

Kapitel 7

Symtom 23
7.1 Vanliga symtom 23
7.2 Förekomst av makrohematuri 23
7.3 Diagnostisk fördröjning 24
Referenser 25

Kapitel 8

Diagnostik 27
8.1 DT-urografi 28
8.2 Cystoskopi 29
8.3 Cytologi 29
8.4 Kompletterande diagnostik - urinmarkörer 29
8.5 Stadieindelning 29
8.5.1 TURB 29
8.5.2 MR 30
8.5.3 PET-DT 30
8.6 Särskilda tekniker 31
8.6.1 Fluorescensdiagnostik och Narrow Band Imaging 31
Referenser 32
8.7 Utredning av njurbäcken- och uretär cancer 34

REMISSVERSION

Referenser ... 35
8.8 Utredning av urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata ... 36
Referenser ... 36
Kapitel 9
Kategorisering av tumören ... 38
9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen ... 38
9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 38
9.2.1 Cytologi ... 38
9.2.2 Patologi ... 38
9.3 Anamnestisk remissinformation ... 39
9.3.1 Cytologi ... 39
9.3.2 Patologi ... 39
9.4 Klassificering av tumören – TNM ... 39
9.4.1 Molekylära subtyper vid blåscancer ... 43
9.4.2 Panelsekvensering ... 44
Referenser ... 44
Kapitel 10
Multidisciplinär konferens ... 46
Referenser ... 47
Kapitel 11
Primär behandling ... 48
11.1 Blåscancer ... 48
11.1.1 Icke-muskelinvasiv blåscancer ... 48
Referenser ... 54
11.1.2 Muskelinvasiv blåscancer (T2–T4b) ... 57
Referenser ... 59
Referenser ... 62
11.1.3 Behandling muskelinvasiv blåscancer ... 64
11.1.4 Urinavledning ... 65
Referenser ... 65
11.1.5 Robotassisterad radikal cystektomi (RARC) ... 66
Referenser ... 66
11.1.6 Kurativ extern strålbehandling och radiokemoterapi ... 68
Referenser ... 69
11.1.7 Adjuvant systemisk behandling ... 70
Referenser ... 71
11.1.8 Komplikationsregistrering efter cystektomi ... 72
Referenser ... 72
11.2 Njurbäcken- och uretärcancer ... 74
Referenser ... 75
11.3 Uretracancer ... 78
11.3.1 Uretracancer hos män ... 78
11.3.2 Uretracancer hos kvinnor ... 79
11.3.3 Övrig behandling ... 79
Referenser ... 79
11.4 Urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata ... 80
Referenser ... 81
Kapitel 12
Behandling vid metastatisk sjukdom ... 82
12.1 Systemisk behandling ... 82
12.1.1 Bedömning av tolerans för platinum ... 83
12.1.2 Behandling i första linjen ... 84
12.1.3 Behandling i andra linjen ... 85
12.1.4 Systemisk immunterapi för patienter med Lynchs syndrom ... 86
12.1.5 Prediktiva biomarkörer för immunterapi med checkpoint-inhibitorer ... 87
12.1.6 Immunrelaterade biverkningar av MAb-medierad immunterapi med checkpoint-inhibitorer 87
12.2 Möjliga systemiska behandlingar i framtiden ... 87
Referenser ... 88
12.3 Läkemedelsbehandling av skelettmetastaser ... 91

REMISSVERSION

Referenser ... 92
12.4 Strålbehandling vid metastaserad sjukdom ... 92
Referenser ... 93
Kapitel 13
Palliativ vård och insatser ... 94
13.1 Planering av det palliativa skedet ... 94
13.2 Palliativ behandling av behandlingsrefraktär hematuri ... 94
Referenser ... 94
Kapitel 14
Omvårdnad och rehabilitering ... 95
14.1 Centrala aktörer ... 95
14.1.1 Kontaktsjuksköterska ... 95
14.1.2 Stomiterapeut och uroterapeut ... 96
14.1.3 Dietist ... 96
14.1.4 Arbetsterapeut och sjukgymnast/fysioterapeut ... 96
14.1.5 Kurator ... 96
14.1.6 Sexolog ... 96
14.2 Min vårdplan ... 96
14.3 Aktiva överlämningar ... 97
14.4 Krisreaktioner ... 97
14.5 Information ... 97
14.6 Patientförening ... 97
14.7 Löpande cancerrehabilitering ... 97
14.7.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 98
14.7.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 98
14.8 Omvårdnad vid cystoskopiundersökning, TURB och intravesikal instillation ... 99
14.8.1 Elimination ... 99
14.8.2 Smärta ... 99
14.8.3 Sexualitet ... 99
14.8.4 Psykosocialt stöd ... 99
14.8.5 Instillationsbehandling utförd av sjuksköterska ... 100
14.9 Omvårdnad vid cystektomi ... 100
14.9.1 Operationsförberedelser (”prehabilitering”) inför cystektomi ... 100
14.9.2 Omvårdnad vid urinavledning inför cystektomi ... 101
14.9.3 Omvårdnad och rehabilitering efter cystektomi ... 102
14.9.4 Sexualitet efter cystektomi ... 102
Referenser ... 102
14.10 Rehabilitering vid symtom efter muskelinvasiv blåscancerbehandling ... 104
14.10.1 Mag-tarmbesvär ... 104
14.10.2 Sexuell återhämtning ... 104
14.10.3 Lymfläckage och lymfödem ... 105
14.10.4 Neuropatibiverkningar efter neoadjuvant kemoterapi ... 105
Referenser ... 106
Kapitel 15
Uppföljning ... 107
15.1 Mål med uppföljningen ... 107
15.2 Behovsbedömning för rehabilitering ... 107
15.3 Självrapportering av symtom ... 108
15.4 Uppföljningsintervall – blåscancer ... 108
15.4.1 Patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer ... 108
15.4.2 Efter cystektomi ... 109
15.4.3 Efter kurativt syftande strålbehandling ... 110
15.5 Uppföljningsintervall – njurbäcken- och uretärcancer ... 111
15.5.1 Efter nefrouretärektomi för tumör med låg risk för recidiv och metastasering (unifokal och < 2 cm och Ta och G1(G2)/LG) ... 111
15.5.2 Efter konservativ endoskopisk behandling med eller utan adjuvant instillationsbehandling av urotelial tumör i övre urinvägarna ... 112
15.5.3 Patienter med carcinoma in situ i övre urinvägarna efter BCG-behandling ... 112
15.5.4 Patienter med cancer i uretra ... 112
15.6 Ansvar ... 112
15.6.1 Cystoskopi utförd av sjuksköterska ... 113

REMISSVERSION

15.7 Avslut av uppföljning ... 113
15.8 Bakgrund och evidensläge ... 113
15.8.1 Förslag till uppföljningsprotokoll ... 113
15.8.2 Tumöråterfall i kvarvarande urotel efter radikal cystektomi ... 113
15.8.3 Komplikationer relaterade till urinavledning ... 114
Referenser ... 114
Kapitel 16
Underlag för nivåstrukturering ... 116
Referenser ... 117
Kapitel 17
Kvalitetsregister ... 119
17.1 Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer ... 119
17.1.1 Primär anmälan ... 119
17.1.2 Uppföljning ... 119
17.1.3 Cystektomikomplikationsregistrering ... 119
17.1.4 Registrering av onkologisk behandling ... 119
17.1.5 Registrering av tumörer i njurbäcken, uretär och uretra ... 119
17.2 Cancerregistret ... 120
Kapitel 18
Kvalitetsindikatorer och målnivåer ... 121
Kapitel 19
Relevanta länkar ... 122
Kapitel 20
Vårdprogramgruppen ... 123
20.1 Vårdprogramgruppens sammansättning ... 123
20.2 Vårdprogramgruppens medlemmar ... 123
20.3 Adjungerade författare ... 124
20.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen ... 125
20.5 Jäv och andra bindningar ... 125
20.6 Vårdprogrammets förankring ... 125
BILAGA 1
Checklista inför cystektomi ... 126
BILAGA 2
Sexuell rehabilitering efter cystektomi ... 128
BILAGA 3
Transuretral resektion av blåstumör (TURB) ... 130
BILAGA 4
Endoskopisk behandling av tumöråterfall i lokalbedövning på mottagningen ... 135
BILAGA 5
Intravesikal behandling med BCG ... 137
BILAGA 6
Intravesikal behandling med mitomycin ... 142
BILAGA 7
Adjuvant instillation av epirubicin eller mitomycin i endos efter transuretral resektion ... 145
BILAGA 8
Radikal cystektomi ... 147
BILAGA 9
Patienter ej lämpliga för cisplatin ... 149
BILAGA 10
Intrauretral cytostatikabehandling ... 151
BILAGA 11

REMISSVERSION

En rök- och alkoholfri operation 152
BILAGA 12

Anvisningar för cytologi och histologi 155
BILAGA 13

Prognostisk modell för beräknande av progressionsrisk för muskelinvasion för icke-muskelinvasiva tumörer (EAU 2021) 172
BILAGA 14

Antibiotikaprofylax 174
BILAGA 15

Intravesikal termokemoterapi och EMDA (electromotive drug administration) 177
BILAGA 16

Instillationsbehandling i övre urinvägarna 179
Bilaga 17

DT-urografi vid hematuriutredning 184
Bilaga 18

Fyrfas-CT urinvägar och torax (för uppföljning) 185
Bilaga 19

Handläggning av radiologiskt påvisad urachusrest utan overt malignt utseende med eller utan symptom 186

REMISSVERSION

KAPITEL 1

Inledning

1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Detta vårdprogram innehåller rekommendationer för utredning och behandling av urotelial cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Syd.

Tidigare versioner:

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 RCC i samverkan.
2018-07-06	Version 2.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2019-04-10	Version 3.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2019-05-02	Version 3.1. Referenslista inlagd i kap 10

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

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 som utformas i samråd med patienten.

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Jämfört med tidigare nationellt vårdprogram från 2019 har det tillkommit rekommendationer för adjuvant systemisk postoperativ cytostatikabehandling efter nefrouretärektomi för avancerad urotelial cancer i övre urinvägarna, vilket medför stärkt indikation för lymfkörtelutrymning i samband med kirurgi för patienter med misstanke om avancerad sjukdom med kliniskt tumöstadium T2 eller högre. Nya behandlingsrekommendationer har tillkommit för metastatisk

REMISSVERSION

urotelial cancer med underhållsbehandling med avelumab efter platina-baserad kemoterapi utan progress.

För patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer har en ny riskstratifiering baserad på EAUs prognostiska modell från 2021 införlivats i vårdprogrammet liksom en strukturerad algoritm för behandling vid recidiv av icke-muskelinvasiv blåscancer efter BCG-behandling. Vidare har två nya bilagor adderats, dels avseende instillationsbehandling för urotelial tumör i övre urinvägarna (bilaga 16) och dels för handläggning av radiologisk urachusrest utan overt malignitetsmisstanke (bilaga 19).

Kvalitetsindikatorn detrusor i resektatet vid TURB har också införlivats i denna version av vårdprogrammet, där målvärdet för andelen patienter med detrusor i resektatet vid TURB är 100 %.

Den multidisciplinära terapikonferensen har fortsatt stor betydelse för att optimera patientens behandlingsrekommendation. Liksom i tidigare vårdprogramversion är behandlingsrekommendationerna där så är möjligt evidensgraderade enligt GRADE-systemet.

1.3 Standardiserat vårdförlopp

För cancer i urinblåsan och övre urinvägarna finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2015.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken.

1.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

REMISSVERSION

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

1.5 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). 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 såsom studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t.ex. dos–responssamband.
Läs mer om systemet i SBU:s metodbok: www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/

Referenser

1. Grading quality of evidence and strength of recommendations GRADE Working Group BMJ 2004;328: 1490-1499

REMISSVERSION

1.6 Förkortningar

Tis	Carcinoma in situ
ED	Erektil dysfunktion
ECOG performance status	Eastern cooperative oncology group performance status
EMDA	Electromotive drug administration
ERAS	Early recovery after surgery
FISH	Fluorescens in situ hybridisering
FSFI	Female sexual functional index
GC	Gemcitabine, cisplatin
GMS	Genomic Medicine Sweden
GSTM1	Glutathione s-transferase M1
HD-MVAC	Methotrexate, vinblastine, doxorubicin och cisplatin
HIPEC	Hyperterm intraperitoneal kemoterapi
IIEF	International index of erectile function
KVAST	Kvalitets- och standardiseringskommitteen (Svensk Förening för Patologi)
MAbs	Monoklonala antikroppar
MDK	Multidisciplinär konferens
MMR	Mismatch reparation
MSI	Mikrosatellitinstabilitet
NAT2	N-acetyltransferase 2
NBI	Narrow band imaging
NOGA	Onkogenetiska kvalitetsregistret
PDD	Fotodynamisk diagnostik
PDE-5-hämmare	Fosfodiesteras 5-hämmare
PUNLMP	Papillär urotelial neoplasm av låg malignitetspotential
RARC	Robotassisterad radikal cystektomi
RIK	Ren intermittent kateterisering
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SVF	Standardiserat vårdförlopp
TMB	Tumörmutationsbörda
TURB	Transuretral resektion av blåstumör

REMISSVERSION

KAPITEL 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 att skapa förutsättningar för mät- och faktabaserat förbättringsarbete (se kapitel 18 Kvalitetsregister). Det blir möjligt genom samarbetet mellan Regionalt cancercentrum Syd, Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer och den aktuella vårdprogramgruppen. Nationella urinblåscancerregistret utgör basen för registrering och kontinuerlig utvärdering och uppföljning med målet att identifiera möjliga förbättringar i vården för den aktuella patientgruppen. Arbetet sammanfaller också med att vården i dag ofta betraktas ur ett processperspektiv.

REMISSVERSION

KAPITEL 3

Bakgrund och orsaker

3.1 Epidemiologi

3.1.1 Blåscancer

Urotelial cancer kan manifestera sig i hela urinvägarna från njurbäcken till uretra, men urinblåsecancer är den helt dominerande uroteliala tumören. Incidensen av urinblåsecancer varierar mellan olika länder och världsdelar. I Sverige har vi en incidens på cirka 3200 fall per år och varje år dör 700 individer till följd av urinblåsecancersjukdomen (2018) (1). Samtidigt är prevalensen, dvs. antalet individer som lever med diagnosen urotelial cancer (urinblåsecancer och övrig urotelial cancer) i Sverige, 25 850 per den 31 december 2016 (2). Under senare år har incidensen urinblåscancer varit i ökande (figur 1), och i Cancerfondsrapporten 2018 är cancer i urinblåsa och urinvägar den fjärde vanligaste cancerformen hos män i Sverige. Könsfördelningen mellan män och kvinnor är ungefär 3:1. Medianlåldern vid insjuknande i Sverige är 75 år, även om blåscancer också förekommer i yngre åldrar (3). Dödligheten har varit oförändrad trots tecken på att överlevnaden förbättrats, se figur 2.

Urinblåsecancer är till övervägande delen av urotelialt ursprung. Skivepitelcancer, adenokarcinom och andra vävnadsursprung förekommer också, men utgör endast ett par procent av alla tumörer i blåsan. Vid diagnos är 80 procent icke-muskelinvasiva cancrar (stadium Ta, T1 eller Tis – carcinoma in situ) och 20 procent muskelinvasiva tumörer (stadium T2–T4).

Incidensen för njurbäckencancer och uretärcancer är i Sverige cirka 180 fall per år av vardera diagnosen, och den åldersstandardiserade incidensen har ökat för bägge könen under det senaste decenniet (1).

Av de patienter som debuterar med cancer i övre urinvägarna kommer cirka 30 procent att senare drabbas av urotelial tumör även i blåsan (4), medan endast ett par procent av de patienter som debuterar med urinblåscancer har en synkron tumör i övre urinvägarna, eller kommer senare att utveckla en tumör där. Patienter med tumör i trigonum och med multipla tumörmanifestationer har en högre frekvens av cancer även i övre urinvägarna (5).

3.1.2 Njurbäcken- och uretärcancer

Cancer i uretär eller njurbäcken är sällsynt och utgjorde 2020 tolv procent av all urotelial cancer i Sverige (1). Ungefär hälften av uroteliala tumörer i övre urinvägarna är invasiva (pT2) vid diagnos jämfört med en fjärdedel av urotelial cancer i urinblåsan (6,7). Det är inte ovanligt med multifokala tumörer ipsilateralt (27–36 procent). Synkrona kontralaterala tumörer är dock sällsynta (2 procent) (8). Metakron urinblåscancer är vanlig (cirka 30 procent av fallen) (9,10), medan metakron tumör i övre urinvägarna är ovanlig (3 procent), speciellt i frånvaro av blåscancer (11). Det är också betydligt mindre vanligt att man finner en synkron eller metakron urotelial cancer i övre urinvägarna vid blåscancer (0.8–4 procent) (12,13).

Ett specialfall av njurbäcken- och uretärcancer utgör patienter med Lynchs syndrom. Syndromet orsakas av mutationer i gener som styr mismatch-reparation (MMR). Associerade tumörer

REMISSVERSION

uppvisar defekt MMR, vilket kan påvisas med hög (90 procent) sensitivitet med immunhistokemisk analys av MMR-proteiner (14). Uroteliala tumörer som är associerade med Lynchs syndrom uppkommer typiskt i uretären, men förekommer även i njurbäcken, uretra och urinblåsa. Livstidsrisken för mutationsbärare beräknas till 10 procent (5–20 procent) med en stark koppling till mutationer i genen MSH2, som beräknas orsaka 80 procent av Lynchs syndrom associerad urotelial cancer (15). Familjeanamnes ska därför upptas vid urotelial cancer, med särskild uppmärksamhet på kolorektalcancer och endometriecancer hos förstagradssläktingar. 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 60 års ålder (16). Vid misstanke om ärftlighet ska patienten remitteras till regional onkogenetisk mottagning. Se även kapitel 6 Urotelial cancer vid Lynchs syndrom.

Referenser

1. https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/resultat.aspx
2. https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/SW/table11.asp?cancer=300&sex=0&stat=2&age_from=1&age_to=18&registry=752&sYear=2015&eYear=2016&submit=%A0%A0Utf%F6r%A0%A0
3. https://statistik.incanet.se/Urinblasecancer/
4. Seisen T, Granger B, Colin P et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol 2015;67: 1122-1133
5. 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
6. Margulis V, Shariat SF, Matin SF et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer 2009;115: 1224-1233
7. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter V. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Path 2004;28: 1545-52
8. Lwin AA, Hsu CH, Chipollini J. Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter: Does Location Make a Difference? Clin Genitourin Cancer 2020;18: 45-49
9. Xylinas E, Rink M, Margulis V et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. Eur Urol 2012;61: 1069-1070
10. Seisen T, Granger B, Colin P et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol 2015;67: 1122-1133
11. Holmäng S, Johansson SL. Bilateral metachronous ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, clinical presentation, histopathology, treatment and outcome. J Urol 2006;175: 69-72
12. Sanderson KM, Cai J, Mirana G et al. 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
13. 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
14. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M et al. Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations. Urology 2015;86: 1212-7

15. Engel C, Loeffler M, Steinke V et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. J Clin Oncol 2012;30: 4409-15
16. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. Eur Urol 2021;79: 62-79

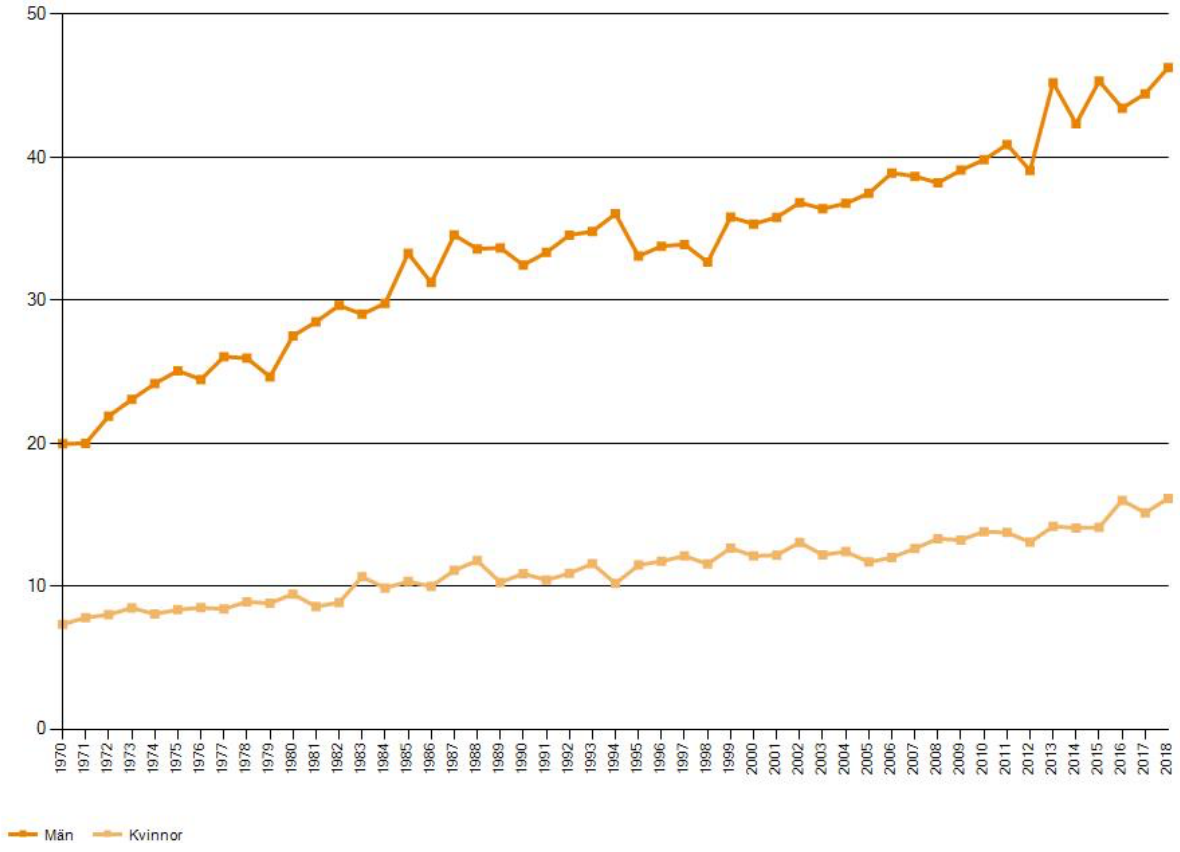
3.1.3 Uretracancer

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

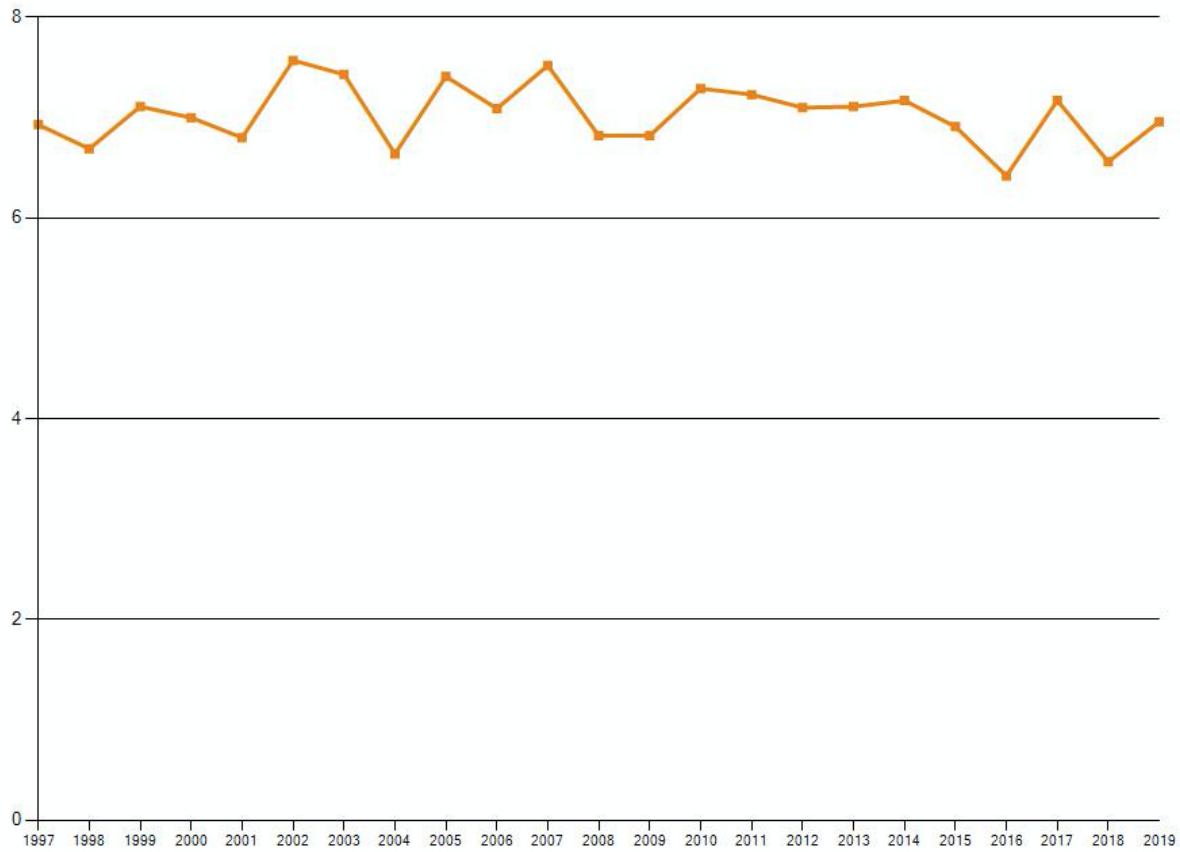
Benigna tumörer såsom kondylom maligniserar sällan, men det finns en koppling mellan uretracancer och HPV-infektion.

Samtliga fall med uretracancer registreras i Nationella registret för urinblåsecancer, medan distal uretracancer hos män med skivepitelhistologi registreras i Nationella peniscancerregistret.

Figur 1 Incidens urinblåsecancer i Sverige (åldersstandardiserad incidens per 100 000 invånare)



Figur 2 Antal döda per 100 000, C67 Malign tumör i urinblåsan, riket, ålder 0–85+, båda könen



3.2 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 blåscancer bland män 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.

Tvillingstudier talar för en familjär ansamling av blåscancer, men de bakomliggande genetiska mekanismerna är inte klarlagda (5), till skillnad från vid Lynchs syndrom (se kapitel 6 Urotelial cancer vid Lynchs syndrom), och förstagradssläktingar har en dubblerad blåscancerrisk jämfört med normalpopulationen. Genetiska skillnader i enzymatisk aktivitet (t.ex. NAT2 och GSTM1) kan påverka produktion och nedbrytning av karcinogena substanser, vilket också kan öka respektive minska risken för att utveckla cancer. Exempelvis har s.k. snabba acetylerare en minskad risk att utveckla blåscancer medan s.k. långsamma acetylerare har en ökad risk (6). Övriga bakomliggande genetiska mekanismer har i genomvida associationsstudier (GWAS) identifierats också huvudsakligen i anlutning till gener relaterade till kemisk carcinogenes (7).

REMISS V

Patienter som tidigare har fått strålbehandling mot bäckenområdet (8) och patienter som har behandlats med vissa cytostatika (9,10) har en ökad risk för att få blåscancer. Cyklofosfamid (Sendoxan) har en karcinogen metabolit, akrolein, som vid långvarig exponering kan orsaka blåscancer. Denna risk kan minskas genom en hög urinproduktion och medicinering med mercaptometansulfat (Mesna), en substans som detoxifierar karcinogenet. 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 s.k. transfetter skulle öka den. Detta kan i dag inte anses vara evidensbaserat.

Ytterligare riskfaktorer för urinvägscancer anses kroniska retningstillstånd 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 (11).

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 smokingand cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2008;122: 155-64
3. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR et al. 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. Koutros S, Decker KL, Baris D et al. Bladder cancer risk associated with family history of cancer. Int J Cancer. 2021 Jan 27. doi: 10.1002/ijc.33486. Epub ahead of print. PMID: 33506540.
6. García-Closas M, Malats N, Silverman D 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. De Maturana EL, Rava M, Anumudu C et al. Bladder Cancer Genetic Susceptibility. A Systematic Review. Bladder Cancer. 2018;4: 215-226
8. 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
9. 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
10. Chou WH, McGregor B, Schmidt A et al. Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review. Urol Oncol. 2021 Jun 13:S1078-1439(21)00223-4. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.05.017. Epub ahead of print
11. Zaghloul MS, Gouda I. Schistosomiasis and bladder cancer: similarities and differences from urothelial cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12: 753-63

REMISSION

KAPITEL 4

Primär prevention

Rekommendationer

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

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

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).

Tobaksrökning är den vanligaste riskfaktorn för utveckling av urinblåsecancer (2), och därför är det möjligt med primärprevention av denna tumörform genom tobakspreventiva insatser. Antalet rökare ökar globalt pga. populationsökningen, medan andelen rökare minskar (3). Vid rökstopp minskar risken för urinblåsecancer med mer än 30 procent hos både män och kvinnor redan efter ett till fyra år (4,5). Sekundärprevention med insatser för rökstopp hos patienter som diagnosticeras med urinblåsecancer har talar i observationella data för minskad risk för återfall vid rökstopp hos patienter med icke-muskelinvasiv urinblåsecancer (6) och minskad risk för allvarliga komplikationer efter radikal cystektomi (7). Rökstopp är dessutom i sig förenat med betydande positiva hälsoeffekter, vilket gör att strukturerad hjälp för att sluta röka bör ges till alla rökande patienter med urinblåsecancer (se bilaga 11).

Referenser

1. Holmäng S. Läkartidningen 2016;113:DWPZ
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013;63: 234-41
3. Cumberbatch MG, Rota M et al. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. Eur Urol 2016;70: 458–66
4. Brennan P, Bogillot O, Cordier S et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer 2000;86: 289-94
5. Brennan P, Bogillot O, Greiser E et al. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). Cancer Causes Control 2001;12: 411-7
6. Rink M, Crivelli JJ, Shariat SF et al. Smoking and Bladder Cancer: A Systematic Review of Risk and Outcomes. Eur Urol Focus. 2015;1: 17-27
7. Haeuser L, Marchese M, Schrag D et al. The impact of smoking on radical cystectomy complications increases in elderly patients. Cancer. 2021;127: 1387-1394

REMISSVERSION

KAPITEL 5

Ärftlighet

Tvillingstudier talar för en familjär ansamling av blåscancer, men de bakomliggande genetiska mekanismerna är inte klarlagda (1), till skillnad från vid Lynchs syndrom (se kapitel 6 Urotelial cancer vid Lynchs syndrom), och förstagradssläktingar har en dubblerad blåscancerrisk jämfört med normalpopulationen. Genetiska skillnader i enzymatisk aktivitet (t.ex. NAT2 och GSTM1) kan påverka produktion och nedbrytning av karcinogena substanser, vilket också kan öka respektive minska risken för att utveckla cancer. Exempelvis har s.k. snabba acetylerare en minskad risk att utveckla cancer medan s.k. långsamma acetylerare har en ökad risk (2). Övriga bakomliggande genetiska mekanismer har i genomvida associationsstudier (GWAS) identifierats också huvudsakligen i anlutning till gener relaterade till kemisk carcinogenes (3). Det finns således inget vetenskapligt stöd för att kontrollera patienter med ärftlighet avseende urotelial cancer, frånsett individer med Lynchs syndrom, se kapitel 6 Urotelial cancer vid Lynchs syndrom.

REMISSVERSION

KAPITEL 6

Urotelial cancer vid Lynchs syndrom

Rekommendationer

Familjeanamnes ska upptas vid urotelial cancer, med särskild uppmärksamhet på kolorektalcancer och endometriecancer hos förstagradssläktingar (⊕⊕).

Individer med Lynchs syndrom bör informeras om en ökad risk för urotelial cancer, med uppmärksamhet på symtom och makroskopisk hematuri samt betydelsen av rökfrihet (⊕⊕).

Eftersom risken för Lynchs syndrom är särskilt hög vid all urotelial cancer i de övre urinvägarna rekommenderas reflextestning för mismatch-reparationsstatus med immunhistokemisk färgning för MSH2, MSH6, MLH1 och PMS2 vid urotelial cancer i de övre urinvägarna (⊕⊕).

Påvisad defekt mismatch-reparationsstatus bör följas upp med remiss till genetisk mottagning och blodprovsanalys avseende Lynchs syndrom (⊕⊕).

Kontrollprogram för urotelial cancer bör ombesörjas för alla individer med sjukdomsorsaknade variant i MSH2/EPCAM, och för individer med sjukdomsorsaknade varianter i MLH1, MSH6 och PMS2 men endast om urotelial cancer finns hos en förstagradssläkting (⊕⊕). Detta kan bestå av årlig urinanalys med urincytologi samt analys med UroVysion från 50 års ålder. Programmet koordineras i respektive region och data rapporteras till det onkogenetiska kvalitetsregistret (NOGA) (⊕).

REMISSVERSION

6.1 Bakgrund

Lynchs syndrom är det vanligaste ärftliga cancersyndromet och orsakas av ärftliga mutationer i gener som styr mismatch-reparation (MMR). De högsta cancerriskerna avser kolorektalcancer (30–70 procents risk) och endometriecancer (40–60 procents risk hos kvinnor), men flera andra associerade tumörformer, däribland urotelial cancer, förekommer. Med effektiva kontrollprogram och god prognos för kolorektalcancer och endometriecancer ökar överlevnaden och därmed risken att utveckla urotelial cancer. Två av tre cancerassocierade dödsfall hos individer med Lynchs syndrom orsakas numera av en av de ovanligare tumörformerna (4). Att identifiera individer och familjer med Lynchs syndrom ger möjligheter att med god kostnadseffektivitet hinna förhindra tumörutveckling. Att bland patienter med urotelial cancer känna igen tumörer som orsakas av Lynchs syndrom är viktigt för den kliniska handläggningen med särskilda kontrollprogram och för att få goda effekter av immunterapi vid metastaserad sjukdom.

Lynchs syndrom orsakar 7–15 procent av all urotelial cancer i övre urinvägarna och < 5 procent av urinblåsecancer. Medan urotelial cancer i de övre urinvägarna har en väldokumenterad koppling till Lynchs syndrom är kunskapen om en ökad risk också för urinblåsecancer nyare (5-8). Urotelial cancer uppträder i en fjärdedel av familjerna med Lynchs syndrom med

tumörlokalisation i urinblåsa (40 procent), uretär (35 procent) och njurbäcken (25 procent). Till skillnad från sporadiska fall är könsfördelningen vid cancer i de övre urinvägarna lika mellan kvinnor och män, medan blåscancer är vanligare hos manliga mutationsbärare (6). Metakrona bilaterala tumörer i övre urinvägarna uppkommer i ökad omfattning vid Lynchs syndrom (9). Livstidsrisken för mutationsbärare beräknas till 10 procent (5–20 procent) med en stark koppling till mutationer i genen MSH2, som beräknas orsaka 80 procent av all Lynchs syndrom-associerad urotelial cancer (10). MMR-defekter i urotelial cancer påvisas med hög (90 procent) sensitivitet med immunhistokemisk analys av MMR-proteiner (11).

6.2 Kontrollprogram för urotelial cancer vid Lynchs syndrom

Riktlinjerna för kontroller för urotelialcancer hos individer med Lynchs syndrom skiljer sig delvis mellan USA och Europa. I USA (NCCN och USMSTF) rekommenderas årlig analys för mikroskopisk hematuri med start i 25–35 års ålder hos alla mutationsbärare (12). I de europiska riktlinjerna (INSIGHT) rekommenderas kontroll av mikroskopisk hematuri hos MSH2-mutationsbärare inom forskningsprojekt eller med systematisk insamling av effektdata (13). Mot bakgrund av de nya data som framkommit avseende risk för cancer, inte enbart i de övre urinvägarna utan även i urinblåsan, samt den starka kopplingen till sjukdomspredisponerande varianter i MSH2-genen, föreslås att följande individer med Lynchs syndrom erbjuds kontrollprogram avseende urotelial cancer:

a. Alla individer med sjukdomsorsaknade variant i MSH2/EPCAM
b. Individer med sjukdomsorsaknade varianter i MLH1, MSH6 och PMS2, men endast om urotelial cancer finns hos en förstagradssläkting

Urincytologi är standardundersökning vid misstanke om urotelial cancer, men metoden har suboptimal sensitivitet (14). Av denna anledning kan man lägga till molekylär analys med UroVysion inom ramen för ett kontrollerat program med uppföljning i nationellt kvalitetsregister. Tilläggsvärdet av UroVysion är okänt, men metoden som bygger på FISH-analys av urin för prober på kromosomerna 3,7,9 och 17 och är det enda molekylära urintest som är FDA-godkänt för diagnostik av urotelial cancer (15), och testet har högre sensitivitet än urincytologi för detektion av urotelial cancer i övre urinvägarna (16). Kontrollprogrammet består av årlig urinanalys med urincytologi samt analys med UroVysion från 50 års ålder. Programmet koordineras i respektive region och data rapporteras till det onkogenetiska kvalitetsregistret (NOGA) som under 2022 kommer att introduceras i kliniskt bruk.

6.3 Uppföljning och behandling av urotelial cancer hos individer med Lynchs syndrom

Individer med Lynchs syndrom som utvecklar urotelial cancer har ökad risk för en ny metakron urotelial cancer. Dessa individer följs med sedvanliga kontroller, men med ett förlängt, livslångt individanpassat program till den ålder då allmäntillståndet motiverar detta ur behandlingssynpunkt eller till 80 års ålder.

Individer med Lynchs syndrom som utvecklar metastaserad urotelial cancer bör baserat på en hypermmuterad tumörfenotyp erbjudas behandling med immunterapi (checkpoint-hämmare)

REMISSVERSION

då särskilt god möjlighet till respons och behandlingsvinst finns i denna undergrupp av personer med urotelial cancer (se 13.1.4) (17). Det finns också hypotesgenererande data som talar för att adjuvant cisplatinbaserad kemoterapi oftare responderar hos dessa patienter jämfört med sporadiska uroteliala tumörer i övre urinvägarna (18).

Referenser

1. Koutros S, Decker KL, Baris D et al. Bladder cancer risk associated with family history of cancer. Int J Cancer. 2021 Jan 27. doi: 10.1002/ijc.33486. Epub ahead of print. PMID: 33506540.
2. García-Closas M, Malats N, Silverman D et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and metaanalyses. Lancet 2005;366: 649-59
3. De Maturana EL, Rava M, Anumudu C et al. Bladder Cancer Genetic Susceptibility. A Systematic Review. Bladder Cancer. 2018;4: 215-226
4. Pylvänäinen K, Lehtinen T, Kellokumpu I et al. Causes of death of mutation carriers in Finnish Lynch syndrome families. Fam Cancer 2012;11: 467-71
5. Van der Post RS, Kiemeney LA, Ligtenberg MJ et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. J Med Genet 2010;47: 464-70
6. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M 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
7. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M et al. Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations. Urology 2015;86: 1212-7
8. Harper HL, McKenney JK, Heald B et al. Upper tract urothelial crcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. Mod Pathol 2017;30: 146-56
9. Hubosky SG, Boman BM, Charles S et al. Ureteroscopic management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) in patients with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome). BJU Int 2013;112: 813-9
10. Engel C, Loeffler M, Steinke V et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. J Clin Oncol 2012;30: 4409-15
11. Gayhart MG, Johnson N, Paul A et al. Universal Mismatch Repair Protein Screening in Upper Tract Urothelial Carcinoma. Am J Clin Pathol. 2020;154: 792-801
12. Girardello FM, Allen JU, Axillbund JE et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2014; 57: 1025-48
13. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut 2013; 62: 812-231
14. Myrhöj, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cyology in Lynch syndrome. Fam Cancer 2008;7: 303-7
15. Dimashkieh H, Wolff DJ, Smith TM et al. Evaluation of UroVysion and cytology for bladder cancer detection: a study of 1,835 paired urine samples with clinical and histological correlation. Cancer Cytopathol 2013;121: 591-97

16. Jin H, Lin T, Hao J et al. A comprehensive comparison of fluorescence in situ hybridization and cytology for the detection of upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018;97: e13859
17. Castro MP, Goldstein N. Mismatch repair deficiency associated with complete remission to combination programmed cell death ligand immune therapy in a patient with sporadic urothelial carcinoma: immunotheranostic considerations. J Immunother Cancer 2015;3: 58-
18. Hollande C, Colin P, de La Motte Rouge T et al. French Collaborative National Working-Group on UTUC. Hereditary-like urothelial carcinomas of the upper urinary tract benefit more from adjuvant cisplatin-based chemotherapy after radical nephroureterectomy than do sporadic tumours. BJU Int 2014;113: 574-80

REMISSVERSION

KAPITEL 7

Symtom

Rekommendationer

Välgrundad misstanke om urotelial cancer föreligger vid makroskopisk hematuri (vid ett eller flera tillfällen) hos individer äldre än 50 år (infört i SVF år 2018). Patienter med välgrundad misstanke ska utredas enligt standardiserat vårdförlopp.

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

För individer yngre än 50 år med makrohematuri bör också utredning med cystoskopi och DT-urografi företas, men med lägre prioritet.

Kvinnor 40 år och yngre med förstagångs klassisk hemorrhagisk cystit som blir symptomfria på behandling behöver inte utredas för tumör i urinkanalen, då mer än varannan förstagångsurinvägsinfektion i denna ålderskategori har samtidig makrohematuri.

7.1 Vanliga symtom

Makroskopisk hematuri är det vanligaste symtomet vid cancer i urinvägarna. Av dem över 40 års ålder som diagnosticeras med blåscancer har 64 procent makrohematuri som initialt symtom (1). Vid blåsengagemang är även irritativa symtom såsom trängningar, dysuri och smärta vanliga, med eller utan samtidig makrohematuri. En irritativ komponent är vanlig vid cancer in situ. Vid engagemang av övre urinvägarna förekommer också symtom på avflödeshinder, ibland 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.

Ingång till standardiserat vårdförlopp

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande fynd:

- makroskopisk hematuri (vid ett eller flera tillfällen) hos individer 50 år eller äldre
- misstanke om urinblåsecancer eller tumör i övre urinvägarna vid bilddiagnostik eller cystoskopi i samband med annan utredning.

Vid välgrundad misstanke ska patienten remitteras till en urologisk enhet för utredning enligt det standardiserade vårdförloppet. Se det standardiserade vårdförloppet för handläggning.

7.2 Förekomst av makrohematuri

Prevalensen av makroskopisk hematuri i primärvård varierar från 250–500 fall per 100 000 invånare i utländska studier (2,3), och 5–30 procent visade sig få en cancerdiagnos inom tre år. I en populationsbaserad studie från Västsverige remitterades cirka 100 per 100 000 invånare och år till urolog (4). Det var alltså bara en minoritet som gick till utredning, och av de som utreddes var den vanligaste maligna diagnosen blåscancer som förelåg i 27 procent av fallen. Motsvarande

REMISSVERSION

andel i en svensk studie var 13 procent hos patienter över 50 år, där ytterligare 4 procent diagnosticerades med annan urinvägscancer och 38 procent med bakomliggande benigna orsaker till makrohematurin (5). Sambandet mellan 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 DT-urografi. I de fall en blåstumör påvisas vid DT-urografin kan patienten direkt planeras för en transuretral resektion i narkos. Ofta kan blåstumörer diagnosticeras med DT förutsatt att blåsan är välfylld (6). Detta innebar i en studie av patienter med makrohematuri att 17 procent av cystoskopierna inte behövde utföras (7).

I den västsvenska undersökningen hade ytterligare 9 procent av patienterna med makrohematuri andra maligna åkommor såsom njurcancer, tumör i njurbäcken eller uretär eller 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 (8). Hos bara 21 procent av patienterna förelåg normalt utredningsfynd (5,9).

Bland patienter med antikoagulation finns en något högre andel med negativ hematuriutredning, men patientgruppen måste ändå utredas mot bakgrund av att en av fyra patienter har en bakomliggande tumörsjukdom (10). Ju högre ålder, desto vanligare är tumörfynd vid utredning av makrohematuri (4), medan barn och unga vuxna oftast har benigna fynd vid hematuriutredning. I både danska och svenska populationsbaserade studier diagnosticerades 30 procent av patienter över 80 års ålder med urinvägscancer vid makrohematuriutredning (11,12). 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 de med upprepad makroskopisk hematuri. Det finns vidare icke populationsbaserade data som visar att risken för urologisk cancer vid makrohematuri med positiv urinodling är nästan lika stor som vid negativ odling (12,13). Kunskapsläget är inte helt klart, men svenska populationsbaserade SVF-data visar 12 procent för patienter med bakteriuri (patienter över 40 år enligt kriterierna i 2015 års SVF) har tumör i urinkanalen (13). 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 (14). Multipla återkommande hematurier hos individer med riskfaktorer för blåscancer (t.ex. rökning, hög ålder) bör leda till upprepad hematuriutredning. Eftergranskning av bilddiagnostiskt material kan också vara av värde.

7.3 Diagnostisk fördröjning

När det gäller urinblåsecancer finns ofta en betydande fördröjning till diagnos jämfört med andra tumörformer (15), trots att makroskopisk hematuri är ett vanligt debutsymtom (16). I en dansk populationsbaserad studie var fördröjningen till blåscancerdiagnos längre än för någon annan tumörform (17), 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 (17). 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 (18).

REMISSVERSION

I det nationella urinblåsecancerregistret, som sedan 1997 registrerat alla nya fall med blåscancer i Sverige, finns uppgifter om diagnostisk fördröjning fr.o.m. 2005. Det framkommer ur registret att de patienter som sökte vård 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 (19). Att hänvisa patienter med makrohematuri över 50 års ålder direkt till urologisk enhet kortar ledtiden till diagnos, minskar antalet kontakter med sjukvården och är hälsoekonomiskt fördelaktigt (5). Trots detta hänvisar 1177 fortfarande patienter med makrohematuri till primärvården (20).

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 också 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 (21). 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 (22). 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 tumörstadier (23). Dessa fynd ses trots svårigheter med denna typ av retrospektiva studier, där större och snabbväxande tumörer kan ge mer uttalade symtom och därför selekteras till en snabbare handläggning jämfört med mindre och beskedligare tumörer.

Det är dock uppenbart att individer äldre än 50 år med makroskopisk hematuri omedelbart ska remitteras för cystoskopi och DT-urografi enligt SVF, eftersom detta isolerade alarmsymtom är bland de som har högst positivt prediktivt värde av samtliga alarmsymtom för cancer (24). För individer yngre än 50 år bör också utredning företas, men med lägre prioritet. Kvinnor 40 år och yngre med förstagångs hemorrhagisk cystit som blir symptomfria på behandling behöver inte utredas för tumör i urinkanalen, då mer än varannan förstagångsurinvägsinfektion har samtidig makrohematuri (25).

Referenser

1. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. The association between symptoms and bladder or renal tract cancer in primary care: a systematic review. Br J Gen Pract 2015;65: e769-75
2. 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
3. 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
4. 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, 5503
5. Liedberg F, Gerdtham U, Gralén K et al. Fast-track access to urologic care for patients with macroscopic haematuria is efficient and cost-effective: results from a prospective intervention study. Br J Cancer 2016;115: 770-5

REMISSVERSION

6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Elmussareh M, Young M, Ordell Sundelin M et al. Outcomes of haematuria referrals: two-year data from a single large university hospital in Denmark. Scand J Urol 2017;51: 282-289
12. Nilbert M, Bläckberg M, Ceberg J et al. Diagnostic pathway efficacy for urinary tract cancer: population-based outcome of standardized evaluation for macroscopic haematuria. Scand J Urol. 2018;52: 237-243
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. Liedberg F, Anderson H, Mansson A et al. Diagnostic delay and prognosis in invasive bladder cancer. Scand J Urol Nephrol 2003;37: 396-400
19. Liedberg F, Holmäng S, Hosseini A et al. Fast measures in macro hematuria are both necessary and possible. Lakartidningen. 2012;109: 1034-1035
20. https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/njurar-och-urinvagar/blod-i-urinen/
21. Wallace DM, Harris DL. Delay in Treating Bladder Tumours. Lancet. 1965;2: 332-4
22. Wallace DM, Bryan RT, Dunn JA et al. Delay and survival in bladder cancer. BJU Int 2002;89: 868-78
23. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z et al. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer 2010;116: 5235-42
24. Shapley M, Mansell F, Jordan JL et al. Positive predictive values of ≥ 5 % in primary care for cancer: systematic review. Br J Gen Pract 2010;578: e366-77
25. Foxman B. Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women. Curr Infect Dis Rep. 1999;1: 367-370

KAPITEL 8

Diagnostik

Rekommendationer

Den primära utredningen bör inledas med DT-urografi följt av cystoskopi (⊕).

Manuell kompression av påsen med spolvätskan när externa uretrasfinktern passeras med det flexibla cystoskopet minskar obehaget för patienten (⊕⊕⊕⊕)

FDG-PET- DT utförd före TURB är av värde för patienter där misstanke om muskelinvasiv blåscancer eller avancerad urotelial cancer i övre urinvägarna föreligger och där kurativ behandling planeras eftersom undersökningen ökar detektionen av metastatisk sjukdom och kan användas för att monitorera svar på induktionskemoterapi (⊕⊕).

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

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

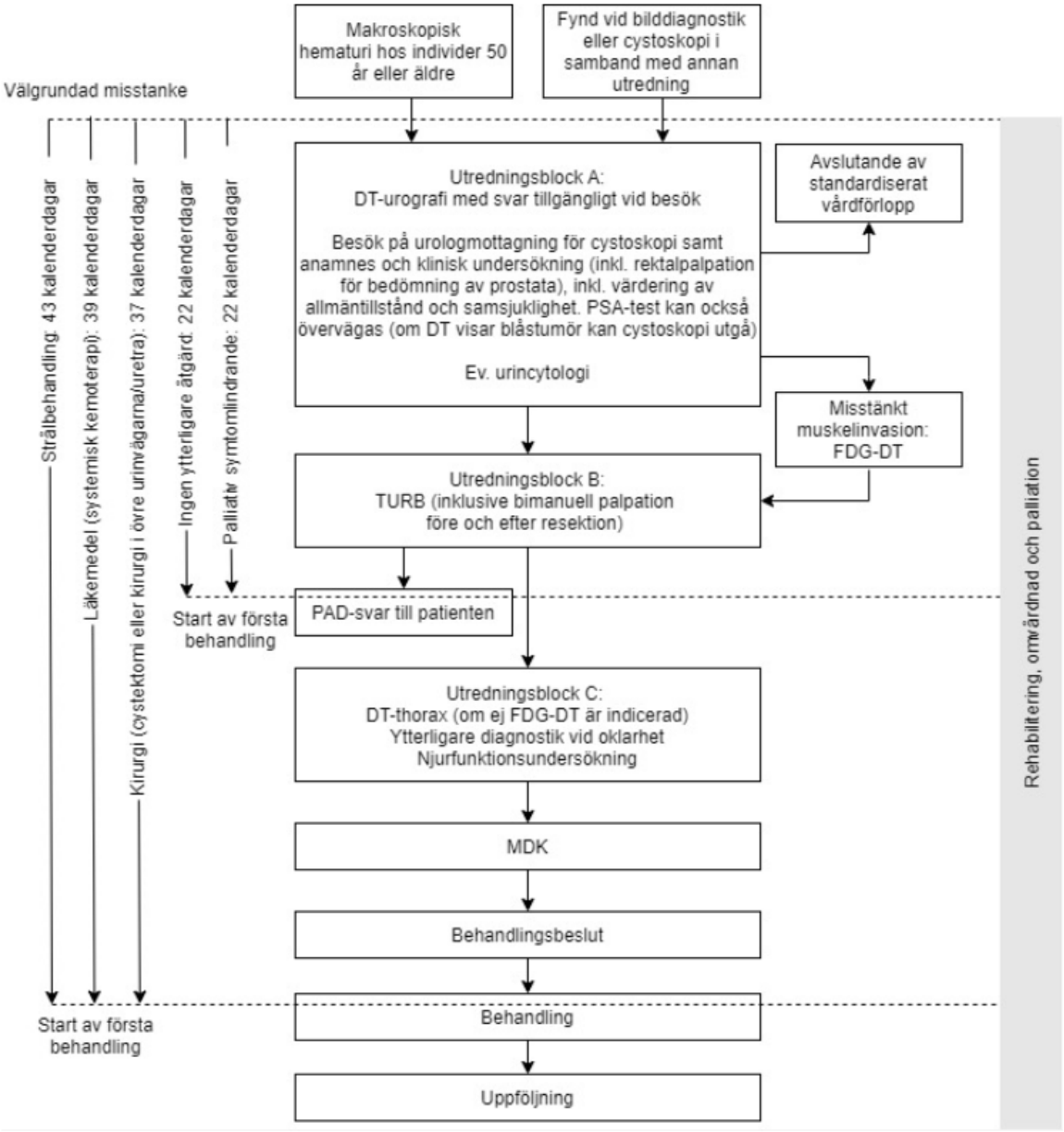
Vid misstanke om G3-tumör (klinisk misstanke och/eller om höggradig urotelial cancer i urincytologi föreligger) bör biopsier tas från normal slemhinna i blåsan (PDD/NBI) och från prostatiska uretra (⊕⊕).

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

Det standardiserade vårdförloppet visar vilka steg som bör ingå i utredningen och vilken utredningstid som bör eftersträvas.

REMISSVERSION

Figur 3 Flödesschema för standardiserat vårdförlopp



8.1 DT-urografi

Den primära utredningen bör inledas med DT-urografi. DT-urografi ger en bra bedömning av njurparenkym, njurbäcken och uretärer, av avflödesförhållanden och av urinblåsan (1). DT-urografin bör utföras med ett protokoll i minst tre faser innefattande icke-kontrastförstärkt fas, artärfas och utsöndringsfas, se bilaga 17. En studie (2) visade att man vid klart fynd av blåscancer vid DT-urografi minskade andelen individer med makrohematuri som behöver göra cystoskopi i lokalbedövning med 17 procent, då dessa patienter kunde sättas upp direkt för transuretral resektion av den på röntgen påvisade blåstumören.

8.2 Cystoskopi

DT-urografin följs av cystoskopi, som i dag vanligen utförs med flexibelt instrument innefattande undersökning av uretra. 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 och hur undersökningen utförs, samt om utrustningen tillåter erbjudas att följa undersökningen via bildskärm. Två randomiserade studier visar att manuell kompression av påsen med spolvätskan när externa uretrasfinktern passeras med det flexibla cystoskopet minskar obehaget för patienten (3,4). 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.

8.3 Cytologi

Cytologi på kastad urin eller blåssköljvätska ger ytterligare information och har hög sensitivitet för G3-tumörer, men lägre för G1–2 och kan därför vara av värde för att prediktera G3-tumörer liksom för planering av den transuretrala resektionen (TURB) avseende behov av resektionsbiopsier från prostatiska uretra och biopsier från urinblåsan för att utesluta cancer in situ. En adaptation till Paris-systemet för rapportering av urincytologier pågår, med målet att minska andelen cytologier som besvaras med oklar atypi respektive öka sensitiviteten för detektion av höggradig urotelial cancer (5,6).

Tumördiagnostiken i övre urinvägarna kan skärpas med selektiv cytologi från ena och/eller bägge sidornas uretärer samt med nefroureteroskopi under anestesi, med eller utan biopsi.

8.4 Kompletterande diagnostik - urinmarkörer

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. Det föreligger en randomiserad studie som påvisade ökad detektion av blåstumörrecidiv hos de individer som vid cystoskopikontroll för känd blåscancersjukdom uppvisade positivt test jämfört med kontrollgruppen som endast undersöktes med cystoskopi (7). Ytterligare vetenskapligt underlag fodras innan någon av samtliga kommersiellt tillgängliga urinmarkörer som för närvarande undersöks i studier kan implementeras i klinisk praxis och ersätta cystoskopi som uppföljning för låg- och intermediärrisk icke muskelinvasiv blåscancer.

8.5 Stadieindelning

8.5.1 TURB

Stadieindelning och gradering av iakttagna blåstumörer sker genom TURB i generell anestesi, där det är viktigt att representativ detrusormuskel finns med i preparatet för att man korrekt ska kunna bedöma tumörens infiltrationsdjup. 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). I dag rekommenderas i stället fluorescensdiagnostik med biopsier av fluorescerande slemhinna

REMISSVERSION

alternativt narrow band imaging eller motsvarande vid sådan kartläggning av urinblåsan tillsammans med resektionsbiopsier från prostatiska uretra. Resektionsbiopsier från prostatiska uretra tas vid misstanke om höggradig urotelial cancer i den preoperativa urincytologin, vid kliniskt suspekt carcinoma in situ, vid positiv urincytologi med negativ cystoskopi enligt ovan, vid tumörväxt i blåshalsen och 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 fryssnittsdiagnostik på uretra efter sådan förbehandling inte är klarlagt.

8.5.2 MR

För att stadieindela infiltrativt växande tumörer avseende lokalt tumörstadium, lymfkörtelspridning och fjärrmetastaser kan man med fördel använda DT-urografi utförd i den initiala utredningen före TURB för patienter som debuterat med makrohematuri, eftersom lokal stadieindelning påverkas av ödem i blåsväggen i flera veckor efter genomförd TURB. Även med ny MR-teknik finns svårigheter med att göra en korrekt stadieindelning efter genomförd TURB. I en studie från Södra sjukvårdsregionen överskattades tumörstadium jämfört med tumörstadium i cystektomipreparatet hos varannan patient (8), medan underskattning av tumörstadium och förekomst av lymfkörtelmetastaser (9) också är vanligt med samtliga radiologiska metoder. Det är således viktigt att MR-undersökningen görs före TURB för att undvika artefakter.

För att standardisera multiparametrisk MR för att detektera muskelinvasiv sjukdom innan TURB är genomförd, har VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System) utarbetats (10). I en nypublicerad översiktsartikel, rapporteras sammanlagd sensitivitet och specificitet för att detektera muskelinvasiv tumör vara 0.90 respektive 0.86 med VI-RADS 3 som cut off (11). Pågående prospektiva studier utvärderar MR utan TURB som alternativ utredningsalgoritm vid suspekt muskelinvasiv blåscancer (11 och ISRCTN80990426). MR före TURB kan också vara av värde för att bedöma resektabilitet vid cystektomi och överväxt på omgivande organ.

8.5.3 PET-DT

FDG-PET-DT ökar i flera studier detektionen av metastatisk sjukdom vid muskelinvasiv blåscancer hos patienter där kurativ behandling planeras (13,14). I multivariat analys är också med FDG-PET-DT påvisad regionalt spridd tumörmanifestation en oberoende riskfaktor för blåscancerdöd (15,16). Ändrad handläggning till följd av preoperativt utförd FDG-PET-DT-undersökning inför cystektomi vid muskelinvasiv blåscancer har rapporterats hos mellan 18 % och 25 % av patienterna (17,18). Specificiteten för FDG-PET-DT för detektion av metastatisk sjukdom är hög (0,89) i de studier som finns publicerade (19,20), vilket överensstämmer med den svenska studien (17). Vidare finns visst stöd för att specificiteten för lymfkörtelmetastaser ökar med ökande SUV i lymfkörtel som är detekterad i samband med FDG-PET-DT-undersökningen (21). Vid enbart begränsat upptag i lymfkörtlar bör möjligheten att dessa står för reaktiva förändringar beaktas. Specificteten avseende regional lymfkörteldiagnostik är sannolikt högre om FDG-PET-DT-undersökningen görs före TURB, även om jämförande studier saknas. En pågående randomiserad kanadensisk multicenterstudie undersöker värdet av preoperativ FDG-PET-DT före radikal cystektomi (NCT02462239). Det finns också data som talar för att FDG-PET-DT kan vara av värde för att prediktera respons på induktionskemoterapi och överlevnad vid lymfkörtelspridd sjukdom (22-25), och före start av sådan behandling kan FDG-PET-DT alltså vara indicerat. För patienter där jodkontrast är kontraindicerat pga. t.ex. nedsatt

REMISSVERSION

njurfunktion eller allergi, har FDG-PET-DT utan jodkontrast också tilläggsvärde jämfört med metastasscreening enbart med DT utan kontrast.

8.6 Särskilda tekniker

8.6.1 Fluorescensdiagnostik och Narrow Band Imaging

Fluorescensdiagnostik kan förbättra den endoskopiska diagnostiken och vara vägledande för biopsering av slemhinna som ter sig normal i vitt ljus (26). Undersökningen kan också utföras i lokalbedövning med flexibelt instrument, och i en randomiserad studie jämförande fluorescendiagnostik med hexaminolevulinat och konventionell flexibel cystoskopi i vitt ljus vid första cystoskopikontrollen efter TURB kunde risken för senare recidiv reduceras med 33 % i den experimentella studiearmen (27).

Fotodynamisk diagnostik innebär att man använder ultraviolett ljus efter instillation av 5-ALA eller hexaminolevulinat (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 av framför allt carcinoma in situ (26) och färre canceråterfall efter TUR (28). Hexaminolevulinat (Hexvix) har bättre dokumentation än 5-ALA, men bägge preparaten har bristande specificitet då de även tas upp i inflammatoriska lesioner (både akuta och kroniska) samt för att tekniken även ger en fluorescens vid tangentiellt ljus. Detta leder till överdiagnostik och lägre specificitet jämfört med konventionell cystoskopi (29). Observera speciellt risken för överdiagnostik efter tidigare BCG-behandling (första tre månaderna (30)), nyligen genomgången TUR och pågående kateterbehandling.

PDD vid TUR rekommenderas vid

- alla fall med en positiv urincytologi utan synlig tumör vid ordinär cystoskopi
- multipla blåstumörer

och kan även användas vid

- nydiagnosticerade blåstumörer som inte bedömts som uppenbara cystektomifall.

Teknik

- Hexvix 85 mg blandas med medföljande 50 ml vätska, till koncentrationen 8 mmol/l, enligt instruktion i FASS.
- 50 ml av Hexvix-lösningen (8 mmol/l) instilleras i blåsan genom en kateter. Patienten ska hålla kvar vätskan i 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 (31).

Tilläggskod vid flourescensassisterad TUR är ZXM40, och TKC25 för intravesikal instillation av läkemedel (Hexvix).

Narrow Band Imaging (NBI) i samband med cystoskopi förstärker kontrasten mellan normal och hypervaskulariserad vävnad genom att ljuset filtreras i två våglängder (415 och 540 nm) vilka absorberas av hemoglobin, och underlättar därmed 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 att metoden finns inbyggd i

REMISSVERSION

cystoskopiutrustningen. Precis som vid PDD ger tekniken en bristande specificitet vid inflammatoriska lesioner i blåsan.

Det finns vetenskapligt stöd för att NBI förbättrar detektionen av icke-muskelinvasiv cancer (29,32,33), inkluderande carcinoma in situ. Förbättrad recidivfrihet efter TURB med användande av NBI finns rapporterat efter tre och tolv månader vid lågrisktumörer (34) (se också bilaga 18). I den enda publicerade jämförande studien och i en metaanalys var det diagnostiska värdet av NBI åtminstone likvärdigt med PDD (27,29).

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. 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
3. Berajoui MB, Aditya I, Herrera-Caceres J et al. A Prospective Randomized Controlled Trial of Irrigation "Bag Squeeze" to Manage Pain for Patients Undergoing Flexible Cystoscopy. J Urol 2020;204: 1012-18
4. Gunendran T, Briggs RH, Wemyss-Holden GD et al. Does increasing hydrostatic pressure ("bag squeeze") during flexible cystoscopy improve patient comfort: a randomized, controlled study. Urology. 2008;72: 255-8
5. Rosenthal DL. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Switzerland. http://www.springer.com/us/book/9783319228631
6. Meilleroux J, Daniel G, Aziza J et al. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology. Cancer Cytopathol. 2018;126: 430-436
7. Van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. J Urol 2010;183: 76-80
8. 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
9. Moschini M, Morlacco A, Briganti A et al. Clinical lymphadenopathy in urothelial cancer: A transatlantic collaboration on performance of cross-sectional imaging and oncologic outcomes in patients treated with radical cystectomy without neoadjuvant chemotherapy. Eur Urol Focus 2018;4: 245-251
10. Panebianco V, De Berardinis E, Barchetti G et al. An evaluation of morphological and functional multi-parametric MRI sequences in classifying non-muscle and muscle invasive bladder cancer. Eur Radiol 2017;27: 3759-3766
11. Luo C, Huang B, Wu Y et al. Use of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for detecting the muscle invasion of bladder cancer: a diagnostic meta-analysis. Eur Radiol 2020;30: 4606-4614
12. Bryan RT, Liu W, Pirrie SJ et al. Comparing an Imaging-guided Pathway with the Standard Pathway for Staging Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Data from the BladderPath Study. Eur Urol. 2021 Feb 27:S0302-2838(21)00141-X. doi: 10.1016/j.eururo.2021.02.021. Epub ahead of print. PMID: 3365363

13. Einerhand SMH, van Gennep EJ, Mertens LS et al. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in muscle-invasive bladder cancer [published online ahead of print, 2020 Jul 20]. Curr Opin Urol 2020;30: 654-664
14. 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
15. 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
16. Zattoni F, Incerti E, Dal Moro F et al. ^{18}F-FDG PET/CT and Urothelial Carcinoma: Impact on Management and Prognosis-A Multicenter Retrospective Study. Cancers (Basel) 2019;11: 700-
17. 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;49: 296-301
18. Voskuilen CS, van Gennep EJ, Einerhand SMH et al. Staging ^{18}F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Changes Treatment Recommendation in Invasive Bladder Cancer. Eur Urol Oncol. 2021 Feb 11:S2588-9311(21)00029-8. doi: 10.1016/j.euo.2021.01.005. Epub ahead of print. PMID: 33583752.
19. Apolo AB, Riches J, Schöder H et al. Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in bladder cancer. J Clin Oncol 2010;28: 3973-8
20. 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
21. Vind-Kezunovic S, Bouchelouche K, Ipsen P et al. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. Eur Urol Focus. 2019;5: 90-96
22. 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
23. Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M et al. [(18)F]Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography response evaluation can predict histological response at surgery after induction chemotherapy for oligometastatic bladder cancer. Scand J Urol 2017;51: 308-313
24. Van de Putte EEF, Vegt E, Mertens LS et al. FDG-PET/CT for response evaluation of invasive bladder cancer following neoadjuvant chemotherapy. Int Urol Nephrol 2017 49: 1585-1591
25. Abrahamsson J, Kollberg P, Almquist H et al. Complete Metabolic Response with FDG-PET-CT Predicts Survival after Induction Chemotherapy in patients with Clinically Node-positive Bladder Cancer. BJU Int. 2021 Feb 24. doi: 10.1111/bju.15374. Epub ahead of print. PMID: 33626220.
26. 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

27. Drejer D, Moltke AL, Nielsen AM et al. DaBlaCa-11: Photodynamic Diagnosis in Flexible Cystoscopy-A Randomized Study With Focus on Recurrence. Urology 2020;137: 91-96
28. Chou R, Selph S, Buckley DI et al. Comparative Effectivene, ss of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol 2017;197: 548-558
29. Chen C, Huang H, Zhao Y et al. Diagnostic performance of image technique based transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: systematic review and diagnostic meta-analysis. BMJ Open 2019;9: e028173
30. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. Eur Urol 2010;57: 655-60
31. Colapaoli L, Thorsen J, Nopp A, Guttormsen AB. A case of anaphylactic shock possibly caused by intravesical Hexvix. Acta Anaesthesiol Scand 2006;50: 1165-7
32. 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
33. Zheng C, Lv Y, Zhong Q et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. BJU Int 2012;110: E680-7
34. Naito S, Algaba F, Babjuk Mb et al. CROES Narrow Band Imaging Global Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. Eur Urol 2016;70: 506-15

8.7 Utredning av njurbäcken- och uretär cancer

Rekommendationer

Samtliga patienter med urotelial cancer i övre urinvägarna bör diskuteras på en multidisciplinär konferens eftersom valida data för sjukdomen är sparsamma i litteraturen pga. sjukdomens låga incidens. Lämpligen diskuteras patienten innan beslut om diagnostisk uretäroskopi tas.

Eftersom risken för Lynchs syndrom är särskilt hög vid urotelial cancer i de övre urinvägarna rekommenderas reflextestning för mismatch-reparationsstatus med immunhistokemisk färgning för MSH2, MSH6, MLH1 och PMS2 vid urotelial cancer i de övre urinvägarna (⊕⊕).

Familjeanamnes ska upptas vid urotelial cancer, med särskild uppmärksamhet på kolorektalcancer och endometriecancer hos förstagradssläktingar (⊕⊕).

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

Liksom 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. DT-urografi har hög sensitivitet (92 %) och hög specificitet (95 %) för detektion av urotelial cancer i övre urinvägarna (1), och kan samtidigt också ge en uppfattning om eventuellt lokalt avancerat tumörstadium samt lymfkörtel- eller fjärrmetastasering. En alternativ metod är MR-urografi som i tillägg till DT-urografi kan ge ytterligare diagnostisk information (2). En alternativ

utredningsmodalitet är vidare utredning med retrograd pyelouretärografi och uretärkateter upplagd i lokalbedövning samt selektiv urincytologi för diagnostik. 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. Om den selektiva urincytologin är negativ och/eller röntgenfyndet icke konklusivt, eller om man av någon anledning betvivlar malign diagnos, bör uretäroskopi med biopsi utföras. Uretäroskopi med biopsi bör också övervägas om nefronsparande kirurgi övervägs och vid singelnjure. Dock innebär diagnostisk uretäroskopi före nefrouretärektomi ökad risk för senare intravesikalt tumörrecidiv (3-7). Det finns också hypotesgenererande data som stödjer att retrograd instrumentering före cystektomi ökar risken för senare metakron urotelial tumör i övre urinvägarna (8).

Det är svårt att förutsäga stadium och grad preoperativt utifrån preoperativa röntgenundersökningar. Uretäroskopi med biopsi underskattar ofta både grad och stadium, och patologisk uppgradering i nefrouretärektomipreparatet har i vissa studier överskridit 50 procent (9-12).

Metastasutredning med CT av torax ingår som standardutredning för stadieindelning, men FDG-PET-CT kan också vara av värde speciellt med hänsyn till undersökningens höga specificitet för detektion av lymfkörtelmetastaser (84 %) (13) och användbarheten hos individer med nedsatt njurfunktion som omöjliggör användning av jodkontrast. Inför val av radikal eller konservativ behandling kan separatclearance innefattande iohexolclearance och renografi övervägas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Referenser

1. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. World J Urol. 2020;38: 1165-1175
2. Akita H, Kikuchi E, Hayakawa N et al. Performance of diffusion-weighted MRI post-CT urography for the diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: Comparison with selective urine cytology sampling. Clin Imaging. 2018;52: 208-215
3. Marchioni M, Primiceri G, Cindolo L et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2017;120: 313-319
4. Guo RQ, Hong P, Xiong GY et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. BJU Int 2018; 121: 184-193
5. Baboudjian M, Al-Balushi K, Michel F et al. Diagnostic ureteroscopy prior to nephroureterectomy for urothelial carcinoma is associated with a high risk of bladder recurrence despite technical precautions to avoid tumor spillage. World J Urol. 2020;38: 159-165
6. Liu Z, Zheng S, Li X et al. Oncologic Outcomes of Patients Undergoing Diagnostic Ureteroscopy Before Radical Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2018;28: 1316-1325
7. Sharma V, Miest T, Juvet T et al. The impact of upper tract urothelial carcinoma diagnostic modality on intravesical recurrence after radical nephroureterectomy. J Urol 2021; doi: 10.1097/JU.0000000000001834 Online ahead of pront

VERSION

8. Kiss B, Furrer MA, Wuethrich PY et al. Double J stenting prior to cystectomy is an independent risk factor for upper urinary tract recurrence. J Urol 2017;198: 1263-1268
9. Wang JK, Tollefson MK, Krambeck AE et al. High rate of pathologic upgrading at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Urology 2012;79: 615-9
10. Simon CT, Skala SL, Weizer AZ et al. Clinical utility and concordance of upper urinary tract cytology and biopsy in predicting Clinicopathologic features of upper urinary tract urothelial carcinoma. Hum Pathol. 2019;86: 76-84
11. Subiela JD, Territo A, Mercadé A et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis Eur J Surg Oncol 2020;46: 1989-97
12. Freund JE, Duivenvoorden MJC, Sikma BT et al. The Diagnostic Yield and Concordance of Ureterorenoscopic Biopsies for Grading of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Dutch Nationwide Analysis J Endourol 2020;34: 907-13
13. Voskuilen CS, Schweitzer D, Jensen JB et al. Diagnostic Value of ^{18}F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol Oncol 2020;3: 73-79

8.8 Utredning av urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata

Vid misstanke om lågt differentierad (G3) och/eller infiltrativt växande blåstumör utförs PDD eller NBI-assisterad kartläggning av urinblåsan (i andra hand randomiserade biopsier (mapping)) för att identifiera samtidig carcinoma in situ (Tis) samt 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 prostatautförsgångarna 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. Bland patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer med högrisk-karaktäristika är dock tumöråterfall i prostatiska uretra och prostata beskrivna hos 13–39 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).

Referenser

1. Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S et al. 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 et al. Recurrence of superficial bladder tumors in prostatic urethra. Eur Urol 1991;19: 89-92
3. Davis JW, Sheth SI, Doviak MJ et al. 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

REMISSVERSION

5. Liedberg F, Anderson H, Bläckberg M et al. 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 et al. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. J Urol 2004;171: 646-651

REMISSVERSION

KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

Rekommendationer

För T1 tumörer i urinblåsan rekommenderas subklassificering i T1m (minimal nedväxt i lamina propria) i enstaka focus och T1e (extensiv nedväxt i lamina propria överstigande 0.5 mm) (⊕⊕⊕)

Det är viktigt att beakta kliniskt tumörstadium vid registrering, t ex utifrån patologisk, radiologisk och klinisk information stratifiera mellan kliniskt stadium T2 och T3.

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Se bilaga 12.

9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

9.2.1 Cytologi

Provet kan tas från sköljvätska eller kastad urin. Redan vid provtagningstillfället ska man ha vetskap om vilken analysmetod som används på tillhörande patologi/cytologilaboratorium. Här kan det variera med mängd och typ av vätska samt fixeringsmetod.

Prov kan inkomma ofixerade för att sedan fixeras på laboratoriet eller redan fixerade med exempelvis 50 % etanol 1:1, metanol/ättiksyra 1:1 eller CytoRichRed beroende av prepareringsmetod. Fixering är viktigt om man senare vill göra kompletterande utredningar med t ex FISH-analys.

9.2.2 Patologi

Som fixativ rekommenderas buffrad formalin 10 % (formaldehyd 4 %). Använd en volym motsvarande minst 10 gånger preparatvikten.

- Biopsier – mapping: Antalet biopsier anges för varje fraktion. De numreras enligt remissuppgifter.
- TUR-material: För säkrare bedömning av invasion är fraktionering av resektionsmaterialet i huvudprov och tumörbas önskvärt.
- Cystektomipreparat inskickas färskt eller formalinfyllt. Preparatet kan lämnas till patologavdelningen färskt och ouppklippt med kateter i uretra; alternativt fylls blåsan maximalt via kateter med formalin (buffrad formalin 10 %). Kateter och uretra knyts om,

REMISSVERSION

och uretärer utmärks på valfritt sätt. Om detta förfarande inte är genomförbart fixeras blåsan uppklippt i framvägg så att man ser till att formalin kommer in i blåsan.
- Nefrouretärektomipreparat inskickas färskt eller formalinfixerat. Fixeringssnitt av njuren kan läggas lateralt ifrån.

9.3 Anamnestisk remissinformation

9.3.1 Cytologi

- Typ av prov (taget på kastad urin eller sköljvätska i samband med cystoskopi).
- Indikation för provtagning.
- Tidigare tumörer.
- Klinisk information om cystoskopisk bild, rodnad, tumör.
- Tidigare behandlingar med BCG/Mitomycin eller tidigare genomgången strålbehandling.

9.3.2 Patologi

- Korrekt namn och personnummer. Stämplade uppgifter ska vara rätt placerade på remissen och texten ska vara läslig.
- Adekvata och utförliga uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd samt eventuell tidigare BCG-/mitomycinbehandling och tidigare lokalisation av behandlad tumör.
- Uppgifter om vad insänt material i sin helhet utgörs av.
- Antalet burkar ska anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk ska överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket.)

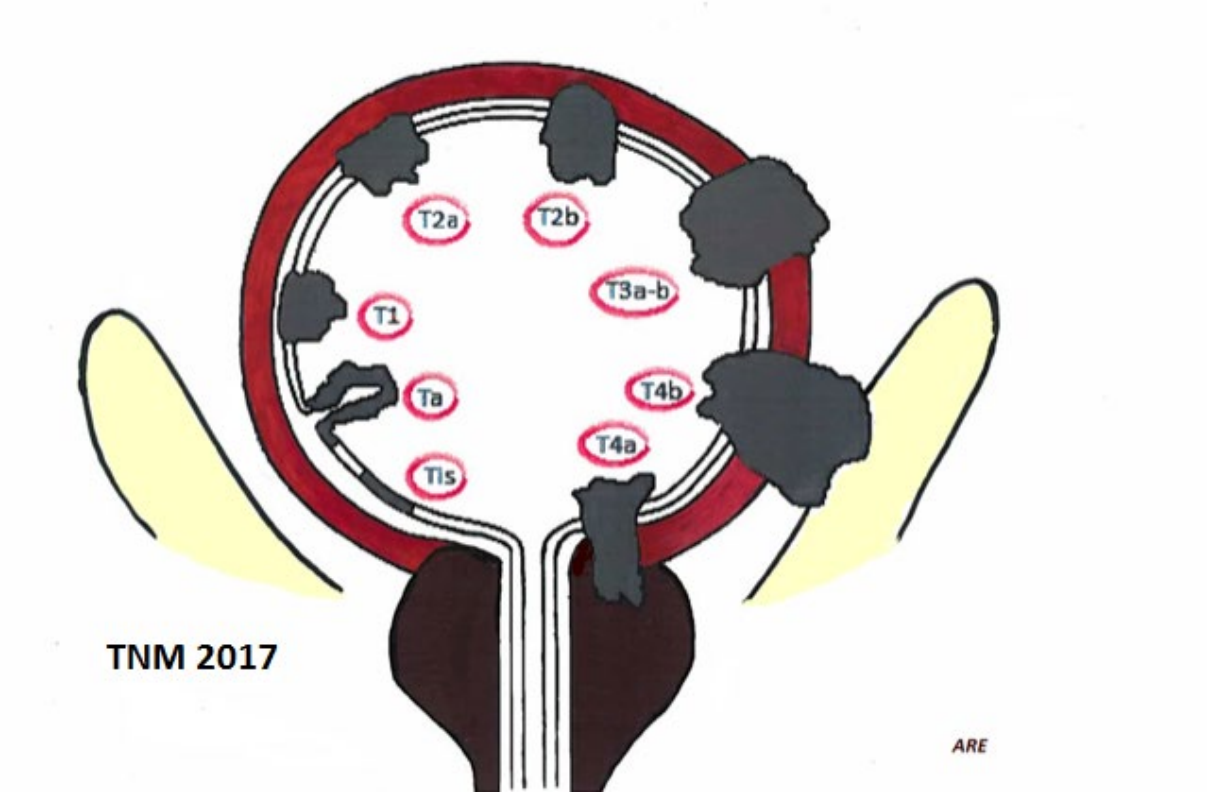
9.4 Klassificering av tumören – TNM

UICC:s TNM-klassifikation version 8 bör ligga till grund för primär rapportering av nyupptäckta blåscancerpatienter (1). Diagnosen ska verifieras med cytologiskt och helst även histologiskt 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 klinisk kategorisering av tumören till PAD efter cystektomi (som utgör det s.k. patologiska tumörstadiet, jämför kliniskt tumörstadium ovan). I den nya TNM-klassifikationen finns en förändrad klassifikation av fjärrspridning som stratifieras i M1a och M1b för icke-regional lymfkörtelspridning respektive annan fjärrspridning enligt tabellen nedan, medan övrigt i TNM-klassifikationen är identiskt med föregående version.

REMISSVERSION

T	**Primärtumör urinblåsa** **(Baseras på fynd efter fysikalisk undersökning, radiologiska metoder och endoskopi med provexcision)**
Tx	Primär tumör ej bedömbar
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



T	Uretra
Ta	Icke-invasiv papillär, polypoid eller verruköst karcinom
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)

T	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 aortabifurkationen. 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

REMISSVERSION

M	Fjärrmetastaser (Baseras på fynd efter fysikalisk undersökning och radiologiska metoder)
MX	Fjärrmetastasering ej bedömbar
M0	Fjärrmetastasering ej påvisad
M1a	Fjärrmetastasering påvisad till icke-regional lymfkörtel
M1b	Annan fjärrmetastasering än icke-regional lymfkörtel

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 (2004/2016)
LMP	Tumör med låg malignitetspotential
Low-grade	Låggradigt malign tumör
High-grade	Höggradigt malign tumör

Obs! papillom ska inte anmälas. Tills vidare bör både WHO 1999 och 2004/2016 anges.

T1 tumörer i urinblåsan skall bedömas som ytlig eller utbredd invasiv tumörväxt. I TNM8 finns inte subklassificering men i WHO 2016 finns önskemål om T1m (minimal/ytlig) enstaka focus mindre än 0,5 mm i diameter och T1e (extensiv/utbredd) multipla minimala foci eller utbredd mer än 0,5 mm i diameter (1).

TNM-klassifikation 2017 för urotelial cancer i övre urinvägar (2)

T	Primär tumör
TX	Primär tumör ej bedömbar
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)

REMISSVERSION

T2	Tumören infiltrerar muskulaturen
T3	(Njurbäcken) Tumör invaderar peripelvint fett eller njurparenkym (Uretär) Tumör invaderar bortom muscularis in i periuretär fettvävnad
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 eller multipla lymfkörtlar

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

För gradering används både WHO 1999- och WHO 2004/2016-klassifikationerna.

9.4.1 Molekylära subtyper vid blåscancer

Molekylära subtyper vid blåscancer beskrevs 2012 (3), och nyligen har en konsensusklassning etablerats för muskelinvasiv blåscancer (4). Med molekylär karaktärisering finns möjligheter att den stora interobservatörsvariabilitet som föreligger för t.ex. tumörgrad (5) kan reduceras genom att i stället använda molekylär gradering (6).

Det finns hypotesgenererande fynd som talar för olika progressionsrisk i de molekylära subtyperna vid icke muskelinvasiv blåscancer och specifikt vid blåscancer stadium T1 (7,8), där tidigare publicerade prognosmarkörer utgör proxys för molekylär subtyp.

Vidare finns data som stödjer att molekylär subtyp predikterar svar på neoadjuvant cisplatinbaserad kombinationskemoterapi (9), och jämfört med patienter med Basal/Skivepitel-lik subtyp (Ba/Sq) predikterar genomiskt instabil subtyp (GU) oberoende av tumörstadium komplett respons i cystektomiprepratat och överlevnad (HR 0.29 (0.11-0.79)) (10). Motsvarande subtypsberoende respons på cisplatinbaserad kombinationskemoterapi föreligger också vid behandling av metastatisk sjukdom (11). GU-subtyp predikterara även respons på checkpoint-hämmarbehandling (12,13), tillsammans med bl a PD-L1-uttryck.

REMISSVERSION

Omfattande ansatser pågår för att implementera prognostisk och prediktiv information från molekylära subtyper vid behandling av blåscancer i klinisk rutin. Analys för FGFR3-mutation och/eller FGFR2/3-fusioner kommer också att krävas i klinnisk rutin för för prediktion av respons på erdafitinib, där ännu bara fas II data föreligger (14).

9.4.2 Panelsekvensering

Vad gäller de praktiska möjligheterna till bred molekylär karakterisering, inklusive identifiering av behandlingsprediktiva fusionsgener, har en större DNA-panel (GMS560) designats genom ett samarbete inom den nationella infrastrukturen för precisionsmedicin Genomic Medicine Sweden (GMS). Förutom fler behandlingsprediktiva och studieinklusionsgrundande mutationer av olika slag tillåter designen även detektion av mer komplexa biomarkörer som mikrosatellitinstabilitet (MSI), tumörmutationsbörda (TMB) och defekt homolog rekombination (HRD). Panelen motsvarar därmed vad gäller sitt innehåll befintliga FDA-godkända genpaneler men kan lättare integreras med övrig diagnostik. Validering samt implementering av panelen vid GMS sju noder, en vid vardera universitetssjukhus, planeras till hösten 2021. DNA-paneler täcker in en stor andel av beskrivna fusionsgener men kan av tekniska skäl aldrig bli helt heltäckande.

Referenser

1. Fransen van de Putte EE, Otto W, Hartmann A et al. Metric substage according to micro and extensive lamina propria invasion improves prognostics in T1 bladder cancer. Urol Oncol 2018;36: 361.e7-361
2. Brierly J, Gospodarowicz M, and Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. UICC International Union Against Cancer 8th edn 2017, Oxford
3. Sjödahl G, Lauss M, Lövgren K et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. Clin Cancer Res 2012;18: 3377-86
4. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol 2020;77: 420-433
5. van Rhijn BW, van Leenders GJ, Ooms BC et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. Eur Urol 2010;57: 1052-7
6. Liedberg F, Lauss M, Patschan O et al. The importance of being grade 3: WHO 1999 versus WHO 2004 pathologic grading. Eur Urol 2012;62: 620-3
7. Lindskrog SV, Prip F, Lamy P et al. An integrated multi-omics analysis indentifies prognostic molecular subtypes of non-muscle invasive bladder cancer. Nat Commun 2021;12: 2301-
8. Patschan O, Sjödahl G, Chebil G et al. A Molecular Pathologic Framework for Risk Stratification of Stage T1 Urothelial Carcinoma. Eur Urol 2015;68: 824-32.
9. Seiler R, Ashab HAD, Erho N et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol 2017;72: 544-554
10. Sjödahl G, Abrahamsson J, Holmsten K et al. Different responses to neoadjuvant chemotherapy in urothelial carcinoma molecular subtypes. medRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2021.05.11.21255912
11. Taber A, Christensen E, Lamy P et al. Molecular correlates of cisplatin-based chemotherapy response in muscle-invasive bladder cancer by integrated multi-omics analysis. Nat Commun 2020;11: 4858-

REMISSVERSION

12. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D et al. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature. 2018;554: 544-548
13. Kim J, Kwiatkowski D, McConkey DJ et al. The Cancer Genome Atlas Expression Subtypes Stratify Response to Checkpoint Inhibition in Advanced Urothelial Cancer and Identify a Subset of Patients with High Survival Probability. Eur Urol 2019;75: 961-964
14. Loriot Y, Necchi A, Park S et al. Erdafitinib in locally advancer or metastatic urothelial carcinoma N Engl J Med 2019;381: 338-48

REMISSVERSION

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

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

Alla patienter med metastatisk sjukdom, primärt eller i återfallssituation, bör diskuteras på MDK.

Även tumörer i övre urinvägar och uretra ska diskuteras på MDK mot bakgrund av dessa tumörers låga incidens och diagnostik och behandlingsalternativens stora spännvidd (⊕⊕).

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, radiolog med vana av PET-DT-granskning alternativt nuklearmedicinare, urolog samt kontaktsjuksköterska och personalkategori med koordinatorsfunktion för standardiserade vårdförlopp, samtliga med specialkunskap inom området. Blåscancer är den urologiska tumörform där MDK oftast resulterar i en ändrad behandlingsplan (1). Vid MDK förevisas omgranskat tumörpreparat (2) och röntgenbilder, och utifrån patientens förutsättningar fattas 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 och som kan vara aktuella för kurativt syftande behandling bör diskuteras på dessa konferenser. Det finns retrospektiva studier av denna patientgrupp som visar att man kunde avstå cystektomi hos upp till var tionde patient efter en omgranskning av patologin (3-5). 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 alla patienter med laminapropria-invasiv blåstumör (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 också ofta betydelse för slutlig behandlingsstrategi för patienter med laminapropria-invasiv tumör (6,7), och bidrar inte sällan till omkategorisering av dessa tumörer till mycket hög risk för progression eller t.o.m. muskelinvasion (4). Vid diskussion av 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 bör också diskuteras vid MDK. MDK-diskussionen genomförs innan en eventuell diagnostisk uretäroskopi, men med tillgång till röntgenologi och kastad urincytologi, för att endast i selekterade fall där

REMISSVERSION

uretäroskopifynd inklusive biopsi har betydelse för behandlingsrekommendationen, genomföra uretäroskopi. Detta mot bakgrund av ett flertal rapporter på senare år som beskrivit tumörimplantation (9) och ökad risk för metakrona blåstumörer efter uretäroskopi av uroteliala tumörer i övre urinvägarna (10-14).

Referenser

1. Gil M, Guerra J, Andrade V et al. The impact of multidisciplinary team conferences in urologic cancer in a tertiary hospital Int Urol Nephrol 2021;53: 41-47
2. Gordetsky J, Collingwood R, Lai WS et al. Second Opinion Expert Pathology Review in Bladder Cancer: Implications for Patient Care. Int J Surg Pathol 2018;26: 12-17
3. Wayment RO, Bourne A, Kay P et al. Second opinion pathology in tertiary care of patients with urologic malignancies. Urol Oncol 2011;29: 194-8
4. Traboulsi SL, Brimo F, Yang Y et al. Pathology review impacts clinical management of patients with T1-T2 bladder cancer. Can Urol Assoc J 2017;11: 188-193
5. Luchey AM, Manimala NJ, Dickinson S et al. Change in Management Based on Pathologic Second Opinion Among Bladder Cancer Patients Presenting to a Comprehensive Cancer Center: Implications for Clinical Practice. Urology 2016;93: 130-4
6. Kurpad R, Kim W, Rathmell WK et al. A multidisciplinaryapproach to the management of urologic malignancies: does it influence diagnostic and treatment decisions? Urol Oncol 2011;29: 78-82
7. 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
8. Tay LJ, Chatterton K, Colemeadow J et al. Improving management of upper tract urothelial carcinoma. BJU Int 2020;126: 5-6
9. Wobker SE, Aron M, Epstein JI. Mechanical Implantation of Urothelium Into Periureteral Soft Tissue: A Series of 4 Cases Mimicking High-stage Urothelial Carcinoma. Am J Surg Pathol 2016;40: 1564-1570
10. Lee JK, Kim KB, Park YH et al. Correlation Between the Timing of Diagnostic Ureteroscopy and Intravesical Recurrence in Upper Tract Urothelial Cancer. Clin Genitourin Cancer 2016;14: e37-41
11. Luo HL, Kang CH, Chen YT et al. Diagnostic ureteroscopy independently correlates with intravesical recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. Ann Surg Oncol. 2013;20: 3121-6
12. Sankin A, Tin AL, Mano R et al. Impact of Ureteroscopy Before Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma on Oncologic Outcomes. Urology 2016;94: 148-53
13. Sung HH, Jeon HG, Han DH et al. Diagnostic Ureterorenoscopy Is Associated with Increased Intravesical Recurrence following Radical Nephroureterectomy in Upper Tract Urothelial Carcinoma. PLoS One 2015;10: e0139976
14. Yoo S, You D, Song C et al. Risk of Intravesical Recurrence After Ureteroscopic Biopsy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Does the Location Matter? J Endourol 2017;31: 259-265

KAPITEL 11

Primär behandling

11.1 Blåscancer

Primär behandling av nyupptäckt blåstumör har i decennier varit transuretral resektion (TURB), som beroende på patientens ålder, slutgiltigt histopatologiskt utlåtande (grad, invasionsdjup, förekomst av Tis), och övriga tumörkarakteristika (tumörstorlek och 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.

11.1.1 Icke-muskelinvasiv blåscancer

Rekommendationer

Tidig endosinstillation bör övervägas i anslutning till TURB vid icke-muskelinvasiv blåscancer med låg risk om inte kontraindikationer föreligger (⊕⊕⊕⊕).

Patienter med intermediär risk för progression bör få adjuvant instillationsbehandling för att reducera risken för återfall (⊕⊕⊕⊕), där cytostatikabehandling kan vara att föredra framför BCG med hänsyn till biverkningsprofilen, medan BCG kan vara att föredra om progressionsrisken bedöms signifikant.

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 eller mycket hög risk för progression (⊕⊕⊕).

11.1.1.1 TaG1-G2-tumörer

Rekommendationer

Behandlingsrekommendationerna styrs av beräknad risk för progression enligt EAUs prognostiska modell från 2021 (bilaga 13).

Låg risk:	TURB + eventuellt tidig endosinstillation
Intermediär risk:	TURB + eventuellt tidig endosinstillation + mitomycin x 6 (alternativt BCG med underhållsbehandling 12 månader)

REMISSVERSION

11.1.1.1.1 Prediktion av progression

Behandling av icke-muskelinvasiv blåscancer styrs av patientens prognos. För att prediktera risk för återfall och progression föreligger flera prognostiska modeller, där gradering enligt WHO 1973 ingår i samtliga. I EAUs nya prognostiska modell från 2021 ingår gradering med både WHO 2004/2016 och WH0 1973, vilket gör detta system mest användbart i den svenska kontexten med gradering enligt både WHO 1999 och WHO 2004/2016. Denna modell baseras på 3401 patienter behandlade med TURB med eller utan adjuvant intravesikal kemoterapi (1) stratifierade för ålder (> 70 år), tumörmultiplicitet (> en tumör), tumörstorlek (tre cm eller större), tumörstadium (T1), samtidig Tis, och tumörgrad (WHO 2004/2016 (HG) respektive WHO 1973 (G1, G2, G3)) i fyra riskgrupper med låg, intermediär, hög och mycket hög risk för progression. För svenska förhållanden görs antagandet att WHO 1999 kan approximeras till WHO 1973, men med speciella hänsyn taget till LMP avseende uppföljning och att LMP riskgrupperas tillsammans med WHO 2004/2016 LG i den prognostiska modellen, där den tregradiga graderingen har ett bättre prognostiskt värde än WHO 2004/2016 (2), givet att WHO 1999 approximeras till WHO 1973.

Ytterligare riskfaktorer* i tabellen nedan utgörs av:

*ålder > 70 år

*fler än en tumör

*tumördiameter > 3 cm

Ovanstående modell innefattar inte patienter med primär Tis eller recidiverande tumörer, liksom andra patologiska faktorer som ökar risken för progression som varianthistologi, kärlinväxt, Tis i prostatiska uretra. Patienter med recidiverande tumörer kan inkluderas i grupperna med intermediär, hög och mycket hög risk utifrån övriga prognosfaktorer. Sannolikheterna för progression i respektive riskgrupp efter 1, 5 och 10 års uppföljning anges i tabellen nedan. Automatisk beräkning av progressionsrisk med hjälp av elektronisk kalkylator finns på https://nmibc.net.

Riskgrupp	**Sannolikhet för progression med 95% konfidensintervall**		
	1 år	5 år	10 år
Med WHO 2004/2016			
Låg risk	0.06% (CI: 0.01%-0.43%)	0.93% (CI: 0.49%-1.7%)	3.7% (CI: 2.3% -5.9%)
Intermediär risk	1.0% (CI: 0.50%-2.0%)	4.9% (CI: 3.4%-7.0%)	8.5% (CI: 5.6%-13%)
Hög risk	3.5% (CI: 2.4%-5.2%)	9.6% (CI: 7.4%-12%)	14% (CI: 11%-18%)
Mycket hög risk	16% (CI: 10%-26%)	40% (CI: 20%-54%)	53% (CI: 36%-73%)
Med WHO 1973			
Låg risk	0.12% (CI: 0.02%-0.82%)	0.57% (CI: 0.21%-1.5%)	3.0% (CI: 1.5%-6.3%)
Intermediär risk	0.65% (CI: 0.36%-1.2%)	3.6% (CI: 2.7%-4.9%)	7.4% (CI: 5.5%-10%)
Hög risk	3.8% (CI: 2.6%-5.7%)	11% (CI: 8.1%-14%)	14% (CI: 10%-19%)
Mycket hög risk	20% (CI: 12%-32%)	44% (CI: 30%-61%)	59% (CI: 39%-79%)

REMISSVERSION

Kalkylator för beräkning av progressionsrisk finns också för mobil app på följande länkar:

iOS https://apps.apple.com/us/app/eau-nmibc-risk-calculator/id1578482687

Android på https://play.google.com/store/apps/details?id=net.ydeal.nmibc

Låg risk

Patienter med TaG1 tumör har mycket låg risk för progression till muskelinvasion (< 5 procent) och död i blåscancer, men en betydande risk för återfall. Tidig endosinstillation med mitomycin eller epirubicin som kan ges i samband med TURB har utvärderats i ett antal prospektiva studier och metaanalyser (3,4). Nyligen publicerades resultaten av den hittills största jämförande studien som innefattade en planerad subgruppsanalys efter riskkategori där den relativa riskreduktionen var 27 procent (9 procent absolut) efter tre års uppföljning (5). Det föreligger sannolikt ett tilläggsvärde med tidig endosintillation även vid användande av PDD/NBI i samband med TURB för att ytterligare reducera risken för recidiv (6). Förutom tidig endosinstillation har postoperativt spoldropp med koksalt eller sterilt vatten visat sig kunna reducera risken för återfall (4,7). Angående betydelsen av hur TURB genomförs och risken för senare tumörrecidiv, se bilaga 3.

Intermediär risk

Hos patienter med intermediär risk för progression enligt EAUs prognostiska modell rekommenderas tilläggsbehandling med 6 doser mitomycin, en gång i veckan med start 2-4 veckor efter TURB (bilaga 5). Även om BCG-behandling anses vara det mest effektiva preparatet för att minska förekomsten av återfall (8–12), ger BCG upphov till väsentligt högre frekvens av biverkningar än mitomycin (13). Om risken för progression för en enskild individ i intermediärriskgruppen är hög rekommenderas däremot BCG med underhållsbehandling i 12 månader. Vid upprepade återfall trots mitomycinbehandling rekommenderas adjuvanta BCG-instillationer som second-line med start 3-4 veckor efter TURB (14).

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.

Hög risk och mycket hög risk

Rekommendationer

Vid stadium T1 rekommenderas reresektion av tumörbärande område om inte primär cystektomi är aktuellt utifrån prognostisk information redan efter primärresektionen (⊕⊕⊕).

För patienter i EAUs högriskgrupp rekommenderas BCG-instillationer (6+3+3+3) med underhållsbehandling minst 12 månader (⊕⊕⊕).

I gruppen med mycket hög risk enligt EAUs prognostiska modell bör radikal cystektomi övervägas alternativt BCG-instillationer med underhållsbehandling minst 12 månader (⊕⊕).

Denna patientgrupp har enligt EAUs prognostiska modell (bilaga 13) betydande risk för progression till muskelinvasiv sjukdom. Det är viktigt att komma ihåg att det finns en risk för understaging, dvs. att patienten faktiskt har en muskelinvasiv tumör trots att PAD-utlåtandet visar T1-tumör, vilket kan förekomma i upp till 25 procent av fallen (15). Flera studier har

REMISSVERSION

dessutom visat att patienter med T1-tumör som genomgår en kontrollundersökning 4–6 veckor efter TURB i mer än hälften av fallen har kvartumör i blåsan (16). Generellt rekommenderas därför re-resektion inom 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, vilket minskar risken för progression (17). Däremot är re-resektion inte nödvändigt vid primärt radikalt receserad TaG3-tumör om muskel finns med i resektatet (18,19). Vid re-resektion ska alltid resektionsbiopsier tas från området där primärtumören förelåg. Vid re-resektion bör patienten också genomgå mapping-biopsier (alternativt PDD/NBI-assisterad provtagning) från blåsslemhinnan och prostatiska uretra om detta inte har gjorts i samband med primär TURB, eftersom konkomittant Tis eller tumörväxt i prostatiska uretra påverkar handläggningen.

Om T1-tumör (eller Tis, Ta eller T0) verifieras vid re-resektion (dvs. 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) i åtminstone ett år ger lägre återfallsfrekvens (20–25). I en prospektiv randomiserad multicenterstudie förelåg ingen skillnad i progression, och endast en liten skillnad i återfallsfri överlevnad sågs mellan ett års och tre års underhållsbehandling med BCG (59 respektive 64 procent) vid sjuårsuppföljning (24). I detta vårdprogram rekommenderas därför att ge induktionsbehandling med BCG och ytterligare 3 instillationer en gång i veckan, 3 månader, 6 månader och 12 månader efter start av induktionsbehandling (sammanlagt 15 instillationer)(se nedan och bilaga 5).

- Induktions-BCG ges en gång i veckan i 6 veckor.
- Kontrollcystoskopi + cytologi utförs 6 veckor efter avslutad behandling (cystoskopi med biopsi behövs inte vid negativ cystoskopi och kastad urincytologi (26)).
- Underhålls-BCG ges en gång i veckan i 3 veckor vid negativ cystoskopi och kastad urincytologi vid 3,6 och 12 månader efter induktionsbehandlingen.
- Om det finns kvarvarande Tis vid kontroll kan ytterligare en induktionsbehandling med BCG x 6 övervägas (se nedan angående återfall efter BCG).

Viktiga riskfaktorer för progression vid T1-tumör är stor tumör (> 3 cm), multipla T1-tumörer, kvarvarande T1-tumör vid re-resektion (27), djup infiltration av lamina propria (28), endoskopiskt svåråtkomlig tumör och tumör i divertikel, tumörinväxt i kärl (29) och varianthistologi såsom storcellig nested variant, småcellig/neuroendokrin, plasmocytoid, sarkomatoid eller mikropapillär differentiering (29)(se tabell nedan). Konkomittant Tis har tidigare bedömts öka risken, men i den nordiska T1-studien (14) med modern handläggning i form av re-resektion och underhålls-BCG-behandling var det snarast en gynnsam faktor. Dock ökar förekomst av Tis i prostatiska uretra påtagligt risken för progression (30). Femårsöverlevnaden efter primär cystektomi för patienter med T1-sjukdom överstiger 80 procent (31). Konkomittant Tis i blåsan ökar risk för att sådan också föreligger i uretärer eller uretra som inte påverkas av blåsinstillationer varför man vid blåsbevarande behandling noggrant måste monitorera även dessa lokaler, varför kastad urincytologi teoretiskt har fördelar jämfört med blåssköljvätska vid uppföljning framförallt av denna patientgrupp med hög risk för progression (32).

REMISSVERSION

Riskfaktorer för progression vid T1-tumör
Stor T1-tumör (> 3 cm)
Multipla T1-tumörer
Kvarvarande T1-tumör vid re-resektion
Kärlinväxt
Djup inväxt i lamina propria (T1e)
Tumör svåråtkomlig för resektion och tumör i divertikel
Ogynnsam histologi (storcellig nested variant, småcellig/ neuroendokrin, plasmocytoid, sarkomatoid eller mikropapillär m.fl.)
Konkomittant Tis, speciellt i prostatiska uretra

11.1.1.2 Återfall efter BCG-behandling

Rekommendation

För icke-BCG-responsiv respektive BCG-refraktär blåscancer rekommenderas radikal cystektomi (⊕⊕)

Det föreligger olika kategorier med tumöråterfall efter BCG-behandling, och tabellen nedan åskådliggör kategorierna BCG-refraktär, återfall efter avlsutad underhålls-BCG-behandling och icke-BCG-responsiv sjukdom under/efter behandling av icke-muskelinvasiv blåscancer. Definitionen av icke-BCG-responsiv sjukdom har nyligen föreslagits (33). Patienter med låggradig exofytisk tumör eller Tis vid första kontroll efter BCG-behandling kan i upp till 50 procent av fallen fortfarande svara på ytterligare BCG-behandling (34, 35). Eftersom progressionsrisken är ökad (36, 37) hos patienter med kvarvarande framför allt höggradig eller lamina propria-invasiv tumör efter en induktionsbehandling (BCG-refraktär sjukdom), bör tidig cystektomi diskuteras med denna grupp av patienter. Om Tis eller exofytiskt återfall upptäcks vid den första kontrollen efter ytterligare en induktionsbehandling med BCG x 6, betraktas patienten också som icke-BCG-responsiv och bör därför rekommenderas cystektomi.

Återfall i samband med eller efter BCG-behandling av högrisk blåscancer
BCG-refraktär sjukdom
1) Lamina propria invasiv sjukdom vid tremånaderskontroll efter BCG-induktion

REMISSVERSION

2) TaG3/HG tumör vid tre och/eller sexmånaderskontroll efter BCG-induktion efter antingen reinduktion eller en första underhållsserie med BCG
3) Tis (utan samtidig papillär tumör) som persisterar tre och sex månader efter BCG-induktion efter antingen reinduktion eller en första underhållsserie med BCG
4) TaG3/HG tumör under pågående underhålls-BCG
Återfall efter avslutad underhålls-BCG
1) Återfall med TaG3/HG tumör efter avslutad underhålls-BCG trots initial respons
Icke-BCG-responsiv sjukdom
1) BCG-refraktär sjukdom enligt ovan eller T1TaG3/HG recidiv inom 6 månader efter avslutad BCG induktion och en underhållsserie (med totalt minst 5+2 instillationer)

För patienter som återfaller sex månader eller senare efter avslutad underhålls-BCG-behandling med TaG3/HG eller Tis sex månader efter avslutad underhålls-BCG-behandling kan både radikal cystektomi och förnyad induktions-BCG-behandling övervägas. I en nypublicerad randomiserad studie (HYMN) randomiserades patienter med återfall efter induktion/underhålls-BCG mellan förnyad induktions-BCG och radiofrekvens-inducerade hyperterma mitomycininstillationer, där patienter med enbart papillär tumör hade samma sjukdomsfria överlevnad i bägge armarna (HR 0.50 (0.2-1.2), medan för de med samtidig Tis och papillär tumör var den experimentella behandlingen sämre (HR 2.1 (1.2-3.6) (38). Möjligheten för framgångsrik ytterligare blåsbevarande behandling efter BCG-behandling är större i frånvaro av samtidig Tis (39). Ytterligare intravesikala behandlingar med andra mediciner (interferon, gemcitabin/docetaxel (40), EMDA (electromotive drug administration) och termokemoterapi (se bilaga 15)) respektive systemisk pembrolizumab (41) anses vara experimentella men omfattande forskning pågår (42) och saknar ännu tillräckligt vetenskapligt underlag.

11.1.1.3 Carcinoma in situ (Tis)

Rekommendation

Patienter med primär Tis i urinblåsan rekommenderas BCG-instillationer (⊕⊕⊕⊕)

Att ha Tis i blåsan innebär hög risk för framtida utveckling av infiltrativ cancer (43). 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 (44) och tumörformen svarar generellt mycket bra på behandling med BCG; av 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 (45,46).

BCG-behandling bör inledas inom 3–4 veckor efter TURB och ges en gång i veckan i sex veckor. Om den första kontrollundersökningen inte påvisar kvarvarande sjukdom rekommenderas efter

REMISSVERSION

induktionsbehandling med BCG ytterligare 3 instillationer en gång i veckan efter 3 månader, 6 månader och 12 månader (sammanlagt 15 instillationer) (bilaga 5).

Precis som vid TaG3- och T1-tumör kan i fall av kvarvarande Tis ytterligare 6 behandlingar med BCG övervägas, eftersom vissa patienter med Tis svarar på behandlingen med fördröjning och därmed kan behöva två induktionsbehandlingar med BCG (47). Vid utebliven behandlingseffekt trots 12 instillationer får sjukdomen betraktas som BCG-refraktär (se tabell ovan) och cystektomi rekommenderas då för patienter utan allvarlig samsjuklighet.

Referenser

1. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. Eur Urol. 2021;79: 480-488
2. Van Rhijn BWG, Hentschel AE, Bründl J et al. Multi-center EAU Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study Consortium on the WHO1973 WHO 2004 2016 Classification Systems for Grade. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. Eur Urol Oncol. 2021;4: 182-91
3. 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
4. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? Eur Urol 2016;69: 231-44
5. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. Eur Urol 2018; 73: 226-232
6. Sari Motlagh R, Mori K, Laukhtina E et al. Impact of enhanced optical techniques at time of TURBT with or without single immediate intravesical chemotherapy on recurrence rate of NMIBC, a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. BJU Int. 2021 Mar 8. doi: 10.1111/bju.15383. Epub ahead of print. PMID: 33683778.
7. Onishi T, Sugino Y, Shibahara T et al. Randomized controlled study of the efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2017;119: 276-282
8. 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
9. 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
10. 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

11. 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 recurrene and toxicity. J Urol 2003;169: 90-95
12. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A et al. Long-term efficacy of manitenance 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
13. Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guérin for Ta, T1 bladdertumours is not associated with increased toxicity: results from a EORTC Phase III trial. Eur Urol 2003;44: 429-34
14. Hemdan T, Johansson R, Jahnson S 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
15. 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
16. Patschan O, Holmäng S, Hosseini A et al. Second-look resection for primary stage T1 bladder cancer: a population-based study. Scand J Urol 2017;51: 301-307
17. Eroglu A, Ekin RG, Koc G, Divrik RT. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. Int J Clin Oncol. 2020 Apr;25(4):698-704. doi: 10.1007/s10147-019-01581-0. Epub 2019 Nov 23. PMID: 31760524.
18. Holmäng S. High-grade non-muscle-invasive bladder cancer: is re-resection necessary in all patients before intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment? Scand J Urol. 2013;47: 363-9
19. Gordon PC, Thomas F, Noon AP et al. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use. Eur Urol Focus 2019;5: 650-657
20. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Mainenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000;163: 1124-9
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations

Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial "NIMBUS". Eur Urol. 2020;78: 690-98
26. Swietek N, Waldert M, Rom M et al. 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
27. Ferro M, Vartolomei MD, Cantiello F et al. High-Grade T1 on Re-Transurethral Resection after Initial High-Grade T1 Confers Worse Oncological Outcomes: Results of a Multi-Institutional Study. Urol Int 2018;101: 7-15
28. Fransen van de Putte EE, Otto W, Hartmann A et al. Metric substage according to micro and extensive lamina propria invasion improves prognostics in T1 bladder cancer. Urol Oncol 2018;36: 361.e7-361.e13
29. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol 2015;33: 643-650
30. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. Eur Urol 2012;62: 118-125
31. 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
32. Giannarini G, Birkhäuser FD, Recker F et al. Bacillus Calmette-Guérin failure in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder may be due to the urologist's failure to detect urothelial carcinoma of the upper urinary tract and urethra. Eur Urol. 2014;65: 825-31
33. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. J Clin Oncol 2016;34: 1935-1944
34. 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
35. 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
36. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumours. J Urol 2003;169: 1706-8
37. 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
38. Tan WS, Panchal A, Buckley L et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. Eur Urol 2019;75: 63-71
39. Li R, Sundi D, Zhang J et al. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guérin. Eur Urol 2020;78: 387-99

40. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N et al. Multi-Institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. J Urol 2020;203: 902-909
41. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021 May 26:S1470-2045(21)00147-9. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00147-9
42. Soria F, Giordano A, Shariat SF et al. Bladder sparing landscape for bacillus Calmette-Guérin unresponsive bladder cancer. Curr Opin Urol 2020;30: 542-546
43. Lamm DL. Carcinoma in situ. Urol Clin North Am 1992;19: 499-508
44. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA et al. Bacillus Calmette-Guerin 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
45. 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
46. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1995;153: 564-72
47. 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

11.1.2 Muskelinvasiv blåscancer (T2–T4b)

Rekommendationer

Patienter med muskelinvasiv blåscancer T2–T4aN0M0 med gott allmäntillstånd (PS 0–1) och god njurfunktion (GFR > 50 ml/min) bör erbjudas neoadjuvant cytostatikabehandling med cisplatin-innehållande kombinationscytostatika i 3–4 cykler och radikal cystektomi (⊕⊕⊕⊕).

Om cisplatin inte kan ges bör prioritet ges till omedelbar cystektomi (⊕⊕⊕⊕).

Fördröjd behandling försämrar överlevnaden (⊕⊕⊕⊕).

Patienter med goda medicinska och biologiska förutsättningar och med lokalt avancerad sjukdom (cT4b) eller begränsad lymfkörtelspridning bör kunna diskuteras på MDK för induktionskemoterapi. Vid remission kan radikal cystektomi/strålbehandling med konsoliderande resektion/strålbehandling av preterapeutiskt påvisad metastas övervägas i enstaka utvalda fall (⊕⊕).

11.1.2.1 Kurativ behandling

Vid muskelinvasiv blåscancer är standardbehandlingen radikal cystektomi som föregås av neoadjuvant cytostatikabehandling (gäller T2a–T4aN0M0) (se bilaga 8 och bilaga 10). Patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och ålder påverkar om sådan radikal kirurgi är möjlig, men dessa faktorer påverkar också omfattningen av kirurgin, t.ex. 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). Med åldern ökar också risken för sjuklighet och dödlighet sekundärt till ingreppet (3,4). Det finns i dag rapporterat 15 procent 90-dagarsdödlighet efter radikal cystektomi hos patienter över 80 år (5). Andra indikationer för radikal cystektomi än

REMISSVERSION

T2–T4a-tumör är t.ex. BCG-refraktär respektive icke-BCG-responsiv sjukdom och icke-muskelinvasiv sjukdom med hög eller mycket hög risk för progression enligt EAUs prognostiska modell. Cystektomi bör genomföras utan fördröjning för att inte försämra överlevnaden efter kirurgin (6).

Ett alternativ till radikal cystektomi är kurativt syftande strålbehandling med eller utan konkomittant kemoterapi (7,8) (se nedan).

Vid muskelinvasiv blåscancersjukdom utgör ”ren” urotelial cancer den vanligaste morfologin, men samtidigt inslag av annan morfologi ses hos en av tre patienter (9). Vid förekomst av annan än urotelial morfologi bör patologutlåtandet ange procentuell andel (10). Inslag av annan morfologi kan ha betydelse för prognos men även för val av behandling (11), t.ex.

- urotelial cancer med skivepitel, körtel, eller småcellig differentiering
- nested variant
- mikrocystisk
- mikropapillär
- lymphoepitheliom-lik
- plasmocytoid
- storcellig
- lipidrik
- klarcellig (glykogenrik)
- sarkomatoid

Radikal cystektomi bör övervägas vid skivepitelcancer, adenokarcinom, sarkomatoid cancer, mikropapillär cancer eller nested variant stadium T1–T4a. Blandad histologi (urotelial cancer med inslag av skivepitel eller körteldifferentiering) har sannolikt samma chans att respondera på neoadjuvant cytostatikabehandling som ren urotelial cancer inför cystektomi (12). Också småcellig/neuroendokrin och mikropapillär cancer kan ha nytta av neoadjuvant kemoterapi, men evidensen för detta är sparsamma (13,14). Under senare år har molekylära subtyper vid blåscancer baserat på huvudsakligen RNA-uttryck identifierats (15,16). De molekyära subtypernas exakta prognostiska och prediktiva potential återstår att definiera systematiskt liksom deras relation till de ovan beskrivna morfologiska varianterna av urotelial cancer. Även förekomst av kärlinväxt i transuretralt resektionsmaterial ökar risken för lymfkörtelmetastaser och blåscancerdöd (17-21) efter radikal cystektomi.

Vid urakuscancer (adenokarcinom utgånget från urakus) är regional lymfkörtelutrymning och blåsresektion aktuellt alternativt radikal cystektomi om detta krävs för att erhålla radikal excision. För patienter med urakuscancer med peritoneal spridning finns rapporterat cytoreduktiv kirurgi med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) (22-24), och diagnostisk laparoskopi med cytologi på bukvätska kan därför vara av värde för att planera den radikala kirurgin (25). Tumörmarkörer i serum kan också vara av värde preoperativt i diagnostiken av urachuscancer och möjligtvis i uppföljningen (t ex CEA).

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

REMISSVERSION

11.1.2.2 Induktionskemoterapi vid lokalt avancerad sjukdom, lymfkörtelmetastaserad sjukdom eller solitär fjärrmetastas

Patienter med lokalt avancerad sjukdom, dvs. bäckenfixerad tumör (T4b), lymfkörtelspridning (N+) eller solitär fjärrmetastas, bör övervägas för induktionscytostatikabehandling med platinumbaserad kombinationskemoterapi, varefter remissionsbedömning efter 3 behandlingar inför ytterligare kemoterapi till maximalt sex preoperativa behandlingar kan göras med syfte till eventuell radikal cystektomi och konsoliderande extirpation av samtlig preterapeutiskt påvisad spridning vid behandlingsrespons (26-29). Retrospektiva data talar för att kemoterapi före kirurgi ger bättre överlevnad än primär kirurgi (30-32). Det finns också hypotesgenererande data som stödjer användandet av FDG-PET-DT för att monitorera induktionscytostatikabehandling (33-36). Samtidig 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 inte är möjlig, finns komplett patologisk respons rapporterat i samma omfattning med kombinationen karboplatin-gemcitabin (30 respektive 33 procent) (37).

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. Kim S, Kokorovic A, Sharma V et al. Factors predicting early mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma in a contemporary cohort of patients. Can Urol Assoc J. 2020;14: E636-42
5. 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
6. Russell B, Liedberg F, Khan MS et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. Eur Urol Oncol. 2020;3: 239-249
7. 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
8. Häggström C, Garmo H, de Luna X et al. Survival after radiotherapy versus radical cystectomy for primary muscle-invasive bladder cancer: A Swedish nationwide population-based cohort study. Cancer Med 2019;8: 2196-2204
9. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
10. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol 2016;70: 106-119
11. Mori K, Abufaraj M, Mostafaei H et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Variant Histology in Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated with Radical Cystectomy. J Urol 2020;204: 1129-40

12. 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
13. Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB et al. Refining patient selection selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. J Urol 2014;191: 40-7
14. Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. Cancer 2017; 2017;123: 4346-4355
15. Sjödahl G, Lauss M, Lövgren K et al. A molecular taxonomy for urethelial carcinoma. Clin Cancer Res 2012;18: 3377-86
16. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol 2020;77: 420-433
17. 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
18. 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
19. 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 2015;116: 44-9
20. Mari A, Kimura S, Foerster B et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. BJU Int 2019;123: 11-21
21. Kollberg P, Chebil G, Eriksson P, Sjödahl G, Liedberg F. Molecular subtypes applied to a population-based modern cystectomy series do not predict cancer-specific survival. Urol Oncol 2019;37: 791-799
22. Liu Y, Ishibashi H, Hirano M et al. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei Arising from Urachus. Ann Surg Oncol 2015;22: 2799-80
23. Krane LS, Kader AK, Levine EA. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with peritoneal carcinomatosis secondary to urachal adenocarcinoma. J Surg Oncol 2012;105: 258-60
24. Mertens LS, Behrendt MA, Mehta AM, et al. Long-term survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with peritoneal metastases of urachal cancer. Eur J Surg Oncol 2019;45: 1740-1744
25. Stokkel LE, Mehta AM, Behrendt MA et al. Diagnostic Laparoscopy and Abdominal Cytology Reliably Detect Peritoneal Metastases in Patients with Urachal Adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2020;27: 2468-2475
26. Meijer RP, Mertens LS, van Rhijn BW et al. Induction Chemotherapy Followed by Surgery in Node Positive Bladder Cancer. Urology 2014, 83: 134-139
27. 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
28. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. J Urology 2001;165: 811-814

29. 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
30. Afferi L, Zamboni S, Karnes RJ, et al. The impact of treatment modality on survival in patients with clinical node-positive bladder cancer: results from a multicenter collaboration. World J Urol 2020;39: 443-51
31. Aljabery F, Liedberg F, Häggström C et al. Management and outcome of muscle-invasive bladder cancer with clinical lymph node metastases. A nationwide population-based study in the bladder cancer data base Sweden (BladderBaSe). Scand J Urol 2019;53: 332-338
32. Zargar-Shoshtari K, Zargar H, Lotan Y et al. A Multi-Institutional Analysis of Outcomes of Patients with Clinically Node Positive Urothelial Bladder Cancer Treated with Induction Chemotherapy and Radical Cystectomy. J Urol 2016;195: 53-9
33. 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
34. Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M et al. [(18)F]Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography response evaluation can predict histological response at surgery after induction chemotherapy for oligometastatic bladder cancer. Scand J Urol 2017;51: 308-313
35. van de Putte EEF, Vegt E, Mertens LS et al. FDG-PET/CT for response evaluation of invasive bladder cancer following neoadjuvant chemotherapy. Int Urol Nephrol 2017; 49: 1585-1591
36. Abrahamsson J, Kollberg P, Almquist H et al. Complete Metabolic Response with FDG-PET-CT Predicts Survival after Induction Chemotherapy in patients with Clinically Node-positive Bladder Cancer. BJU Int. 2021 Feb 24. doi: 10.1111/bju.15374. Epub ahead of print. PMID: 33626220.
37. Mertens LS, Meijer RP, Kerst JM et al. Carboplatin based induction chemotehrapy for nonorgan confined bladder cancer—a reasonable alternative for cisplatin unfit patients? J Urol 2012;188: 1108-13

11.1.2.3 Neoadjuvant cytostatikabehandling

Drygt 50 procent av de patienter som opererats med radikal cystektomi får återfall lokalt och/eller med fjärrmetastaser, vilket avspeglar en hög förekomst av mikrometastaser vid tidpunkten för kirurgi (1-4). Syftet med perioperativ (neoadjuvant/adjuvant) cytostatikabehandling är att eliminera systemisk mikrometastasering 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 eliminera eventuella mikrometastaser och samtidigt uppnå en gynnsam downstaging av primärtumören (5). Nackdelen med neoadjuvant cytostatikabehandling är potentiell överbehandling av lågriskpatienter och fördröjd kirurgi för patienter med tumörer som inte är känsliga för. Det finns dock ingen säkerställd skillnad i fördelningen av postoperativa komplikationer för patienter som erhållit neoadjuvant cytostatikabehandling jämfört med enbart cystektomi (6). Cystektomi utförs ungefär

4 veckor efter avslutad neoadjuvant behandling, så fort patientens allmäntillstånd och övriga parametrar tillåter.

Det finns stark evidens för användande av neoadjuvant cisplatin-innehållande kombinationskemoterapi inför kurativ behandling (cystektomi eller kurativ strålbehandling) av muskelinvasiv blåscancer. Tre metaanalyser av individuella patientdata från randomiserade studier visar 5 procents förbättrad överlevnad hos patienter som fått neoadjuvant cytostatikabehandling inför cystektomi eller strålbehandling (7-9). I ytterligare en global randomiserad fas III-multicenterstudie förbättrades tioårsöverlevnaden från 30 procent till 36 procent för de patienter som fick neoadjuvant cytostatikabehandling före kurativt syftande radikal kirurgi eller strålbehandling (10), 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 (GFR > 50–60 ml/min). Olika platinum kombinationsbehandlingar ingick i de olika studierna, likväl som olika primära behandlingar (cystektomi, strålbehandling eller en kombination av dessa).

En rekommenderad cytostatikaregim är dd-MVAC (metotrexat, vinblastin, doxorubicin och cisplatin) givet varannan vecka, med stöd av G-CSF, i 3–4 cykler (11-13). Denna cytostatikaregim är vältolererad och ger en hög dosintensitet av cisplatin på kort tid. En annan vanligt använd neoadjuvant cytostatikaregim är GC (gemcitabin-cisplatin) som kan ges med antingen 3-veckors eller 4-veckors schema i 3–4 cykler (14, 15). Retrospektiva studier indikerar att effekten av neoadjuvant dd-MVAC och GC är likvärdig avseende lokal downstaging och överlevnad (16-20). En nyligen delvis publicerad randomiserad fas III studie jämför 6 cykler med dd-MVAC med 4 cykler med 3-veckors GC (21). Man såg ingen skillnad i komplett respons mellan de två behandlingsarmarna men en högre partiell respons till fördel för dd-MVAC. Överlevnadsdata är ännu inte publicerade.

För patienter med rent småcellig differentiering rekommenderas cisplatin-etoposid (22).

Flertalet studier pågår med immunterapi, målstyrda läkemedel och antikroppsläkemedels-konjugat (ADC) som neoadjuvant och/eller adjuvant behandling

Om cisplatin inte kan ges pga. exempelvis försämrad njurfunktion (GFR < 50 ml/min), samsjuklighet eller nedsatt allmäntillstånd bör neoadjuvant behandling inte ges, utan prioritet ges till omedelbar cystektomi.

Om den neoadjuvanta behandlingen måste avbrytas skall patienten planeras för cystektomi eller bedömas för kurativ strålbehandling om cystektomi inte längre är genomförbart.

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. J Urol 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

REMISSVERSION

5. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. Eur Urol 2012;61: 1229-38
6. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy D, alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 349: 859-866
7. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003;361: 1927-1934
8. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005; 48: 202-205; discussion 205-206
9. Winquist E, Kirchner TS, Segal R et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2004;171: 561-569.
10. International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical ResearchCouncil 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
11. 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
12. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. J Clin Oncol 2014; 32: 1895-1901
13. Zargar H, Shah JB, van de Putte EEF et al. Dose dense MVAC prior to radical cystectomy: a real-world experience. World J Urol 2017;35: 1729-1736
14. 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: 3068-3077
15. Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? Acta Oncol 2008;47: 110-119
16. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2015;67: 241-249
17. Yuh BE, Ruel N, Wilson TG et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 2013;189: 1682-1686

18. Kim HS, Jeong CW, Kwak C et al. Pathological T0 Following Cisplatin-Based Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Network Meta-analysis. Clin Cancer Res 2016;22: 1086-1094
19. Yin M, Joshi M, Meijer RP et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. Oncologist 2016;21: 708-715
20. Goel S, Sinha RJ, Bhaskar V et al. Role of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: Experience over the last decade. Asian J Urol 2019;6: 222-229
21. Pfister C, Gravis G, Fléchon A et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine amd cisplatin as preioperative chemotherapy for patienst with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary endoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. Eur Urol 2021;79: 214-221
22. 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

11.1.3 Behandling muskelinvasiv blåscancer

Urinavledning

Förutom preoperativ information ska patienten ges möjlighet att träffa stomisköterska eller kontaktsjuksköterska med kunskap inom området före operationen inför beslutet om typ av urinavledning. Patienten bör också förutom principiella skillnader mellan olika typer av urinavledning få kunskap om aktuella resultat vid den enhet där den planerade kirurgin kommer att utföras. Om möjligt bör patienten också erbjudas att träffa en patient som genomgått liknande ingrepp.

Robotassisterad radikal cystektomi (RARC)

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

Kurativ extern strålbehandling och radiokemoterapi

Patienter som är aktuella för kurativa behandlingsalternativ och som inte kan eller vill genomgå radikal cystektomi bör erbjudas strålbehandling som ett kurativt behandlingsalternativ (⊕⊕).

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

Adjuvant cytostatikabehandling

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

I de fall där neoadjuvant behandling av något skäl inte givits enligt standardförfarande kan adjuvant behandling övervägas till selekterade patienter med histopatologisk pT3/pT4 och/eller pN+ (⊕⊕).

REMISSVERSION

Komplikationsregistrering efter cystektomi

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

11.1.4 Urinavledning

Rekonstruktion av urinkanalen efter cystektomi eller cysturetrektomi bör individualiseras till uretäroenterostomi, blåssubstitut (i frånvaro av utbredd carcinoma in situ i blåsan samt tumörengagemang av prostatiska uretra och blåshals hos man respektive kvinna) eller kontinent kutan urinavledning. I utvalda fall kan andra rekonstruktioner vara aktuella som t ex uretärokutaneostomi vid uttalad komorbiditet och kvarvarande övre urinvägar på endast en sida, uretärouretäroanastomos med unilateral nefrostomi (1) eller kolonkonduktor. 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 under de senaste åren har färre patienter fått kontinent rekonstruktion (2). I Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancers sammanställning för 2019 (RODRET), erhöll bara 7 procent av patienter som genomgick cystektomi för primärt muskelinvasiv blåscancer en kontinent rekonstruktion. Denna minskning kan bero på att allt fler äldre patienter erbjuds cystektomi, men den kan också bero på att kontinent rekonstruktion kan vara behäftad med större komplikationsrisker och risker för reoperation (29 respektive 22 procent), åtminstone i ett svenskt populationsbaserat material (3). Vidare påvisade s.k. tredjepartsvalidering med oberoende granskare efter medianuppföljning mer än 10 år efter kontinent kutan urinavledning enligt Lundiana att varannan patient hade blivit föremål för någon typ av omoperation under observationstiden (4). Olika definitioner av kontinens påverkar funktionella resultat efter blåssubstitut (5). I studier där funktionella resultat efter blåssubstitut studerats med validerade patientenkäter har resultaten varit sämre än enligt tidigare rapporterade data avseende inkontinens (6-8), vilket också kan ha påverkat användandet av denna typ av urinavledning.

Referenser

1. Jancke G, Baseckas G, Brändstedt J et al. End-to-end ureteroureteroanastomosis with unilateral nephrostomy: revival of a forgotten technique suitable for a modern context?. Scand J Urol 2019;53: 435-438
2. https://statistik.incanet.se/urinblasecancer/
3. Liedberg F, Holmberg E, Holmäng S 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
4. Liedberg F, Gudjonsson S, Xu A et al. Long-term third-party assessment of results after continent cutaneous diversion with Lundiana pouch. BJU Int 2017; 120: 530-536
5. Liedberg F, Ahlgren G, Baseckas G et al. Long-term functional outcomes after radical cystectomy with ileal bladder substitute: does the definition of continence matter? Scand J Urol 2017;51: 44-49
6. Anderson CB, Feurer ID, Large MC et al. Psychometric characteristics of a condition-specific, health-relatedquality-of-life survey: the FACT-Vanderbilt Cystectomy Index. Urology 2012;80: 77-83

REMISSVERSION

7. Novara G, Ficarra V, Minja A et al. Functional results following vescica ileale Padovana (VIP) neobladder: midterm follow-up analysis with validated questionnaires. Eur Urol 2010;57: 1045-51
8. 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

11.1.5 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 (extrakorporeal) teknik eller intrakorporealt med robotteknik. Potentiella fördelar med RARC jämfört med öppen cystektomi är mindre perioperativ blödning och därmed transfusionsbehov och kortare vårdtid och konvalescens (3,4).

Komplikationer efter radikal cystektomi inom 90 dagar efter operationen är vanligt vid standardiserad komplikationsregistrering och drabbar upp till två av tre patienter (5). Risken för komplikationer ökar med faktorer såsom hög ålder, tidigare buk- eller bäckenkirurgi och ASA-score > 2, och därför finns det sannolikt selektionsbias i de större studier som undersökt allvarliga komplikationer efter RARC (6-8). I de randomiserade studierna som föreligger rapporteras dock ingen skillnad i komplikationer (9-12). Komplikationsfrekvensen efter RARC påverkas också av tillkomsten av nya metodberoende komplikationer såsom ökad förekomst av stenos eller läckage i uretero-intestinala anastomoser i tidiga serier och populationsbaserade material (13-15), vilket dock inte har rapporterats från expertcentra (16).

Cancerspecifik överlevnad efter RARC finns i dag rapporterat från flera randomiserade serier inklusive en studie med non-inferiority design (10,17,18). Rapportering av porthålsmetastaser är sannolikt föremål för publikationsbias, och i en svensk genomgång var sådant postoperativt återfall associerat med kärlinväxt i tumören (19). I en randomiserad studie (18) och en systematisk översikt (20) rapporteras en liten ökad risk för atypiska metastaslokaler efter RARC jämfört med öppen cystektomi.

I den största randomiserade studien jämförande RARC och öppen cystektomi förelåg ingen skillnad i HRQoL estimerat med FACT-VCI postoperativt efter 3 och 6 månader (21). Kostnadsjämförelser mellan RARC och öppen cystektomi saknas, med studier pågår (22).

Referenser

1. Parra RO, Andrus CH, Jones JP et al. 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 et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. BJU Int 2003;92: 232-6
3. Rai BP, Bondad J, Vasdev N et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. Cochrane Database Syst Rev 2019;4: CD011903
4. Sathianathen NJ, Kalapara A, Frydenberg M et al. Robotic Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol 2019;201: 715-720
5. Shabsigh A, Korets R, Vora KC et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol. 2009;55: 164-74

REMISSVERSION

6. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. Eur Urol 2010;57: 274-81
7. Khan MS, Elhage O, Challacombe B et al. Analysis of early complications of robotic-assisted radical cystectomy using a standardized reporting system. Urology 2011;77: 357-62
8. Novara G, Catto JW, Wilson T et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 2015;67: 376-401
9. Nix J, Smith A, Kurpad R et al. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. Eur Urol 2010;57: 196-201
10. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2018;391: 2525-2536
11. Khan MS, Gan C, Ahmed K et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). Eur Urol 2016;69: 613-21
12. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol 2015;67: 1042-50
13. Hussein AA, Hashmi Z, Dibaj S et al. Reoperations following Robot-Assisted Radical Cystectomy: A Decade of Experience. J Urol 2016;195: 1368-76
14. Presicce F, Leonardo C, Tuderti G et al. Late complications of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal urinary diversion [published online ahead of print, 2020 Aug 3]. World J Urol 2020;10.1007/s00345-020-03378-7. doi:10.1007/s00345-020-03378-7
15. Goh AC, Belarmino A, Patel NA et al. A Population-based Study of Ureteroenteric Strictures After Open and Robot-assisted Radical Cystectomy. Urology 2020;135: 57-65
16. Hosseini A, Dey L, Laurin O, et al. Ureteric stricture rates and management after robot-assisted radical cystectomy: a single-centre observational study. *Scand J Urol.* 2018;52(4):244-248. doi:10.1080/21681805.2018.1465462
17. Khan MS, Omar K, Ahmed K et al. Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). Eur Urol 2020;77: 110-118
18. Bochner BH, Dalbagni G, Marzouk KH et al. Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. Eur Urol 2018;74: 465-471
19. Jancke G, Aljabery F, Gudjonsson S et al. Port-Site Metastases After Robotic-Assisted Radical Cystectomy: Is there a publication bias? Eur Urol 2018; 73: 641-642
20. Mantica G, Smelzo S, Ambrosini F et al. Port-site metastasis and atypical recurrences after robotic-assisted radical cystectomy (RARC): an updated comprehensive and systematic review of current evidences [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. J Robot Surg 2020;10.1007/s11701-020-01062-x. doi:10.1007/s11701-020-01062-x
21. Becerra MF, Venkatramani V, Reis IM et al. Health Related Quality of Life of Patients with Bladder Cancer in the RAZOR Trial: A Multi-Institutional Randomized Trial Comparing Robot versus Open Radical Cystectomy. J Urol 2020;204: 450-459
22. Wijburg CJ, Michels CTJ, Oddens JR et al. Robot assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in bladder cancer (RACE): study protocol of a non-randomized comparative effectiveness study. BMC Cancer 2018;18: 861-

11.1.6 Kurativ extern strålbehandling och radiokemoterapi

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 har dock kurativ strålbehandling givit en sämre överlevnad jämfört med cystektomi (1), även om detta utmanats av senare behandlingsresultat (2, 3). Rapporterad total femårsöverlevnad varierar mellan 30 och 60 procent, och den cancerspecifika överlevnaden mellan 20 och 50 procent (4-7). Strålbehandlingen ges traditionellt med 2 Gy per fraktion (behandlingstillfälle) fem dagar per vecka i sex till sju veckor, upp till en totaldos av 64–70 Gy. Nyligen har s.k. hypo-fraktionerad strålbehandling med färre fraktioner och högre dos per fraktion påvisat likartade behandlingsresultat jämfört med sedvanlig fraktionering utan ökade biverkningar, exempelvis 2.75 Gy till slutdos 55 Gy (8). Detta är tilltalande då patienterna som är aktuella för strålbehandling ofta är äldre och/eller har samsjuklighet. Vid val av fraktioneringsmönster bör beaktas att stråldosen som man jämför med är något lägre än den som använts i Sverige vid strålbehandling utan samtidig cytostatika. Historiskt sett har även blåscancer räknats till de tumörer som gagnas av s.k. hyperfraktionering med stråldosen uppdelad på flera fraktioner per dag på grund av ett högt α/β enligt LQ-modellen (9). Detta styrks även av tidigare studier av hyperfraktionerad behandling (7).

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 (5, 8). Tekniken för strålbehandling har förbättrats under senare år genom möjlighet till adaptiv behandling som är anpassad till aktuell blåsvolym samt mer konform behandling, vilket ger minskad stråldos till omgivande vävnader trots bibehållen eller ökad dos till blåsan (10, 11).

I en randomiserad fas III-studie av strålbehandling hos patienter med muskelinvasiv sjukdom med eller utan konkomittant (samtidig) cytostatika (fluorouracil och mitomycin C) påvisades både ökad lokoregional kontroll och överlevnad utan att biverkningar ökade signifikant (lokal kontroll vid 2 år 67 respektive 54 procent och femårsöverlevnaden 48 respektive 35 procent) (12). Poolade individuella patientdata från ett flertal fas I-II prövningar stöder också användandet av konkomittant gemcitabin vid kurativt syftande strålbehandling vid blåscancer (13). Principerna med adaptiv strålbehandling och konkomittant radiokemoterapi tillämpas vid ett flertal centrum i Sverige; för detaljer se nedan.

Organbevarande behandlingsstrategier, så kallad trimodal behandling, har visat sig ge liknande fem- och tioårsöverlevnad som radikal cystektomi, motsvarande en femårsöverlevnad på 50–67 procent, med funktionell blåsa hos ca 75 procent av patienterna (14-16). Upplägget inkluderar radikal TURB, strålbehandling och cytostatika och rekommenderas i amerikanska riktlinjer (https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-guideline), men är inte i kliniskt bruk vid något svenskt sjukhus.

Behandlingmanual för kurativt syftande strålbehandling (+/- konkomittant cytostatika)

Inför strålbehandling är det viktigt att en så fullständig TURB som möjligt genomförs för att ge bästa chans till respons.

Om patienten bedöms i skick för radiokemoterapi rekommenderas exempelvis 2 FuMi-kurer som ges behandlingsdag 1 och 22. Mitomycin ges i dosen 12 mg/m2 dag 1 och 22 samt 5-Fu i dosen 500 mg/m2 dag 1–5 och 22–26. Dosintervall och dosering av FuMi är en anpassning av James et

REMISSVERSION

al. till svenska erfarenheter av FuMi-behandling vid andra tumörformer, kuren är inlagd i nationella regimbiblioteket (12). Vid konkomittant cytostatika rekommenderas att stråldosen reduceras till slutdos 64 Gy med fraktionsdos 2 Gy. Även vid hypofraktionerad behandling med konkomittant gemcitabin rekommenderas dosreducering till 52.5 Gy på 20 fraktioner (17).

Strålbehandling ges mot hela urinblåsan (= clinical target volume, CTV, dvs. kliniskt målområde för behandling). Planeringsunderlag och behandling genomförs med tömd blåsa för att minimera strålbehandlingsvolymen och därmed biverkningarna. Utöver detta rekommenderar vi 2 dosplaner med olika marginal från CTV till PTV för att kunna anpassa vilken plan som används utifrån blåsfyllnad. För detta krävs daglig kontroll av behandlingen med CBCT. Marginal från CTV till PTV (= planned target volume) föreslås vara 10 respektive 15-20 mm, och måste också anpassas till lokala förutsättningar såsom utrustning och fixering samt till patienten. För val av ”liten” respektive ”stor” marginal används lämpligen en hjälpkontur symmetriskt 5 mm utanför CTV. Vid behandling med ”lilla” PTV bör urinblåsan vid kontroll med CBCT inte överskrida denna. Även då den större marginalen mellan CTV och PTV används behålls den mindre marginalen i kaudal riktning och eventuellt även dorsal riktning eftersom den sällan påverkas av ökad blåsfyllnad. Observera dock att om det finns en känd eller misstänkt växt i prostatiska uretra hos män bör CTV anpassas utifrån detta i kaudal riktning. Patienten bör fixeras så att vinkling i höft och knä är lika vid varje tillfälle. VMAT-teknik rekommenderas.

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. Kotwal S, Choudhury A, Johnston C et al. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;70: 456-63
3. 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
4. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A et al. Radiotherapy for bladder cancer. Urology. 2007;69(1 Suppl): 80-92
5. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995;31: 247-54
6. De Neve W, Lybeert ML, Goor C et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1995;36: 183-8
7. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 1994;33: 397-402
8. Choudhury A, Porta N, Hall E et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. The Lancet Oncology. 2021;22: 246-55
9. Fowler JF. Fractionated radiation therapy after Strandqvist. Acta Radiol Oncol. 1984;23: 209-16
10. Tuomikoski L, Collan J, Keyriläinen J et al. Adaptive radiotherapy in muscle invasive urinary bladder cancer--an effective method to reduce the irradiated bowel volume.

Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2011;99: 61-6
11. Vestergaard A, Søndergaard J, Petersen JB et al. A comparison of three different adaptive strategies in image-guided radiotherapy of bladder cancer. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2010;49: 1069-76
12. James ND, Hussain SA, Hall E et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. The New England journal of medicine. 2012;366: 1477-88
13. Caffo O, Thompson C, De Santis M et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2016;121: 193-8
14. Efstathiou 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
15. Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutierrez L. Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: review of the literature. Surg Oncol. 2012;21: e17-22
16. Zapatero A, Martin De Vidales C 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
17. Choudhury A, Swindell R, Logue JP et al. Elliott PA, Livsey JE, Wise M, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29: 733-8

11.1.7 Adjuvant systemisk behandling

Det finns i dagsläget ingen evidens för att adjuvant cytostatikabehandling förbättrar överlevnaden efter kurativ behandling (cystektomi eller strålbehandling) vid muskelinvasiv blåscancer. Eftersom det föreligger stark evidens för att ge neoadjuvant behandling inför cystektomi kommer andelen patienter som är kemonaiva troligtvis att vara liten. En teoretisk fördel med adjuvant cytostatikabehandling (jämfört med neoadjuvant) är möjligheten att få en mer korrekt tumörklassificering utifrån cystektomi-PAD jämfört med preoperativ stadieindelning, 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 för vilka det är svårt 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 kemonaiva 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 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 interimsanalys (6), eller hade brister i sin studiedesign (5-12). I en metaanalys från 2005 förelåg ingen signifikant överlevnadsvinst 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-studie jämfördes platinum-kombinationscytostatika givet adjuvant, med samma given vid återfall, för patienter med lokalt

REMISSVERSION

avancerad sjukdom (pT3–pT4 eller pN+). I EORTC 30994, som liksom tidigare studier led av begränsad statistisk styrka, 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).

Flertalet studier pågår med immunterapi, målstyrda läkemedel och antikroppsläkemedels-konjugat (ADC) som neoadjuvant och/eller adjuvant behandling. Adjuvant immunterapi med nivolumab jämfört med placebo givet till radikalopererade patienter med hög risk för återfall och som inte genomgått neoadjuvant behandling (pT3, pT4 eller pN+) alternativt med kvarvarande tumör efter tidigare neodjuvant cisplatinbaserad cytostatika plus cystektomi (pT2-pT4 och/eller pN+) har visat lovande resultat med förlängd sjukdomsfri överlevnad, men OS-data har ännu inte presenterats (15).

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

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-

VERSION

11. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A et al. 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 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
15. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384: 2102-2114

11.1.8 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 används Claviens standardiserade system allt oftare (3), och då registreras de 90 dagar postoperativt eftersom allvarliga komplikationer och även dödlighet uppkommer även efter 30 dagar. Därför är 30 dagar 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 centrums hemsida och online i INCA registrera samtliga patienter och eventuella komplikationer efter 90 dagar enligt Clavien (5). Vid validering av komplikationsregistreringen genomförd av en tredje part framkom viss underrapportering av komplikationer och återinläggning efter cystektomi (6), varför ökat fokus på dessa parametrar i samband med inrapportering anmodas.

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 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

REMISSVERSION

4. Liedberg F, Holmberg E, Holmäng S 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
5. https://statistik.incanet.se/Urinblasecancer/
6. Böös M, Jerlström T, Beckman E et al. Who should record surgical complications? Results from a third-party assessment of complications after radical cystectomy. Scand J Urol 2019;53: 339-343

REMISSVERSION

11.2 Njurbäcken- och uretärcancer

Nefrouretärektomi är standardbehandling vid icke-metastaserad njurbäcken- och uretärcancer som ej är lämplig för organbevarande kirurgi (⊕⊕⊕). För patienter med distal uretärtumör är distal uretärresektion med reimplantation ett behandlingsalternativ (⊕⊕).

Patienter med solitär och låggradig tumör och som är lämpliga för tät uppföljning bör erbjudas endourologisk behandling tillsammans med adjuvant instillationsbehandling föregått av second-look uretäroskopi 6-8 veckor efter primärbehandlingen som organbevarande strategi (⊕⊕).

Templat-baserad regional lymfadenektomi bör övervägas vid invasiv urotelial cancer i de övre urinvägarna även om det vetenskapliga underlaget är begränsat (⊕⊕).

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

Efter nefrouretärektomi och uretärresektion ska patienter med pT2-T4 pN0-N2 och samtliga med påvisad lymfkörtelspridning oavsett patologiskt tumörstadium bedömas avseende systemisk adjuvant kemoterapi med cisplatin- eller karboplatin-gemcitabinkombination (⊕⊕⊕⊕).

Standardbehandling av njurbäckencancer och uretärcancer är radikal nefrouretärektomi medtagande uretärostiet med en blåskuff. Operationen kan göras laparoskopiskt, med robotassisterad laparoskopi eller med öppen teknik, men för lokalt avancerad sjukdom (cT3/cT4 och/eller lymfkörtelpositiv sjukdom rekommenderas öppen teknik då visst vetenskapligt stöd finns för sämre överlevnad vid minimalinvasiv nefrouretärektomi i dessa fall (1,2). För att undvika tumörspill bör uretären hållas intakt peroperativt liksom att en komplett excision av en blåskuff med distala uretären bör genomföras en bloc (3). Det finns vidare visst vetenskapligt stöd för att fler än sex nefrouretärektomier per opererande enhet per år ger en ökad överlevad både på kort (3 månader) och lång sikt (4). För distala uretärtumörer kan distal uretärresektion med reimplantation vara ett behandlingsalternativ med eller utan samtidig regional lymfkörtelutrymning.

Lymfkörtelutrymning bör övervägas vid radikal nefrouretärektomi, eftersom lymfkörtelmetastaser är den vanligaste metastaslokalen och retrospektiva studier visar långtidsöverlevnad vid begränsad lymfkörtelspridning precis som vid blåscancer (5-10). Ytterligare ett skäl för lymfkörtelutrymning i samband med nefrouretärektomi/uretärresektion är värdet av adjuvant kemoterapi för patienter med påvisad lymfkörtelspridning (11). Lymfkörtelmetastaser förekommer framför allt vid avancerade tumörer (cT2–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 (12,13). Regional lymfkörtelutrymning kan också övervägas i samband med distal uretärresektion för höggradig och/eller invasiv distal uretärcancer (9). Då optimal omfattning av retroperitoneal template för lymfkörtelkirurgi är oklar rekommenderas utvärdering av denna kirurgi i kliniska multicenterstudier, där det för närvarande pågår en prospektiv multicenterstudie i Norden (ISRCTN83155790).

I samband med nefrouretärektomi har två randomiserade studier visat 11 respektive 25 procents absolut riskreduktion för återfall i urinblåsan om postoperativ instillation av cytostatikabehandling (mitomycin respektive pirarubicin) i endos användes (14,15). Däremot

REMISSVERSION

minskar en hel instillationsserie med kemoterapi inte ytterligare risken för intravesikalt tumörrecidiv (16).

Stöd finns för adjuvant kombinationskemoterapi vid invasiv (pT2 eller högre och/eller N+) efter nefrouretärektomi (POUT). Behandling ges endera med cisplatin- eller karboplatinbaserad kombination med gemcitabin i fyra kurer. I en retrospektiv studie av neoadjuvant kemoterapi (17) påvisades signifikant downstaging och 14 procent av patienterna uppvisade komplett respons efter behandlingen vid urotelial cancer i de övre urinvägarna. Neoadjuvant behandling har undersökts i en nyligen publicerad retrospektiv jämförande studie där neoadjuvant kemoterapi var associerat med HR 0.42 (18). Det saknas f n vetenskapligt underlag för neoadjuvant kemoterapi vid urotelial cancer i övre urinvägarna. I en studie rapporteras att cirka 20 procent av patienter som genomgått nefrouretärektomi är cisplatin un-fit efter kirurgin pga. postoperativ njurfunktionsnedsättning (19) (20).

Patienter som inte är primärt operabla p g a lokoregional spridning bör inleda behandling med cisplatinbaserad induktionskemoterapi, där vidare intention med behandlingen bedöms utifrån behandlingsrespons då det finns visst stöd för överlevnadsfördel vid körtelpositiv urotelial cancer i övre urinvägarna jämfört med primär kirurgi enbart (21,22).

Vid utvalda fall (unifokal, liten tumör, med frånvaro av misstanke om höggradig atypi i urincytologi, G1-tumör, utan radiologisk misstanke om invasivitet och en patient som lämpar sig för täta kontroller och second-look-uretäroskopi) kan konservativ (endoskopisk) lokalbehandling vara aktuellt. Dessa fall bör opereras av en van endoskopist med tillgång till flexibelt uretäroskop, laserutrustning samt monopolär kulelektrod för tumörlokaler där en laserfiber ej når access, alternativt remitteras till en enhet som har dessa förutsättningar. Detsamma gäller all diagnostik av urotelial tumör i övre urinvägarna, där ett standardiserat protokoll är väsentligt (23). Second-look-uretäroskopi efter 6–8 veckor kan ingå vid endoskopisk lokalbehandling, då förekomst av kvarvarande tumör frekvent påvisas i samband med denna åtgärd (51 procent) (24). I tillgänglig litteratur är lokalrecidivförekomsten i övre urinvägarna (ej medräknat intravesikala recidiv) efter endoskopisk lokalbehandling vid intermediär uppföljningslängd 25–80 procent (25-30). Vid carcinoma in situ i övre urinvägarna rekommenderas BCG-behandling, antingen via nefrostomikateter eller via blåsan med inlagd dubbel-J-kateter. BCG-behandlingen ges en gång i veckan i 6 veckor, och i fallet med administration via blåsan fordras cystografi i Trendelenburgläge för att verifiera att BCG-instillationen når njurbäckenet (31,32) (bilaga 16).

För patienter som efter nefrouretärektomi uppvisar lokalt avancerad tumör (pT2-T4) med eller utan regional lymfkörtelspridning och för samtliga patienter med regional lymfkörtelspridning (pN1-N2) föreligger starkt vetenskapligt stöd för adjuvant cisplatin-gemcitabin alternativt karboplatin-gemcitabin givet fyra kurer postoperativt (11). Sådan tilläggsbehandling förbättrade sjukdomsfri överlevnad vid första överlevnadsanalysen av denna fas III studie (HR 0.45 (CI 0.30-0.68) jämfört med behandling vid tumöråterfall (11).

REMISSVERSION

Referenser

1. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. Eur Urol Focus. 2019;5: 205-23

2. Simone G, Papalia R, Guaglianone S et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. Eur Urol. 2009;56: 520-6
3. Xylinas E, Rink M, Cha EK et al. Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol. 2014;65: 210-7
4. Sui W, Wallis CJD, Luckenbaugh AN et al. The Impact of Hospital Volume on Short-term and Long-term Outcomes for Patients Undergoing Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. Urology. 2021;147:135-142
5. Mason RJ, Kassouf W, Bell DG 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
6. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H et al. A ctritical appraisal of the values of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Urology 2010;75: 118-124
7. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V 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
8. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. Eur Urol 2011;60: 776-83
9. Yoo S, You D, Jeong IG et al. Does lymph node dissection during nephroureterectomy affect oncological outcomes in upper tract urothelial carcinoma patients without suspicious lymph node metastasis on preoperative imaging studies? World J Urol 2017;35: 665-673
10. Sathianathen NJ, Risk MC, Konety BR. Lymphadenectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer and Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. Urol Clin North Am 2018;45: 215-228
11. Birtle A, Johnson M, Chester J et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2020;395: 1268-1277
12. Kondo T, Hara I, Takagi T et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the renal pelvis: A prospective study. Int J Urol 2014;21: 453-459
13. Matin SF, Sfakianos JP, Espiritu PN et al. Patterns of lymphatic metastases in upper tract urothelial carcinoma and proposed dissection templates. J Urol 2015;194: 1567-74
14. O'Brien T, Ray E, Singh R et al. 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
15. Ito A, Shintaku I, Satoh M 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
16. Harraz AM, El-Shabrawy M, El-Nahas AR et al. Single Versus Maintenance Intravesical Chemotherapy for the Prevention of Bladder Recurrence after Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. Clin Genitourin Cancer. 2019;17: e1108-e1115
17. Matin SF, Margulis V, Kamat A et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. Cancer 2010;116: 3127-34

18. Porten S, Siefker-Radtke AO, Xiao L et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patientes with upper tract urothelial carcinoma. Cancer 2014;120: 1794-9
19. Lane BR, Smith AK, Larson BT et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. Cancer 2010;116: 2967-73
20. Quhal F, Mori K, Sari Motlagh R et al. Efficacy of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for localized and locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Oncol 2020;25: 1037-1054
21. Kitamura H, Igarashi M, Tanaka T 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
22. Chakiryan N, Martinez A, Gao L et al. Optimizing the Sequence of Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma with Clinically Positive Regional Lymph Nodes. J Urol 2019;202: 76-82
23. Malm C, Grahn A, Jaremko G et al. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. Scand J Urol 2017;51: 137-145
24. Villa L, Cloutier J, Letendre J et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. World J Urol 2016;34: 1201-6
25. Cutress ML, Stewart GD, Tudor EC et al. Endoscopic versus laparoscopic management of noninvasive upper tract urothelial carcinoma: 20-year single center experience. J Urol 2013;189: 2054-2060
26. Hoffman A, Yossepowitch O, Erlich Y et al. Oncologic results of nephron sparing endoscopic approach for upper tract low grade transitional cell carcinoma in comparison to nephroureterectomy - a case control study. BMC Urol 2014;14: 97-
27. Fajkovic H, Klatte T, Nagele U et al. Results and outcomes after endoscopic treatment of upper urinary tract carcinoma: the Austrian experience. World J Urol 2013;31: 37-44
28. Bin X, Roy OP, Ghiraldi E et al. Impact of tumour location and surgical approach on recurrence-free and cancer-specific survival analysis in patients with ureteric tumours. BJU Int 2012;110: E514-E519
29. Grasso M, Fishman AI, Cohen J et al. Ureteroscopic and extirpative treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a 15-year comprehensive review of 160 consecutive patients. BJU Int 2012;110: 1618-1626
30. Rouprêt M, Hupertan V, Traxer O et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology 2006;67: 1181-1187
31. 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
32. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. Urol Oncol 2019;37: 430-436
33. Holmäng S, Johansson SL. Bilateral metachronous ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, clinical presentation, histopathology, treatment and outcome. J Urol 2006;175: 69-72

11.3 Uretracancer

Rekommendationer

Det saknas data från prospektiva randomiserade studier, varför otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕) för samtliga behandlingsrekommendationer föreligger (1).

Primär uretracancer (till skillnad från sekundär uretracancer då annan primär urotelial cancer först diagnosticerats på annan lokal i urinkanalen) är en ovanlig diagnos, med årligen mindre än 30 nydiagnosticerade fall i Sverige (2). Hos män är urotelial cancer vanligast, följt av skivepitelcancer och adenocarcinomhistologi. Hos kvinnor utgör adenocacinom den vanligaste histologin vid uretracancer, där klarcelligt adenocarcinom utgör en egen subgrupp (3) följt av skivepitelcancer och urotelial cancer.

Klinisk diagnos ställs inte sällan till följd av symtom från en lokalt avancerad uretracancersjukdom med hematuri, infravesikal obstruktion, palpabel tumör och smärtor (1). Diagnostik av uretracancer baseras på uretroskopi med biopsi (gärna med klocktång) inklusive cystoskopi, DT-urografi vid urotelial histologi och lokal staging inklusive lymfkörtelstaging av inguinala och iliakala lymfkörtelstationer, där MR sannolikt har fördelar (4,5). Förstorade inguinala lymfkörtlar representerar oftare lymfkörtelspridning vid uretracancer jämfört med peniscancer (6).

11.3.1 Uretracancer hos män

11.3.1.1 TaG1

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

- Konservativ behandling (transuretral biopsi med koagulation eller laserevaporisering (Nd:YAG) (7, 8). Eventuellt kan intrauretral cytostatikabehandling med 5-FU kräm vara aktuellt (se bilaga 10).

11.3.1.2 Uretracancer hos män övriga T-stadier

Grad 2–3, urotelial cancer, skivepitelcancer och adenocarcinom behandlas beroende på lokalisation enligt nedan:

- Prostatiska, membranösa och bulbära uretra: Cystoprostatauretrektomi, eventuellt kombinerad med total penektomi och iliakal lymfadenektomi.
- Penila uretra: Penisamputation med fri resektionsmarginal (fryssnitt) vid distala tumörer. Om man inte kan få användbar penisstump, rekommenderas total penektomi och perineal uretrostomi (9). Radikal utrymning av inguinala lymfkörtlar genomförs vid palpabel inguinal lymfkörtel, vid lågt differentierad cancer och klinisk N0 kan sentinel node diagnostik övervägas även om evidens för metodens tillförlitlighet vid denna tumörlokal saknas (6). Distal skivepitelcancer i fossa naviculare handläggs som peniscancer enligt riktlinjer i det nationella vårdprogrammet för peniscancer (10).
- För patienter med urotelial histologi och skivepitelhistologi med avancerad tumör cT3-cT4 rekommenderas neoadjuvant ciplatinbaserad kemoterapi, medan induktionskemoterapi aktualiseras vid cN+(11).

REMISSVERSION

- Data från 25 patienter med lokalat avancerad skivepitelcancer i uretra talar för att kemoradioterapi (med konkomittant 5-FU och mitomycin) kan utgöra en organsparande strategi för dessa patienter (13).

11.3.2 Uretracancer hos kvinnor

11.3.2.1 TaG1

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

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

11.3.2.2 Uretracancer hos kvinnor övriga T-stadier

Grad 2–3, skivepitelcancer, adenokarcinom inklusive klarcelligt adenocarcinom och urotelial cancer behandlas beroende på lokalisation enligt nedan:

- Proximala 2/3 av uretra: Cystouretrektomi medtagande angränsande delar av vagina, samt iliakal lymfadenektomi.
- För patienter med urotelial histologi och skivepitelhistologi med avancerad tumör cT3-cT4 rekommenderas neoadjuvant ciplatinbaserad kemoterapi, medan induktionskemoterapi aktualiseras vid cN+ (11).

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

- Distal uretrektomi innefattande mer än 2 cm av uretra ger varannan patient betydande inkonntinens (14), och total uretrektomi och Mitrofanoff-utlopp kan därför övervägas (14).
- Radikal utrymning av inguinala lymfkörtlar genomförs vid palpabel inguinal lymfkörtel, vid lågt differentierad cancer och klinisk N0 kan sentinel node diagnostik övervägas även om evidens för metodens tillförlitlighet vid denna tumörlokal saknas (6).
- För patienter med urotelial histologi och skivepitelhistologi med avancerad tumör cT3-cT4 rekommenderas neoadjuvant ciplatinbaserad kemoterapi, medan induktionskemoterapi aktualiseras vid cN+(11).

11.3.3 Övrig behandling

Diskussion av samtliga fall med distal uretracancer rekommenderas vid den nationella peniscancerkonferensen, t.ex. för att överväga invasiv lymfkörtelstaging inguinalt med sentinel-node-teknik för utvalda fall (15). Men även i övriga fall av uretracancer kan synpunkter på utredning, handläggning och behandling inhämtas här inklusive synpunkter på val av systemisk kemoterapi där mycket begränsade data föreligger i litteraturen (16).

Referenser

1. Gakis G, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Primary Urethral Carcinoma-2020 Update Eur Urol Oncol 2020;3: 424-32
2. https://statistik.incanet.se/Urinblasecancer/
3. Liedberg F, Gudjonsson S, Håkansson U et al. Clear Cell Adenocarcinoma of the Female Urethra: Four Case Presentations of a Clinical and Pathological Entity Requiring Radical Surgery. Urol Int 2017;99: 487-490

REMISSVERSION

4. Del Gaizo A, Silva AC, Lam-Himlin DM et al. Magnetic resonance imaging of solid urethral and peri-urethral lesions. Insights Imaging 2013;4: 461-469
5. Itani M, Kielar A, Menias CO et al. MRI of female urethra and periurethral pathologies. Int Urogynecol J 2016;27: 195-204
6. Werntz RP, Riedinger CB, Fantus RJ et al. The role of inguinal lymph node dissection in men with urethral squamous cell carcinoma. Urol Oncol 2018;36: 526.e1-526.e6
7. Konnak JW. Conservative management of low grade neoplasms of the male urethra: a preliminary report. J Urol 1980;123: 175-7
8. Dalbangi G, Zhang ZF, LacombeL, Herr HW. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. Urology 1999;53: 1126-32
9. Zeidman EJ, Desmond P, Thompson IM. Surgical treatment of carcinoma of the male urethra. Urol Clin North Am 1992;19: 359-72
10. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/peniscancer/vardprogram/nationellt-vardprogram-peniscancer.pdf
11. Gakis G, Morgan TM, Daneshmand S et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. Ann Oncol 2015;26: 1754-1759
12. Kent M, Zinman L, Girshovich L et al. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. J Urol 2015;193: 532-537
13. 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
14. Dimarco DS, Dimarco CS, Zinke H et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. Urol Oncol 2004;22: 404-9
15. Torbrand C, Håkansson U, Ehrnström R et al. Diagnosing Distal Urethral Carcinomas in Men Might Be Only the Tip of the Iceberg. Clin Genitourin Cancer 2017;15: e1131-e1135
16. Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM et al. 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

11.4 Urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata

Rekommendationer

Patienter med Tis i prostatiska uretra eller intraduktalt växande urotelial cancer i prostata kan eventuellt behandlas med transuretral resektion (av tumör och prostata) och BCG, alternativt primär cystoprostatouretrektomi (⊕⊕).

Patienter som uppvisar stromaengagemang i prostata av urotelial cancer bör genomgå neoadjuvant kemoterapi följt av radikal cystoprostatouretrektomi (⊕⊕).

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 (1), där prostataresektionen teoretiskt förbättrar exponeringen för BCG (2). 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 cystoprostatouretrektomi, men trots sådan aggressiv behandling är prognosen dålig för dessa patienter.

Inför radikal cystektomi vid muskelinvasiv blåscancer kan tumörengagemang 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 (3), och primär uretrektomi 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 (4, 5). 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 uretrektomi en bloc med blåspreparatet övervägas om patienten inte får blåssubstitut med preoperativt påvisad tumör i prostatiska uretra.

Referenser

1. Liedberg F, Chebil G, Månsson W. Urothelial carcinoma in the prostatic urethra and prostate: current controversies. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7: 383-90
2. 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.
3. Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ et al. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. Eur Urol 2011;60: 1266-72
4. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. J Urol 2008;180: 164-7
5. Lebret T, Hervé JM, Barré P et al. 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

REMISSVERSION

KAPITEL 12

Behandling vid metastatisk sjukdom

Rekommendationer

För patienter som är cisplatin-fit rekommenderas i första linjen kombinationscytostatikabehandling med endera GC, MVAC eller GCP (⊕⊕⊕⊕). GC bör användas framför MVAC och GCP på grund av mildare biverkningsprofil.

För patienter som är cisplatin-unfit rekommenderas cytostatika med karboplatin-gemcitabine (⊕⊕⊕), eller en fördelning av dosen cisplatin på två dagar för patienter med GFR mellan 50 och 59 ml/min (⊕). För patienter som har högt uttryck av biomarkören PD-L1 är immunterapi med pembrolizumab eller atezolizumab godkända (⊕⊕) och kan övervägas.

Patienter som utvecklar stabil sjukdom eller respons på första linjens cisplatin- eller karboplatin-innehållande kombinationsbehandling rekommenderas fortsatt underhållsbehandling med immunterapi, avelumab. Denna behandlingssekvens bör företrädesvis tillämpas i första linjen (⊕⊕⊕⊕).

För patienter som inte bedöms tåla platinum-kombinationskemoterapi i första linjen kan singelbehandling med gemcitabin övervägas (⊕), alternativt immunterapi med pembrolizumab eller atezolizumab om patienten är PD-L1 positiv (⊕⊕⊕).

Analys av biomarkören PD-L1 bör genomföras för patienter som är cisplatin-unfit och som kan vara aktuella för immunterapi (⊕⊕).

Som andra linjens behandling och vid progress efter cisplatin-baserad kombinationskemoterapi rekommenderas immunterapi med pembrolizumab (⊕⊕⊕⊕) alternativt nivolumab (⊕⊕) eller kemoterapi med vinflunin (⊕⊕⊕).

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

Palliativ strålbehandling i smärtlindrande syfte bör utnyttjas generöst.

REMISSVERSION

12.1 Systemisk behandling

Generaliserad urinblåsecancer är känslig för konventionella cytostatika, immunterapier och målriktad onkologisk behandling. Innan introduktionen av nya systemiska cytostatikabehandlingsregimer var medianöverlevnaden begränsad till cirka 4–6 månader (1), men den har förbättrats till cirka 14-15 månader med modern terapi (2) och för patienter som ges primär cytostatika och efterföljande underhållsbehandling med immunterapi till knappt 2 år (3). Det finns ett flertal cytostatika som är verksamma vid metastaserad urotelial cancer, både som singeldrog och i kombinationer.

Under de senaste åren har det skett ett genombrott vad gäller utveckling av nya systemiska immunterapier för patienter med lokalt avancerad och metastaserad urotelial cancer, i flera sjukdomsfaser. Immunterapin utövar sin effekt genom s.k. checkpoint inhibition med hjälp av monoklonala antikroppar (MAbs). Det finns flera immunologiska checkpoints, t.ex. cytotoxiskt T-lymfocytiskt associerat protein 4 (CTLA-4) och PD1-PD-L1/PD-L2 som negativt reglerar T-cellernas aktivitet. PD-1 (Programmerad celldöd-1) är en receptor som uttrycks på T-celler. När någon av dess ligander PD-L1 eller PD-L2, som kan återfinnas på cancercellerna, och/eller tumörinfiltrerande immunceller binder till receptorn, nedregleras T-cellssvaret mot cancercellerna. De nya terapierna omfattar MAbs som blockerar PD1-PDL1/PDL2-interaktionen genom att endera binda till receptorn (anti-PD1-antikroppar) eller liganden PDL1 (anti-PDL1-antikroppar) och därigenom hämmas den blockerande signalen och immunsystemet kan re-aktiveras mot cancern.

Sammantaget finns fem FDA godkända MAbs för urotelcellscancer, i olika sjukdomssituationer, varav tre är rekommenderade av NT-rådet (avelumab, atezolizumab, pembrolizumab). Det finns inga direkt jämförande studier av de godkända immunterapierna vid blåscancer. Behandling med immunterapi är godkänd oavsett nivå av uttryck av biomarkören PD-L1 efter progress på platinum-innehållande kemoterapi. För patienter som är cisplatin-unfit, kan immunterapi övervägas som första linjes alternativ om tumören är PL-L1 positiv. Grad av PD-L1 expression måste mätas med för den terapeutiska MAbs avsedd metod och diagnostiska plattform (4,5).

Även bisfosfonater, RANK-L-hämmare och strålbehandling är viktiga behandlingsmodaliteter vid metastaserad blåscancer.

Det finns flera etablerade kliniska faktorer som kan vara vägledande vid val av terapi, och prognostiskt negativa faktorer för respons och överlevnad vid första linjens cytostatikabehandling är Karnofsky index < 80 % och förekomst av viscerala metastaser (6). Vid andra linjens behandling är lågt blodvärde (Hb < 100 g/l), ECOG/WHO PS > 1, levermetastasering och tid från föregående kemoterapi prognostiskt ogynnsamma faktorer (7,8).

Vårdprogramsgruppen förordar generellt om möjligt att patienter inkluderas i kliniska studier. Det finns ett pågående nationellt samarbete för kliniska prövningar inom Svensk Förening för Urologisk Onkologi (SFUO) respektive nordiskt samarbete inom Nordic Urothelial Cancer Oncology Group (NUCOG).

12.1.1 Bedömning av tolerans för platinum

Vid bedömning av en patients systemiska behandlingsalternativ är tolerans av platinum-baserad kemoterapi central och patienter delas in enligt följande; de som tål cisplatin-baserad kombinationskemoterapi, de som tål karboplatin-baserad kombinationskemoterapi (men inte tål cisplatin-baserad kemoterapi) samt de som inte tål varesig cisplatin- eller karboplatin-innehållande kombinationskemoterapi. Dessa tre kategorier benämns i klinisk praxis för ”cisplatin-fit”, ”cisplatin-unfit” respektive ”platinum-unfit”. Patienter med gott allmäntillstånd (PS 0–1), bibehållen njurfunktion (GFR > 50–60 ml/min) och i övrigt utan komplicerande sjukdomstillstånd utgör cisplatin-fit gruppen, medan patienter som har en eller flera av följande karakteristiska: PS ≥ 2, nedsatt njurfunktion (GFR 30 - 50/60 ml/min), hörselnedsättning (> grad 1), perifer neuropati (> grad 1) och hjärtsvikt (NYHA klass III–IV) tillhör cisplatin-unfit gruppen och patienter med PS > 2, gravt nedsatt njurfunktion (< 30 ml/min) eller kombination av PS 2 och GFR < 50-60 ml/min) kategoriseras till platinum-unfit (9,10).

NEMS VERSION

12.1.2 Behandling i första linjen

12.1.2.1 Kemoterapi till patienter som är cisplatin-fit

I randomiserade studier har MVAC (metotrexat/vinblastin/doxorubicin/cisplatin) varit mer effektivt jämfört med t.ex. endast cisplatin, cisplatin/metotrexat, metotrexat/vinblastin, cisplatin/ifosfamid/doxorubicin och cisplatin/metotrexat/vinblastin (11-16). Kombinationen gemcitabin/cisplatin (GC) har jämförts med MVAC var fjärde vecka i en randomiserad fas III-studie med jämförbara resultat avseende response rate (RR) (49 respektive 46 procent) och total överlevnad (OS) (ca 14 månader respektive 15 månader), men med mindre toxicitet (17). För patienter med lätt till måttligt nedsatt GFR kan man överväga alternativet att ge cisplatindosen uppdelad på två dagar (18). Vidare har trippelbehandling med gemcitabin/cisplatin/paklitaxel (GCP) jämförts med gemcitabin/cisplatin. Man fann en signifikant förbättrad RR men ingen signifikant förbättrad OS i intention-to-treat-populationen jämfört med gemcitabin/cisplatin. Incidensen av neutropeni och neutropen feber var vidare högre för trippelbehandlingen (19).

Flera studier har visat att karboplatin i olika kombinationer också är effektivt vid metastaserad sjukdom med total överlevnad på ca 8–10 månader, men ingen studie har kunnat visa att dessa är likvärdiga eller bättre än regimer innehållande cisplatin (20-33). Real-world data studier indikerar att cisplatin är mer effektivt än karboplatin (34,35) Patienter som är cisplatin-fit bör således i första hand ges cisplatin-innehållande kombinationskemoterapi.

De vanligaste biverkningarna vid platinum-innehållande kombinationscytostatikabehandling är benmärgspåverkan, håravfall, och varierande grad av illamående och kräkningar. Slemhinnebesvär (mukosit) och trötthet är också vanligt förekommande, och vid framför allt cisplatin-innehållande regimer föreligger även risk för nedsättning av njurfunktion och hörsel liksom perifer neuropati. Kombinationen gemcitabin/cisplatin är på de flesta onkologkliniker i Sverige förstahandsval vid första linjens cytostatikabehandling till välmående patienter pga. dess gynnsammare biverkningsprofil jämfört med MVAC och GCP.

12.1.2.2 Kemoterapi till patienter som är cisplatin-unfit

I en randomiserad fas III-studie visades att kombinationen gemcitabin/karboplatin är att föredra framför trippelbehandling med metotrexat, karboplatin och vinblastin (M-CAVI) för patienter där man bedömer att cisplatin inte är lämpligt (26). Gemcitabine/karboplatin anses idag vara standardkemoterapi i denna kliniska situation.

12.1.2.3 Underhållsbehandling med immunterapi efter primärbehandling med platinum-innehållande kombinationsterapi

Underhållsbehandling med immunterapi utgör en helt ny behandlingsprincip och baseras på fas-III data med högsta evidensgrad (3). I denna studie randomiserades patienter som efter primärbehandling med 4-6 cykler cisplatin- eller karboplatin-baserad kombinationskemoterapi utvecklat stabil sjukdom eller behandlingsrespons, till vidare underhållsbehandling med avelumab eller bästa möjliga omvårdnad (BSC). Patienter som erhöll avelumab uppvisade en overall survival (OS) på ca 21 månader jämfört med ca 14 månader för patienter som randomiserades till BSC. Överlevnadsvinst för behandling med avelumab sågs överlag i de på förhand definierade subgrupperna inklusive cisplatin- eller karboplatin innehållande primärbehandling och respons eller stabil sjukdom efter primära kemoterapin. Mer än hälften av de patienter som avslutade BSC och som startade ny behandling, erhöll immunterapi (3).

REMISSVERSION

12.1.2.4 Immunterapi till patienter som är cisplatin-unfit

Pembrolizumab och atezolizumab är godkända behandlingsalternativ i första linjen för patienter som är inte tål primär cisplatin-innehållande kombinationskemoterapi. För pembrolizumab redovisades en respons ratio (RR) på 29 % (varav 9 % CR) vid långtidsuppföljningen av patienterna i den registreringsgrundande Keynote 052-studien (36). Medianöverlevnaden var ca 11 månader. För atezolizumab sågs i IMvigor 210-studien, kohort 1, en objektiv RR på 23 % med 9 % CR och totalöverlevnad på knappt 16 månader (37). På grund av överensstämmande data från IMvigor 130 respektive Keynote 361 studierna har EMA senare reserverat godkännande för såväl pembrolizumab som atezolizumab till att i första linjen endast gälla patienter som är cisplatin-unfit och också har högt PD-L1 uttryck, analyserat med för respektive antikropp avsedd metod (4,5).

12.1.2.5 Behandling av patienter som är platinum-unfit

För patienter som inte tål primär platinum-kombinationskemoterapi kan gemcitabine i monoterapi vara ett ett symptomlindrande alternativ för patienter med nedsatt allmäntillstånd. I fas II-studier har singel-behandling med gemcitabine genererat en RR på 23 - 28 %, medan randomiserade fas III data saknas (38-40). Pembrolizumab eller atezolizumab kan övervägas i selekterade fall om patienten är PD-L1 positiv men randomiserade fas III studier saknas även för immunterapi i denna specifika subgrupp. FDA, men ännu inte EMA, har godkänt pembrolizumab och atezolizumab oberoende av PD-L1 status för denna patientgrupp. Behandlingsnaiva patienter som är platinum-unfit har historiskt haft dålig prognos och BSC är ibland den mest rimliga strategin. Inklusion i studier bör om möjligt prioriteras.

12.1.3 Behandling i andra linjen

12.1.3.1 Andra linjens behandling med immunterapi

Pembrolizumab är godkänt för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom vid progress efter platinumbaserad kombinationskemoterapi, vilket baseras på den positiva randomiserade fas III-studien Keynote 045. I Keynote 045 randomiserades patienter mellan pembrolizumab och standardkemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paklitaxel) efter progress på första linjens platinumbaserade kombinationskemoterapi. I resultaten redovisades en signifikant högre RR och CR för pembrolizumab (21 % respektive 7 %) jämfört med kemoterapi (11 respektive 3 %) samt en signifikant ökad medianöverlevnad för pembrolizumab jämfört med kemoterapi (ca 10 respektive ca 7 månader). Långvariga tumörsvar noterades hos patienter som behandlats med pembrolizumab och mediantid för tumörsvar var inte uppnådd vid data-cutoff (41).

Nivolumab och atezolizumab är godkända av EMA och uppvisar respons- och överlevnadsresultat i samma storleksordning som pembrolizumab vid behandling av platinum-progressiva patienter. Nivolumab är dock endast studerat i enkel-armad fas II (Checkmate 275) (42), och atezolizumab saknar stöd av positiva fas III data, IMvigor 211 (43). I Sverige rekommendera NT-rådet i första hand behandling med pembrolizumab i denna sjukdomssituation.

12.1.3.2 Andra linjens behandling med kemoterapi

Vinflunin är det enda cytotoxiska läkemedel som är registrerat för behandling efter svikt på platinumkombinationskemoterapi / i andra linjen, i Europa i dag. Den registreringsgrundande fas

REMISSVERSION

III-studien där man randomiserat jämförde vinflunin och bästa möjliga omvårdnad med enbart bästa möjliga omvårdnad visade en begränsad RR på ca 9 % och överlevnadsvinst på drygt 2 månader, till fördel för vinflunin (44) Real-world studier bekräftar klinisk nytta av vinflunin i denna sjukdomssituation (45). Paklitaxel i kombination med gemcitabine har i mindre enkelarmade fas II studier uppvisat RR på 38-60 % men saknar utvärdering i randomiserade fas III studier (46,47).

12.1.3.3 Andra/tredje linjens behandling med targetläkemedel mot FGFR 2/3

Pan-FGFR (fibroblast tillväxt faktorreceptor) hämmaren erdafitinib är godkänt av FDA (men ännu ej av EMA eller NT-rådet) som första läkemedel i klassen tyrosinkinas hämmare, för patienter med avancerad urotelcellscancer och muterade/altererade FGFR 2/3. I den registreringsgrundade fas 2 studien inkluderades 99 patienter som tidigare erhållit platinum-baserad kombinationskemoterapi och bekräftats med muterade/altererade FGFR 2/3 receptorer. Man observerade en RR på 40 % och OS på ca 11 månader. Preparatspecifik toxicitet som särskilt behöver monitoreras vid behandling med erdafitinib är hyponatremi, stomatit och asteni, samt biverkningar från hud och ögon (48).

12.1.3.4 Tredje linjens behandling med antikroppsläkemedels-konjugat

Enfortumab-vedotin (EV) representerar första godkända preparat från en helt ny läkemedelsklass vid avancerad urotelcellscancer; s.k. antikroppsläkemedels-konjugat (ADC). EV består av en MAb som via en länk har en cytotoxisk substans konjugerad; monomethyl auristatin E (MMAE). Målstrukturen för EV är transmembranproteinet nectin-4 som i mycket hög grad är uttryckt i avancerad urotelcellscancer (49). När antikroppen binder till nectin-4 påverkar MMAE mikrotubuli vilket leder till apoptos. Nyligen redovisades randomiserade fas-III data (EV-301) där EV jämfördes i 3:e linjen, efter tidigare platinum-baserad kombinationskemoterapi och immunterapi, mot prövarens val av kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paklitaxel). I EV-301 sågs en signifikant OS fördel för EV (ca 13 månader) jämfört med kemoterapi (ca 9 månader) och en signifikant högre RR (41 % versus 18 %) (50). Biverkningar från hud, ögon samt infusions-reaktioner, perifer neuropati och hyperglykemi är preparatspecifika och behöver särskilt följas. FDA har godkänt EV i 3:e linjen efter tidigare platinumbaserad kombinationskemoterapi i neoadjuvant/adjuvant/metastassituation och tidigare immunterapi. Bedömning av EMA pågår; besked väntas under 2021. EV är inte heller ännu godkänt av NT-rådet. Ytterligare ADC läkemedel är under utveckling, vg se nedan under ”Möjliga systemiska behandlingar i framtiden”.

Behandlingsscheman för aktuella regimer finns att tillgå på RCC:s hemsida:
http://www.regimbiblioteket.se/index.html

12.1.4 Systemisk immunterapi för patienter med Lynchs syndrom

Patienter med Lynchs syndrom (se 6 Urotelial cancer vid Lynchs syndrom) har tumörer med defekt mismatch-reparation (s.k. dMMR), vilket innebär frekvent förekomst av mutationer (hög mutationsbörda). För patienter med dMMR och sjukdomsprogress på tidigare standardbehandling samt utan andra behandlingsalternativ har FDA godkänt behandling med pembrolizumab. Godkännandet baseras på 149 behandlade patienter i totalt fem separata studier vid 15 olika diagnoser och följer rekommendationen för pembrolizumab vid urotelial cancer, var god se ovan. Av dessa behandlade patienter uppvisade 40 procent CR eller partiell remission, och hos 78 procent av dessa patienter varade tumörkrympningen i 6 månader eller längre (51).

REMISSVERSION

Godkännandet är unikt såtillvida att det spänner över många olika diagnosgrupper av solida tumörer och baseras enbart på underliggande genetiska förändringar i patienternas tumörer.

12.1.5 Prediktiva biomarkörer för immunterapi med checkpoint-inhibitorer

Betydelsen av högt PD-L1-uttryck i tumör eller immunceller för behandlingsnytta är ännu ofullständigt studerad. Även patienter med lågt uttryck kan erhålla kliniskt viktiga behandlingseffekter. För patienter som är cisplatin-unfit i första linjen har emellertid EMA infört en restriktion för pembrolizumab och atezolizumab till att enbart omfatta patienter med hög PD-L1 expression. Denna indikationsförändring, som baseras på två oberoende studier Keynote 361 och IMvigor 130, innebär att analys av PD-L1 expression bör genomföras för alla patienter som är cisplatin-unfit och där immunterapi övervägs som behandling (se ovan). För att analys av PD-L1 expression skall bli korrekt måste rätt metodik och för den terapeutiska antikroppen avsedd plattform användas (4,5). Interferon-gamma-signalering, mutationsbörda (mutational load), skador på DNA reparationsgener och molekylär subtyp är exempel på andra föreslagna prediktiva biomarkörer vid systemisk terapi där studier pågår. FGFR 2/3 mutationer/alterationer predikterar behandlingsnytta av erdafitinib och genomisk profilering behöver således genomföras vid ställningstagande till behandling med detta läkemedel, vg se avsnitt 9.4.1 Molekylära subtyper vid blåscancer.

12.1.6 Immunrelaterade biverkningar av MAb-medierad immunterapi med checkpoint-inhibitorer

Monoklonala checkpoint-inhibitorer ger ökad risk för autoimmuna biverkningar och har således en annan biverkningsprofil än traditionella systemiska kemoterapier. De vanligaste manifestationerna inkluderar autoimmun pneumonit, kolit/diarré, rash, nefrit, hepatit, hypofysit och hyper- respektive hypotyroidism (41, 52-59). Behandlingskrävande biverkningar bör så snart de uppstår hanteras enligt algoritmer och guidelines (60-62).

Biverkningar av grad ≥ 3 förekommer i upp till 15–20 procent av patienterna, vilket är avsevärt lägre incidens än vid cytostatika (cirka 50 procent). Allvarliga immunrelaterade biverkningar uppstår i ca 6 % av patienterna och behandlingsrelaterad död < 0.2 % (63). Biverkningar kan även uppstå och förekomma sent efter avslutad behandling (upp till 6 månader senare).

En sammanställning och vägledning för hantering av immunrelaterade biverkningar finns tillgänglig på svenska på RCC's hemsida/regimbiblioteket.se: Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare (64).

Samtliga ovan beskrivna MAbs kan också orsaka lindriga till allvarliga/livshotande infusionsreaktioner, och patienter ska behandlas under noggrann övervakning och premedicineras i enlighet med klinikens lokala riktlinjer för profylax mot infusionsreaktioner.

12.2 Möjliga systemiska behandlingar i framtiden

Dagens godkända monoklonala checkpoint-inhibitorer studeras i ett flertal fas II/III-kombinationsstudier med konventionella kemoterapier, anti-angiogena substanser, lågmolekylära signalvägsinhibitorer och ADC läkemedel för att erhålla ytterligare förbättrade behandlingseffekter. Därtill utvärderas ett flertal targetläkemedel med profil mot bland annat FGFR-familjen samt nya ADC läkemedel med andra målstrukturer och payload än EV, ex sacituzumab-govitecan och RC-48. För att se vilka aktuella kliniska prövningar som finns

REMISSVERSION

tillgängliga i landet för patienter med avancerad/metastaserad blåscancer, var god använd nedanstående länk: https://cancercentrum.se/cancerstudier

Referenser

1. Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L et al. 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. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab maintenance therapy for advancer or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383: 1218-30
4. Powles T, Smith K, Stenzl A et al. Immune checkpoint inhibition in metastatic urothelial carcinoma. Eur Urol 2017;72: 477-488
5. Powles T, Morrison L. Biomarker challenges for immune checkpoint inhibitors in urothelial carcinoma Nat Rev Urol 2018;15: 585-587
6. 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
7. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray 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
8. Sonpavde G, Pond G, Fougeray R et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: A retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. Eur Urol 2013,;63: 717-723
9. Galsky M, Hahn N, Rosenberg J et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol 2011;12: 211-4
10. 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 J Clin Oncol. 2012;30: 191-9
11. 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-
12. 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-
13. 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-
14. 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-
15. 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-

16. 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-
17. 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-
18. Hussain SA, Palmer DH, Lloyd B et al. A study of split-dose cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Oncol Lett 2012;3: 855-859
19. 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
20. 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-
21. Bamias A, Moulopoulos 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-
22. 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-
23. Nogué-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-
24. 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-
25. 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-
26. 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 J Clin Oncol. 2012;30: 191-9
27. 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-
28. 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-
29. 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-
30. 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-
31. 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-

32. 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-
33. 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-
34. Bamias A, Tzannis K, Harshman L et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC) Ann Oncol 2018;29: 361-369
35. Bamias, A, Tzannis K, Bamia C et al. The impact of cisplatin- or non-cisplatin-containing chemotherapy on long-term and conditional survival of patients with advanced urinary tract cancer. Oncologist 2019;24: 1348-1355
36. Vuky J, Balar A, Castellano D et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2020;38: 2658-2666
37. Balar A, Galsky M, Rosenberg J et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligibale patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. Lancet 2017;389: 67-76
38. Sternberg CN. Gemcitabine in bladder cancer. Semin Oncol 2000;27: 31-39
39. Vogelzang NJ. Future directions for gemcitabine in the treatment of genitourinary cancer. Semin Oncol 2002;29(suppl 3): 40-45
40. Von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. Expert Rev Anticancer Ther 2003;3: 11-19
41. Bellmunt J, Wit R, Vaughn Y et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376: 1015-1026
42. Powles T, Durán I, van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 748-757
43. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18: 312-322
44. 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-
45. Bamias A, Hegele A, Medioni J et al. Vinflunine in the treatment of relapsed metastatic urothelial cancer: A systemic review and a metaanalysys of real world series. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;140: 80-87
46. Albers P, Park SI, Niegisch G et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment (AUO trial AB 20/99). Ann Oncol 2011;22: 288-94
47. Sternberg C, Vogelzang N. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. Crit Rev Oncol Hematol 2003;46 (Suppl): S105-15
48. Loriot Y, Necchi A, Park S et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2019;381: 338-348
49. Chalitta-Eid P, Daulet Satpayev D, Yang P et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. Cancer Res 2016;76: 3003-13

50. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021;384: 1125-1135
51. Le DT, Uram H, Wang BR et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Eng J Med 2015;372: 2509-20
52. Balar A, Castellano D, O'Donell P et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicenter, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18: 1483-1492
53. Balar A, Galsky M, Rosenberg J et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligibale patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. Lancet 2017;389: 67-76
54. Rosenberg J, Hoffman-Censits J, Powles T et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. Lancet 2016; 387: 1909-20
55. Powles T, Durán I, van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 748-757
56. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18: 312-322
57. Le DT, Uram H, Wang BR et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Eng J Med 2015;372: 2509-20
58. Overman M, McDermott R, Leach J et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicenter, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18: 1182-91
59. Postow M, Sidlow R, Hellman M et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med 2018;378: 158-168.
60. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines fro diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28: 119-142
61. http://www.regimbiblioteket.se/dokument/IO%20biverkningshantering%20nationellt%20maj%202018%20AF.pdf
62. Brahmer J, Lachetti C, Schneider B et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCo clinical practice guideline. J Clin Oncol 2018;36: 1714-1768
63. Grimm MO, Bex A, De Santis M et al. Safe use of immune checkpoint inhibitors in the multidisciplinary management of urological cancer. The European Urology Association position in 2019. Eur Urol 2019;76: 368-380
64. Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare (regimbiblioteket.se)

12.3 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)(dvs. patologisk fraktur, medullakompression, behov av ortopedisk kirurgi, skelettsmärta som kräver palliativ strålbehandling eller hyperkalcemi). Behandling med intravenösa bisfosfonater såsom zoledronsyra har visat sig minska skelettrelaterade komplikationer och fördröja deras uppkomst 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. 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.

Referenser

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001;27: 165-176
2. Zaghloul MS, Boutrus R, El-Hossieny 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

12.4 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 tumörobstruktion 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 med 3- eller 4-fältsteknik för att minska toxiciteten (ej enkla bak-fram-fält).

Vidare kan palliativ strålbehandling ges med gott resultat mot skelettmetastaser. Indikationerna är vanligtvis smärta men strålbehandling kan även ges vid frakturrisk och postoperativt 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 stor smärtlindrande effekt.

Fraktionerad strålbehandling ska dock användas vid indikationer på medullakompression, frakturrisk, patologisk fraktur postoperativt eller vid bestrålning av mjukdelskomponenter (1-3).

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

Referenser

1. Fletcher A, Choudhury A, Alam N. Metastatic bladder cancer: A review of current management. ISRN Urol 2011;2011: 545241
1. Vårdprogram Skelettmetastaser, 2009, Onkologiskt Centrum Stockholm - Gotland. http://www.karolinska.se/upload/Onkologiskt%20centrum/RegionalVardprogram/Skelettmetastaser_2009.pdf
2. 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

REMISSVERSION

KAPITEL 13

Palliativ vård och insatser

13.1 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 för palliativ vård finns på
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/palliativ-vard/

13.2 Palliativ behandling av behandlingsrefraktär hematuri

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

Formalininstillation (4 procent) fordrar 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-procentig 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 i tre dygn med droppräknare, 83 droppar/minut i två timmar. Därefter ges spoldropp under resten av dygnet.

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

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

REMISSVERSION

KAPITEL 14

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

Alla cancerpatienter ska erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska i samband med diagnosen.

Patientens rehabiliteringsbehov bör koordineras av kontaktsjuksköterskan.

Patienter bör rekommenderas rökstopp inför operation om möjligt minst fyra veckor (⊕⊕⊕).

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 cystektomi bör erbjudas tidig sexuell rehabilitering (⊕⊕⊕).

Behovsbedömning för rehabilitering bör följa Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering. Se även avsnitt 14.7 Löpande cancerrehabilitering.

REMISSVERSION

14.1 Centrala aktörer

14.1.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (patientlagen 2014:821).

Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) har tagit fram riktlinjer för kontaktsjuksköterskans roll och ansvar https://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/

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 och erhålla kontaktuppgifter till vårdgivaren.

14.1.2 Stomiterapeut och uroterapeut

En stomiterapeut eller uroterapeut ser patienten tidigt i vårdförloppet inför cystektomi och undervisar och informerar om stomivård, bäckenbottenträning, RIK och miktionsteknik samt utprovar inkontinenshjälpmedel.

14.1.3 Dietist

Inom dietistens kunskapsområde ligger att behärska befintliga nutritionsterapier och att ordinera en för individen specifikt avpassad behandling som är 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

En arbetsterapeut, sjukgymnast eller fysioterapeut bedömer behov och rekommenderar individanpassad fysisk träning, mobiliseringsövningar och fysikaliska behandlingsmetoder samt utvärderar effekten. Personen bedömer patientens individuella behov av hjälpmedel till hemmet och förskriver dessa. För patienter som opereras med blåssubstitut ansvarar sjukgymnast eller uroterapeut för bäckenbottenträning och uppföljning av funktionella resultat.

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. Flera olika yrkesgrupper i den urologiska verksamheten kan bistå med att prova ut hjälpmedel och läkemedel samt ge information och stöd. Eventuellt kan remiss till sexolog bli nödvändig.

14.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/

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.

REMISSVERSION

14.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

14.4 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.

14.5 Information

Patienter som diagnostiseras med urotelial cancer bör erbjudas skriftlig och muntlig information om sjukdomen samt 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 ges i Min vårdplan, upprepas, och vid behov innehålla urostomiövningsmaterial, samt kompletteras under sjukdomens olika faser.

Skriftlig information finns exempelvis här:

- Cancerfonden
- 1177 Vårdguiden
- ILCO Tarm- uro- och stomiförbundet
- Blåscancerförbundet
- Den ofrivillige resenären – en bok om din cancerresa.

14.6 Patientförening

Tarm- uro- och stomiförbundet (ILCO) är en ideell intresseorganisation. Föreningens målgrupp 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).

Blåscancerförbundet är en patientförening för patienter med blåscancer (https://blascancerforbundet.se/)

14.7 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 för 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

REMISSVERSION

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 och behandling samt efter behandling
- mobilisering och fysiska rehabiliteringsåtgärder för att återfå funktion efter kirurgisk, radiologisk eller farmakologisk behandling.
- sociala insatser såsom information om samhällets resurser
- psykologiskt stöd och råd för att vara fysiskt aktiv i syfte att orka sina behandlingar och förebygga fatigue.
- råd om mat och näring för att lindra symtom, orka med behandling samt förebygga sjukdomar.

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering (https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancerrehabilitering/). Där belyses även närståendes situation och behov av stöd samt barn som anhöriga och deras lagstadgade rätt till information och stöd då en vuxen i familjen är svårt sjuk.

14.7.1 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, t.ex. 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 en nära relation till. Barn som närstående har en särställning då hälso- och sjukvården har en lagstadgad skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §.

14.7.2 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 såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

REMISSVERSION

14.8 Omvårdnad vid cystoskopiundersökning, TURB och intravesikal instillation

Rekommendationer

Patienter som genomgår kontrollcystoskopi, TURB eller intravesikal instillationsbehandling bör ha en kontaktsjuksköterska.

Omvårdnaden bör inriktas mot att lindra symtom som kan uppstå under och efter behandling samt att ge psykosocialt stöd till patient och anhörig.

14.8.1 Elimination

Urinträngningar och sveda vid miktion samt blodtillblandad urin kan förekomma efter cystoskopikontroll, TURB och instillationsbehandling (1). 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 timmar före TURB och fortsatt behandling 2 veckor postoperativt minskar irritativa urinvägsbesvär och obehag efter kateterbehandling (2).

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

- feber över 38 °C
- hematuri med koagelbildning eller blåstömningsbesvär.

14.8.2 Smärta

Obehag eller smärta i nedre delen av buken, över urinblåsan eller urinröret kan förekomma efter cystoskopikontroll, TURB och instillationsbehandling (3, 4). En cystoskopiundersökning kan upplevas som smärtsam och smärtan kan dessutom upplevas starkare vid uppföljande cystoskopier (5).

- Tablett Paracetamol 1g inför undersökning och behandling kan mildra obehag och smärta.
- Att föra in cystokop med spolvätska under tryck medför minskat behag (6).

14.8.3 Sexualitet

Det är inte känt om den sexuella funktionen påverkas vid blåsbevarande behandling; däremot kan den sexuella självbilden påverkas (7). 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). Det finns dock inte någon rapporterad händelse utan detta får anses vara en säkerhetsrekommendation.

14.8.4 Psykosocialt stöd

Patienter som regelbundet kontrollerar sin urinblåsa med cystoskopi eller får intravesikal instillationsbehandling kan känna oro för cancerrecidiv. Upprepade kontroller och behandlingar medför även många besök på sjukhus vilket kan påverka arbetsliv, personlig ekonomi och

REMISSVERSION

vardagsaktiviteter. För de patienter som är i arbetsför ålder bör man erbjuda läkarutlåtande ”Särskilt högriskskydd” via Försäkringskassan. (www.forsakringskassan.se/privatpers/sjuk/anstalld/sarskilt_hogriskskydd)

14.8.5 Instillationsbehandling utförd av sjuksköterska

Vårdenheter som utför instillationsbehandling bör ha utarbetade lokala instruktioner där det tydligt framgår i vilka situationer som behandling med BCG alternativt mitomycin/epirubicin/gemcitabin/docetaxel ska ges och när instillationsbehandling är kontraindicerad. De tumörhämmande läkemedlen (BCG alternativt Mitomycin/Farmorubricin/Gemcitabine/Docetaxel) som administreras lokalt i urinblåsan kan medföra irritativa och besvärande symtom från urinblåsan (se bilaga 5). Paracetamol 1 gram innan instillation kan minska besvär efter behandlingen. För att kunna identifiera och utvärdera besvären bör patienten fylla i ett biverkningsformulär efter varje behandling (se bilaga 6). Eftersom BCG är ett biologiskt läkemedel är det särskilt viktigt att dosens batchnummer (står på förpackningen till BCG) dokumenteras för att möjliggöra spårbarhet.

Patienter som behandlas med BCG kan i sällsynta fall (cirka 0,3 procent) drabbas av allvarlig infektion, antingen lokalt i blåsan eller på annan plats (8,9). Om misstanke om BCG-infektion föreligger, bör detta utredas och förekommande fall rapporteras till Läkemedelsverket.

Instillationsbehandling är en komplex läkemedelsbehandling av blåscancer som bör administreras av särskilt utbildad sjuksköterska med kunskap om behandlingens förfarande, effekter och bieffekter, samt vara väl förtrogen med kateterisering.

14.9 Omvårdnad vid cystektomi

Rekommendationer

De patienter som ska genomgå cystektomi på grund av urinblåsecancer ställs inför en ny livssituation. Behoven är multifaktoriella varför ett väl fungerade vårdteam med kontaktsjuksköterska som bistår patienten är av stor vikt (10).

14.9.1 Operationsförberedelser (”prehabilitering”) inför cystektomi

Patienter som planeras för cystektomi bör riskbedömas avseende:

- tobaksrökning
- hög alkoholkonsumtion
- låg aktivitetsnivå
- nedsatt kondition
- bristande nutritionsstatus (övervikt/undervikt)
- bristande 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 som 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 (11).

REMISSVERSION

Tobaksrökande patienter bör rekommenderas och få adekvat hjälp till rökstopp i samband med operation (12). Vid andra operationer har antalet komplikationer halverats vid rökstopp minst fyra veckor innan en operation (13) (se också bilaga 11).

Patienter med hög alkoholkonsumtion bör rekommenderas att minska alkoholintaget inför cystektomi (14). Patienten bör erbjudas professionell hjälp för att klara detta (se bilaga 11).

Patienten bör uppmanas att vara fysiskt aktiv inför cystektomi för att snabbare återhämta sig efter operationen (15). Med fysisk aktivitet menas rörelse som pågår i minst 30 minuter, där man blir svettig och andfådd. Vid cytostatikabehandling rekommenderas måttlig men inte överdriven aktivitet, se även det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering (https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancerrehabilitering/vardprogram/).

Vid misstanke om reducerad konditionsnivå kan testet 6MWT (6 minuters gångtest) utföras. En frisk person går i detta test 400–700 meter på 6 minuter (16). Sämre resultat kan vara ett underlag inför vägledning om operation samt förberedande råd (17).

Vid risk för undernäring överväg remiss till dietist snarast för optimering av nutritionsstatus. Patienter med ofrivillig viktnedgång och försämrad nutritionsstatus bör instrueras att välja en mer energität kost för att undvika komplikationer i samband med cystektomi (18). Postoperativt rekommenderas oral nutrition (19), förutsatt att det inte finns kontraindikationer. Patienter med övervikt bör uppmanas att leva hälsosamt med målet att tappa några kilo inför operation, se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

Inför en cystektomi med urindeviation bör patienten informeras om att operationen kan påverka sexuell förmåga och upplevelse. Patienten kan behöva en bekräftelse på att det är möjligt att fortsätta ha ett sexuellt aktivt liv efter cystektomi (20) och erbjudas samtal om hur operationen påverkar sexuallivet, vilka kända negativa biverkningar som finns och vilka eventuella möjligheter till hjälp som finns. Patientens önskemål och behov är vägledande i samtalen (21, 22).

14.9.2 Omvårdnad vid urinavledning inför cystektomi

Information och rekommendation anpassas till typ av urinavledning som planeras. Om möjligt bör patienten vara delaktig i vilken urinavledning som planeras så att valet utifrån fördelar och nackdelar med en urinavledning är anpassat till individens levnadssätt och önskemål. Nedan följer de tre olika typer av urinavledning som vanligen är aktuella vid cystektomi:

- 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 (20).
  - Ett optimalt läge minskar risken för läckageproblem med eventuell hudskada som följd (20).
  - Tidigt i planeringen inför cystektomi introducera stomimaterial för att optimera acceptans och öka patientens förståelse för den nya livssituationen.
- Ortotopt blåssubstitut
  - Patienter planerade för ortotopt blåssubstitut bör instrueras i bäckenbottenträning och knipövningar för att i efterförloppet minska risken för inkontinens.
  - Patienten bör få instruktioner i ren intermittent kateterisering (RIK) eftersom även oförmåga att tömma den nya blåsan kan uppträda, s.k. hyperkontinens.

REMISSVERSION

- Kontinent kutan urinavledning
  - Stomimarkering preoperativt bör utföras av stomiterapeut eller stomiutbildad sjuksköterska i samråd med patient och operatör.
  - Patienten bör få instruktioner i kateterisering och spolning av reservoaren.

14.9.3 Omvårdnad och rehabilitering efter cystektomi

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 individuellt 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 energiintag med enteral nutrition eller kosttillägg samt förskrivning av nutritionsprodukter.

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

Se även den nationella vägledningen för bäckencancerrehabilitering.

14.9.4 Sexualitet efter cystektomi

Se även avsnitt 14.10.2 Sexuell återhämtning och Bilaga 2.

Referenser

1. Denholm SW, Conn IG, Newsam JE, Chisholm GD. Morbidity following cystoscopy: comparison of flexible and rigid techniques. BJU 1990;66: 152-4

2. Zhang Z, Cao Z, Xu C et al. Solifenacin is able to improve the irritative symptoms after transurethral resection of bladder tumors. Urology 2014;84: 117-21

3. Schmidt S, Frances A, Lorente Garin JA 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

4. 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

5. Muezzinoglu T, Ceylan Y, Temeltas G et al. Evaluation of pain caused by urethrocystoscopy in patients with superficial bladder cancer: a perspective of quality of life. Onkologie 2005;28: 260-

6. Berajoui MB, Aditya I, Herrera-Caceres J et al. A Prospective Randomized Controlled Trial of Irrigation "Bag Squeeze" to Manage Pain for Patients Undergoing Flexible Cystoscopy. J Urol 2020;204: 1012-18

7. 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

8. Nayar N and Briscoe K. Systemic Bacillus Calmette-Guerin sepsis manifesting as hypercalcaemia and thrombocytopenia as a complication of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. Intern Med J 2015;45: 1091-2

REMISSVERSION

9. Ströck V, Dotevall L, Sandberg T et al. Late 103acilli Calmette-Guérin infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. BJU Int 2011;107: 1592-7

10. 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

11. Jensen BT, Petersen AK, Jensen JB et al. Efficacy of a multiprofessional rehabilitation programme in radical cystectomy pathways: A prospective randomized controlled trial. Scand J Urol 2015;49: 133-41

12. Simonis K, Shariat S, Rink M et al. Smoking and smoking cessation effects on oncological outcomes in nonmuscle invasive bladder cancer. Curr Opin Urol 2014. 24: 492-9

13. 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:

14. Merzaai B, Tonnesen H, Rasmussen M, Lauridsen SV. Perioperative Alcohol and Smoking Cessation Intervention: Impact on Other Lifestyles. Semin Oncol Nurs. 2021;37: 151116

15. Jensen BT, Lauridsen SV, Scheede-Bergdahl C. The Potential of Prehabilitation in Radical Cystectomy Pathways: Where Are We Now? Semin Oncol Nurs. 2021;37: 151107

16. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V et al. Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. Chest 2003;123: 387-98

17. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 1985;132: 919-23

18. Johnson DC, Riggs SB, Nielsen ME et al. Nutritional predictors of complications following radical cystectomy. World J Urol 2015;33: 1129-37

19. Declercq P, De Win G, Van der Aa F et al. Reduced length of stay in radical cystectomy patients with oral versus parenteral post-operative nutrition protocol. Int J Clin Pharm 2015;37: 379-86

20. 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

21. Modh RA, Mulhall JP, Gilbert SM. Sexual dysfunction after cystectomy and urinary diversion. Nature reviews Urology 2014;11: 445-53

22. Weinstein Dunn M. Bladder cancer: a focus on sexuality. Clinical journal of oncology nursing 2015;19: 68-73

23. Mansson A, Henningsohn L, Steineck G et al. Neutral third party versus treating institution for evaluating quality of life after radical cystectomy. Eur Urol 2004;46: 195-9

24. Kowalkowski MA, Chandrashekar A, Amiel GE et al. Examining sexual dysfunction in non-muscle-invasive bladder cancer: results of cross-sectional mixed-methods research. Sexual medicine 2014;2: 141-51

REMISSVERSION

25. Flynn KE, Reese JB, Jeffery DD et al. Patient experiences with communication about sex during and after treatment for cancer. Psycho-oncology 2012;21: 594-601

14.10 Rehabilitering vid symtom efter muskelinvasiv blåscancerbehandling

Rekommendationer

När patienter som har genomgått cystektomi eller strålbehandling mot lilla bäckenet söker vård för mag-tarmbesvär, sexuella problem, svullnad eller smärta bör man först utesluta återfall i cancersjukdomen, och därefter alltid överväga om det kan röra sig om följdsjukdomar till genomgången behandling. Råd om uppföljning och behandling av dessa besvär finns i den nationella vägledningen för bäckencancerrehabilitering.

Efter cystektomi bör även nedanstående särskilt uppmärksammas, utöver rekomendationerna i väglednigen:

14.10.1 Mag-tarmbesvär

Rubbning av syra–bas-balansen är inte ovanligt efter urinavledning när man använder tarmsegment för att lagra urin. Symtomen kan vara aptitlöshet, håglöshet eller magkatarrlinkande symtom som bör utredas av ansvarig urolog.

Problem med tarmtömning kan uppstå efter cystektomi (1), och lös avföring och diarré drabbar oftare dem med reservoarer som lagrar urin (1). Farmakologisk behandling kan då övervägas (2). Tarmtömningsbesvär med svag krystning kan också uppstå efter cystektomi, men dessa besvär är vanligare vid urostomi (1). Vid svårigheter att tömma tarmen kan utöver bulkmedel också information om krystteknik och toalettbeteende vara till hjälp.

14.10.2 Sexuell återhämtning

En cystektomi medför kroppsliga förändringar både hos män och hos kvinnor. Den egna självbilden kan också påverkas av såväl operationsärr som av den konstruerade urinavledningen, vilket kan bidra till minskad känsla av att vara attraktiv. Psykologiska förändringar (t.ex. ångest, nedstämdhet och hämning) är också faktorer som kan orsaka sexuella problem (se Bilaga 2). Patienten kan uppmanas att tömma sin urinpåse, sin kontinenta reservoar alternativt sitt blåssubstitut inför en sexuell aktivitet för att minimera risken för läckage. Män med urinläckage kan prova att använda kondom under samlag. De patienter som har en urostomi kan använda anpassade förband med fixering vid sexuell aktivitet.

Vårdpersonalen bör vara medveten om att radikal cystektomi ofta påverkar sexuallivet negativt, och samtala med patienten och eventuella partner om detta samt om vilka behandlingsalternativ som finns tillgängliga. Sexuella funktionsstörningar bör också återkommande beaktas i vårdens uppföljning efter cystektomi. Vid behov kan också sexologisk kompetens vara av värde.

14.10.2.1 Manlig sexualitet efter cystektomi

Män löper en stor risk för bristande erektil funktion efter cystektomi. Chansen till erektil återhämtning ökar efter nervsparande kirurgi och den erektila förmågan kan ändras över tid postoperativt. För män som opererats med nervsparande radikal cystektomi innebär tidig erektil

REMISSVERSION

rehabilitering med perorala PDE-5-hämmare och intrakavernös behandling vid utebliven respons på peroral behandling ökade möjligheter för restitution av erektionsförmågan (3,4). Det bör beaktas att behovet av erektionshjälpmedel kan förändras och patienten bör därför återkommande tillfrågas.

Män erfar en förändrad orgasm och bör informeras om att den är 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, både efter nervsparande och icke nervsparande kirurgi (4), ges i bilaga 2.

14.10.2.2 Kvinnlig sexualitet efter cystektomi

Ofta förändras vagina på grund av exstirpation av kraniala främre vaginalväggen, vilket medför att vagina kan vara kortare och mindre elastisk efter cystektomi. Detta kan medföra smärta vid penetrerande samlag. Samtidigt kan den genitala svullnaden vid sexuell upphetsning avta på grund av nervskada vid operationen. Lokalt östrogentillskott bör övervägas, speciellt efter menopaus samt om en eller bägge äggstockarna avlägsnats i samband med cystektomin. Sexuell hälsa hos kvinnor är underbeforskat (5), och inklusion i kliniska studier som den randomiserade nationella studien (ISRCTN18217210) som undersöker sexuell hälsa efter cystektomi med eller utan samtidig ooforektomi är värdefullt för att öka kunskapen på området.

14.10.3 Lymfläckage och lymfödem

Varken lymfläckage (lymfocele) eller lymfödem efter cystektomi finns närmare beskrivet i den vetenskapliga litteraturen och vi vet inte hur många cystektomerade individer som har besvär. En klinisk erfarenhet är dock att lymfocele och lymfödem förekommer efter cystektomi. Lymfocele uppkommer oftast tidigare i det postoperativa skedet, medan lymfödem uppträder senare efter den postoperativa fasen. Mer information finns i det vårdprogram för lymfödem som Svensk Förening för Lymfologi (SFL) tagit fram samt i Vägledning för bäckencancerrehabilitering.

14.10.4 Neuropatibiverkningar efter neoadjuvant kemoterapi

Cisplatin-baserad kemoterapi kan orsaka kvarstående biverkningar i form av hörselnedsättning, försämring av njurfunktion och perifer neuropati. Behandlingsmöjligheterna för dessa är begränsade, varför det är viktigt med individuell bedömning innan start av neoadjuvant kemoterapi.

Cisplatin-orsakad neuropati är oftast av sensorisk typ, men även andra typer kan förekomma. Neuropatin kan uppstå tidigt under behandlingen, men accentuerade besvär kan ske även 3-6 månader efter avslutad kemoterapi. Symptomregress kan ske upp till ett år efter behandlingen, men är oftast inkomplett och dos-beroende. Upp till 20-40 % av patienter har kvarstående symtom och de vanligaste förekommande symtom är domningar/stickningar i fötter och händer. Även neuropatiska smärtor och ataxi kan förekomma, men är betydligt mer sällsynta. Farmakologisk prevention (inklusive multivitamin-preparat) kan inte rekommenderas.

Duloxetin har i en stor placebokontrollerad randomiserad studie visat sig vara effektiv mot cisplatin-associerad neuropatisk smärta. Läkemedlet reducerade smärtan hos 59 % av patienter jämfört med 38 % av de som fick placebo. Rekommenderad startdos är 30 mg dagligen som ökas till 60 mg efter en vecka. Venlafaxin har också visat sig vara effektiv i en liten randomiserad studie, och gabapentin, pregabalin, tricykliska antidepressiva och opioider kan vara andra

REMISSVERSION

behanldingsalternativ, även om evidensen är sparsamma. Icke-farmakologiska metoder, inklusive träning och akupunktur har visst stöd vetenskapligt stöd, men studierna är små och inkonklusiva. Europeiska konsensusriktlinjer för behandling av cytostatika-inducerad perifer neuropati har nyligen publicerats. Man poängterar där också att neuropatisk smärta kan försämras av stress, depression och central smärtsensitisering, varför tidig omhändertagande och kontakt med respektive onkologklinik är viktigt (6).

Referenser

1. Thulin H, Kreicbergs U, Onelov E et al. Defecation disturbances after cystectomy for urinary bladder cancer. BJU Int 2011;108: 196-203

2. Bäckencancerrehabilitering – Vägledning, https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/funktionella-besvar-efter-cancer-i-backenet/

3. Mosbah A, ElBahnasawy M, Osman Y et al. Early versus late rehabilitation of erectile function after nerve-sparing radical cystoprostatectomy: A prospective randomized study. J Sex Med 2011;8: 21076-11

4. Moussa M, Papatsoris A, Abou Chakra M et al. Erectile dysfunction post radical cystectomy. The role of early rehabilitation with pharmacotherapy in nerve sparing and non-nerve sparing group: A randomized, clinical trial. Arch Ital Urol Androl. 2021;93: 58-64

5. Avulova S, Wittmann D. Optimizing women's sexual function and sexual experience after radical cystectomy. Urology. 2020;20: 31007-4

6. Jordan B, Margulies A, Cardoso F et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31: 1306-1319

REMISSVERSION

KAPITEL 15

Uppföljning

15.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen syftar till att tidigt upptäcka återfall, metastasering eller ny primärtumör samt att följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Hos de individer som har genomgått urinavledning är bibehållen njurfunktion och tidig detektion av komplikationer sekundärt till den rekonstruerade urinkanalen ytterligare viktiga mål med uppföljningen.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande, där även patientens eget ansvar framgår.

15.2 Behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning

Följande behov bör kontinuerligt särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- Urinavledning inklusive acceptans och skötsel av stomi
- Tarmtömningsproblem
- Viktnedgång
- Trötthet
- Sexuell dysfunktion
- Särskilda behov vid svår krisreaktion, ångest, oro, ekonomiska problem
- Hjälp med rökstopp

REMISSVERSION

15.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- Makroskopisk hematuri mellan kontroller
- Feber och/eller trängningsbesvär efter cystoskopikontroll, TURB eller intravesikal behandling
- Nytillkommen flanksmärta
- Svullnad vid stomin
- Hudproblem vid stomin.

15.4 Uppföljningsintervall – blåscancer

15.4.1 Patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Grupp 1
Omfattar LMP* och TaG1 om alla dessa villkor uppfylls:
- enstaka primärtumör
- tumör < 30 mm
- återfallsfri vid cystoskopi 1 (3 månader).

Intervall		Cystoskopi
År 1	3 månader	x
	12 månader	x
År 2-5	Årligen	x

*Vid LMP kan man utifrån data i nationella kvalitetsregistret avsluta kontrollerna efter 3 år (1).

Risken för återfall för lågrisktumörer motsvarande grupp 1 är liten, om än inte obefintlig, efter 5 års återfallsfri uppföljning, och uppföljningen kan då avslutas (2).

Grupp 2
Omfattar alla TaG2 och TaG1 om något av följande villkor uppfylls:
- multipel primärtumör
- tumör > 30 mm
- återfall vid cystoskopi 1

Intervall		Cystoskopi
År 1	3 månader	x
	6 månader	x
	12 månader	x
År 2	18 månader	x
	24 månader	x
År 3	36 månader	x
År 4-10	Årligen	x

Patienter med multipel tumör eller täta återfall bör genomgå DT-urografi på vida indikationer.

REMISSVERSION

Risken för återfall för intermediärrisktumörer motsvarande Grupp 2 är låg efter 10 recidivfria år, och uppföljningen kan då avslutas.

Grupp 3 Gruppen omfattar Tis, TaG3 och T1.		
Intervall		Cystoskopi med urincytologi
År 1-2	Var 3:e månad	x
År 3-5	Var 6:e månad	x
Livslångt	Årligen	x

I denna grupp med hög eller mycket hög risk för progression enligt EAUs prognostiska modell från 2021 bör regelbunden monitorering av övre urinvägarna med DT-urografi övervägas (ett till två års intervall). Patientgruppen fordrar långtidsuppföljning, eftersom sena återfall och progression inträffar även efter BCG-behandling och 5 års återfallsfrihet (3).

15.4.2 Efter cystektomi

> Syftet med uppföljningen är att tidigt hitta återfall samt att kontrollera kvarvarande urotel, metabola komplikationer (metabol acidos och vitamin B12-brist) och njurfunktion (⊕⊕).

Om det inte krävs uretroskopiundersökning (om primär uretrektomi (eller sekundär uretrektomi) är genomförd) eller om det inte finns andra medicinska skäl kan patienten följas utan formellt återbesök via telefonkontakt med urolog eller kontroll hos kontaktsjuksköterska.

Intervall		Renogram	Bilddiagnostik enligt bilaga 19	Blodprover	Uretroskopi och uretrasköljvätska, vid kvarlämnad uretra	Utprovning och förskrivning av stomimaterial, urinläckageskydd och kateterprodukter	Förnyad behovsbedömning, rehabiliteringsbehov
År 1	6 veckor	x		x		x*	x
	4 månader		x	x			
	8 månader		x	x			
	12 månader		x	x	x	x	x
År 2	16 månader		x				
	20 månader		x				
	24 månader		x	x	x	x	x
År 3	30 månader		x				
	36 månader		x	x	x	x	x
År 4	48 månader		x	x	x	x	x
År 5	60 månader		x	x	x	x	x
År 6 och framåt	Varje år			x		x	x
	Vartannat år		Fyrfas-CT				

* Inledningsvis kan täta kontroller behövas, därefter behovsstyrt men minst årligen.

REMISSVERSION

Blodprover

Blodprover tas för Hb, Na, K och kreatinin, BE och kobalamin samt eventuellt PSA och estimerat GFR.

Bilddiagnostik

Bilddiagnostiken syftar till att identifiera sjukdomsåterfall och monitorera den rekonstruerade urinkanalen. Se protokoll i bilaga 18.

Uretroskopi

Vid kvarlämnad uretra görs uretroskopi och tas uretrasköljvätska för cytologi.

Utprovning och förskrivning av stomimaterial, urinläckageskydd och kateterprodukter

Uppföljningen sköts av sjuksköterska med speciell kompetens, gärna utbildning i stomiterapi, alternativt av en uroterapeut, i samarbete med den som utfört cystektomin.

Eftervården bör vara uppmärksam på patientens vardagliga besvär som kan vara av värde som återkoppling till kirurgen inför framtida operationer, t.ex. om stomins längd och om stomiläget medför svårighet att bandagera.

15.4.3 Efter kurativt syftande strålbehandling

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Intervall		Cystoskopi	Bilddiagnostik enligt bilaga 18	Blodprover (kreatinin eller enligt klinisk rutin)
År 1	4 månader	x	x	x
	8 månader	x	x	x
	12 månader	x	x	x
År 2	16 månader	x	x	x
	20 månader	x	x	x
	24 månader	x	x	x
År 3	30 månader	x	x	x
	36 månader	x	x	x
År 4	48 månader	x	x	x
År 5	60 månader	x	x	x
Livslångt*		Individuell bedömning		

*Risken för lokalrecidiv kvarstår sannolikt lika länge som för tumörer med hög och mycket hög risk för progression vid icke-muskelinvasiv blåscancer, d v s livslångt, men utifrån samsjuklighet får varje patients behov av cystoskopikontroller bedömas individuellt (4).

REMISSVERSION

15.5 Uppföljningsintervall – njurbäcken- och uretärcancer

15.5.1 Efter nefrouretärektomi för tumör med låg risk för recidiv och metastasering (unifokal och < 2 cm och Ta och G1(G2)/LG)

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Patienter med blåscancerrecidiv bör genomgå DT-urografi på vida indikationer p g a ökad risk för metakron uroteliail cancer i övre urinvägarna.

Intervall		Cystoskopi	Bilddiagnostik enligt bilaga 18
År 1	4 månader	x	
	8 månader		
	12 månader	x	
År 2	16 månader		
	20 månader		
	24 månader	x	
År 3	30 månader		
	36 månader	x	
År 4	48 månader	x	
År 5	60 månader	x	

15.5.1.1 Efter nefrouretärektomi för övriga tumörer

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Intervall		Cystoskopi och urincytologi	Bilddiagnostik enligt bilaga 18
År 1	4 månader	x	x
	8 månader	x	x
	12 månader	x	x
År 2	16 månader		x
	20 månader		x
	24 månader	x	x
År 3	30 månader		x
	36 månader	x	x
År 4-5	årligen	x	x

Ovanstående stratifierad uppföljning i en lågrisk och en högriskgrupp efter nefrouretärektomi saknar evidens och utgör en extrapolering från motsvarande data vid icke-muskelinvasiv blåscancer.

För patienter med Lynchs syndrom med urotelial tumörmanifestation fodras livslång kontroll, se kapitel 6 Urotelial cancer vid Lynchs syndrom.

Grad 3 tumörer kan följas längre än fem år avseende risk för recidiv i urinblåsan, men väldesignade studier avseende uppföljningstidens längd saknas (5).

REMISSVERSION

15.5.2 Efter konservativ endoskopisk behandling med eller utan adjuvant instillationsbehandling av urotelial tumör i övre urinvägarna

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Intervall		Second-look-uretäroskopi*	Cystoskopi och urincytologi**	DT-urografi
År 1	6–8 veckor	x		
	3 månader		x	x
	6 månader		x	x
2-4***	Var 6:e månad		x	x
Livslångt ****	Årligen		x	x

*Förekomst av kvarvarande tumör påvisas frekvent i samband med denna åtgärd (51 procent), se avsnitt 9.2.1 Cytologi.

**Alternativt uretäropyeloskopi med tillgång till laser för samtidig åtgärd av återfall (5)

***Vid högrisktumör, medan lågrisktumörer endast följs en gång om året f o m år 2.

****Progression till nefrouretärektomi efter organbevarande behandling av urotelial cancer i övre urinvägarna förekommer sannolikt även bortom 5 år (6).

15.5.3 Patienter med carcinoma in situ i övre urinvägarna efter BCG-behandling

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Intervall		Cystoskopi och urincytologi	DT-urografi
År 1	3 månader	x	x
	6 månader	x	x
År 2-4	Var 6:e månad	x	x
Livslångt	Årligen	x	x

15.5.4 Patienter med cancer i uretra

Uppföljningen individanpassas. Med hänsyn till hur ovanlig diagnosen är lämnas inga rekommendationer avseende uppföljningsregim.

15.6 Ansvar

Uppföljningen planeras av behandlande läkare i dialog med kontaktsjuksköterskan som koordinerar patientens rehabiliteringsbehov.

Det ska vara fastställt vem som ansvarar för sjukskrivning och receptförskrivning samt förskrivning av hjälpmedel, t.ex. material för urinavledning. Patienten ska informeras om vilka som har ansvaret för detta.

REMISSVERSION

15.6.1 Cystoskopi utförd av sjuksköterska

Sjuksköterska som utför cystoskopikontroller bör vara särskilt utbildad och ha erfarenhet av att arbeta med patienter med urinblåsecancer. Utvalda patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer, LMP och TaG1–G2 kan kontrolleras av sjuksköterska. Tydlig lokal instruktion/PM för sjuksköterskeledd cystoskopiuppföljning bör finnas. I denna instruktion bör det tydligt framgå vilka patientgrupper som avses, hur uppföljningen planeras (se avsnitt 15.1 Mål med uppföljningen) och vilka rutiner som gäller vid tumöråterfall. Instruktionen/PM bör även beskriva rutiner kring biopsi och koagulation i lokalbedövning alternativt operationsanmälan för TURB.

15.7 Avslut av uppföljning

De flesta patienter följs livslångt. För de patienter som avslutar uppföljningen ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering och dokumenteras i Min vårdplan.

I samtalet bör patienten uppmanas att söka vård vid:

- Förnyad makroskopisk hematuri
- Nytillkomna urinvägssymtom

Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov eller risker. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

15.8 Bakgrund och evidensläge

15.8.1 Förslag till uppföljningsprotokoll

Det saknas vetenskapligt underlag för uppföljningsintervall. Förslagen är huvudsakligen baserade på beprövad erfarenhet.

Det mest validerade sättet att indela icke-muskelinvasiva tumörers risk för progression till muskelinvasiv sjukdom utgörs av EAUs prognostiska modell (bilaga 13) (https://nmibc.net/(7). 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 lågriskgruppen utgörs nästan alltid av lågrisktumörer med låg risk för progression och långsam tillväxt, mindre än 2 mm per månad (8-12).
- Tumörstatus vid första cystoskopi 3 månader efter TURB (cystoskopi 1) är en viktig prognostisk faktor för återfall och progression (13-14).
- Risken för återfall i de övre urinvägarna ökar vid höggradig (G3) tumör, blåstumörlokal i trigonum eller uretärostiet (15) och multipla blåstumörer (16).

15.8.2 Tumöråterfall i kvarvarande urotel efter radikal cystektomi

Det föreligger risk för tumöråterfall i de övre urinvägarna efter radikal cystektomi, och det finns en ökad risk för patienter med Tis eller tumörengagemang av distal uretär i cystektomipreparatet

REMISSVERSION

och efter cystektomi för icke-muskelinvasiv blåscancer (17). Likaså föreligger risk för tumörrelaps i kvarlämnad uretra. Urotelial cancer i prostata och prostatiska uretra och carcinoma in situ utgör samtliga riskfaktorer för uretrarecidiv efter cystektomi (4). 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.

15.8.3 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 (20). Den vanligaste orsaken till försämrad njurfunktion är obstruktion, men även diabetes och hypertoni ökar risken för njurfunktionsnedsättning på lång sikt, dvs. mer än 10 år efter kirurgi (20). Serumkreatinin har suboptimal sensitivitet för detektion av njurfunktionsnedsättning, och kan kvarstå inom normala referensintervall till dess njurfunktionen mätt som glomerulär filtration (GFR) har halverats (21). Dessa patienter ska för att säkerställa optimal njurfunktion på sikt och förebygga metabola komplikationer (vitamin B12 och metabol acidos) därför följas livslångt. Metabol acidos efter urinavledning är den sannolika förklaringen till ökad frakturrisk efter cystektomi (22).

Referenser

1. Bobjer J, Hagberg O, Aljabery F et al. Bladder Cancer Recurrence in Primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) compared to G1 WHO 1999: A Population-based Study *Submitted 2021*
2. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. Eur Urol 2012;62: 290-302
3. 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
4. Zuiverloon TCM, van Kessel KEM, Bivalacqua TJ et al. Recommendations for follow-up of muscle-invasive bladder cancer patients: A consensus by the international bladder cancer network. Urol Oncol. 2018;36: 423-431
5. Shigeta K, Kikuchi E, Hagiwara M et al. The Conditional Survival with Time of Intravesical Recurrence of Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol 2017;198: 1278-1285
6. Mohapatra A, Strope SA, Liu N et al. Importance of long-term follow-up after endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma and factors leading to surgical management. Int Urol Nephrol. 2020;52: 1465-1469
7. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. Eur Urol. 2021 Apr;79(4):480-488. doi: 10.1016/j.eururo.2020.12.033. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33419683.
8. 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

REMISSVERSION

9. 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
10. Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ, et al. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. J Urol 2003;169: 2106-9
11. Soloway M, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours. J Urol 2003;170: 438-41
12. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumours. Eur Urol 2006;49: 303-6
13. 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
14. 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
15. 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
16. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. J Urol. 2000;164: 1183-7
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 et al. 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 et al. Risk factors and outcome of urethral recurrence following radical cystectomy. Eur Urol 2011;60: 1266-72
20. Jin XD, Roethlisberger S, Burkhard FC et al. Long-term Renal Function After Urinary Diversion by Ileal Conduit or Orthotopic Ileal Bladder Substitution. Eur Urol. 2012;61: 491-7
21. Kristjansson A, Mansson W. Renal function in the setting of urinary diversion. World J Urol. 2004;22: 172-7
22. Gupta A, Atoria CL, Ehdaie B et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. J Clin Oncol 2014;32: 3291-8

REMISSVERSION

KAPITEL 16

Underlag för nivåstrukturering

Rekommendationer

För patienter med muskelinvasiv blåscancer finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕) för att dödlighet och sjuklighet efter radikal cystektomi är lägre vid högvolymenheter (mer än 25 cystektomier per år) än vid lågvolymenheter.

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 signifikant lägre sjuklighet och dödlighet, är sjukhusvolym, dvs. 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 kompetensen i det utredande och behandlande nätverket av specialister som ingår i sjukhusets resurser, t.ex. anestesi- 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 fick 1997–2003 fler patienter kurativt syftande behandling vid universitetssjukhus än vid övriga sjukhus (6). Gränsen för högvolymsjukhus var i denna studie 10 patienter per sjukhus och år. Bättre överlevnad har också noterats hos patienter som var opererade vid högvolym jämfört med lågvolymsjukhus i Nederländerna (7), och i Sverige har färre lokalrecidiv förelegat vid högvolyms jämfört med lågvolymsjukhus (8). I Storbritannien har man funnit bättre resultat vad gäller både kortare vårdtid, färre komplikationer och förbättrad överlevnad för patienter vid högvolymssjukhus, och därför har myndigheterna bestämt att man bör ha ett upptagningsområde på cirka en miljon innevånare som bas för varje centrum som genomför cystektomier (3). Från åren mellan 1998 och 2010 har man i Storbritannien nyligen rapporterat en reduktion av 90-dagarsdödlighet från 7 till 4 procent (4), och den ovan beskrivna nivåstruktureringen kan ha bidragit till den minskade postoperativa dödligheten tillsammans med övriga förändringar under samma tid. Sedan december 2016 rekommenderar RCC i samverkan landsting/regioner att införa en regional nivåstrukturering av cystektomi vid urinblåsecancer till sex sjukhus i landet, ett i varje

REMISSVERSION

sjukvårdsregion (9). I litteratur finns dock flera olika uppgifter om volymsgräns, i en nypublicerad systematisk översikt rekommenderas > 20 cystektomier per år (10) och i det svenska materialet förelåg en cut off för överlevnad vid 25 cystektomier åreligen under de tre föregående åren (11), medan en holländsk populationsbaserad studie identifierade en volymsgräns på 30 cystektomier årligen (12).

Multidisciplinära konferenser (MDK) är en viktig organisatorisk faktor, inte bara vid muskelinvasiv blåscancer utan även vid T1-tumörer och urotelial cancer i övre urinvägarna, och inte sällan ändrar de behandlingsrekommendationen för den enskilde patienten (13). T1-tumörer växer ner under slemhinnan men inte ner i muskelvävnaden. De åtföljs ofta av cancer in situ (Tis) som i sig är en ytligt växande men potentiellt progredierande tumörform. I Sverige fick under 2019 58 procent intravesikal behandling vid T1-tumör och 74 procent av patienter med blåscancer stadium T1–T4 blev föremål för diskussion vid multidisciplinär konferens (RODRET)(14), vilket inte motsvarar de uppsatta målnivåerna avseende andel patienter med T1-sjukdom som erhåller intravesikal behandling (75 procent) eller diskuteras vid MDK (100 procent). Det senare innebär sannolikt att tumörpreparatet inte eftergranskas av patolog, något som ofta ändrar behandlingen vid muskelinvasiv blåscancer men även vid T1-tumörer (15-18). Resultatet av re-resektion är en stark faktor för risken för tumörprogress och en sådan re-resektion bör därför utföras vid alla T1-tumörer (19). En re-resektion ökar dessutom progressionsfri och recidivfri överlevnad (20), men trots detta föreligger stora regionala skillnader i användandet av re-resektion i Sverige (21).

Andra strukturella kvalitetsfaktorer är överföringen mellan behandlande enhet och den enhet som ska ansvara för uppföljning, i de fall då patienten inte följs på behandlande enhet och att kirurgin kan utföras med bibehållen kvalitet och med samma överlevnad under semesterperioderna som under övriga delar av året (22). Även sjuksköterskekompetens och vårdtyngd i förhållande till bemanning har betydelse för postoperativ dödlighet (23).

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 systectomy; 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 et al. The volume-outcome relationship for radical cystectomy in England: an analysis of outcomes other than mortality. BJU Int 2011;108: E258-65
4. Afshar M, Goodfellow H, Jackson-Spence F et al. Centralisation of radical cystectomies for bladder cancer in England, a decade on from the 'Improving Outcomes Guidance': the case for super centralisation. BJU Int 2018;121: 217-224
5. Hanchanale VS, Javlé P. Impact of hospital provider volume on outcome for radical urological cancer surgery in England. Urol Int 2010;85: 11-5
6. Jahnson S, Damm O, Hellsten S, et al. A population-based study of patterns of care for muscle invasive bladder cancer in Sweden. Scand J Urol Nephrol 2009;43; 271-276
7. 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

REMISSVERSION

8. 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
9. http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/nivastrukturering/
10. Bruins HM, Veskimäe E, Hernández V et al. The Importance of Hospital and Surgeon Volume as Major Determinants of Morbidity and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel. Eur Urol Oncol. 2020;3: 131-144
11. Liedberg F, Hagberg O, Aljabery F et al. Period-specific mean annual hospital volume of radical cystectomy is associated with outcome and perioperative quality of care: a nationwide population-based study. BJU Int 2019;124: 449-456
12. Richters A, Ripping TM, Kiemeney LA et al. Hospital volume is associated with postoperative mortality after radical cystectomy for treatment of bladder cancer. BJU Int. 2021 Jan 6. doi: 10.1111/bju.15334. Epub ahead of print. PMID: 33404154.
13. Kurpad R, Kim W, Rathmell WK et al. A multidisciplinaryapproach to the management of urologic malignancies: does it influence diagnostic and treatment decisions? Urol Oncol 2011;29: 78-82
14. https://statistik.incanet.se/urinblasecancer/
15. Wayment RO, Bourne A, Kay P et al. Second opinion pathology in tertiary care of patients with urologic malignancies. Urol Oncol 2011;29: 194-8
16. Traboulsi SL, Brimo F, Yang Y et al. Pathology review impacts clinical management of patients with T1-T2 bladder cancer. Can Urol Assoc J 2017;11: 188-193
17. Luchey AM, Manimala NJ, Dickinson S et al. Change in Management Based on Pathologic Second Opinion Among Bladder Cancer Patients Presenting to a Comprehensive Cancer Center: Implications for Clinical Practice. Urology 2016;93: 130-4
18. 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
19. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. BJU Int 2006;97: 1194-1198
20. Divrik RT, Sahin AF, Yildrim U et al. Impact of routine second transurethral resection on the lomg-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
21. Patschan O, Holmäng S, Hosseini A et al. Second-look resection for primary stage T1 bladder cancer: a population-based study. Scand J Urol 2017;51: 301-307.
22. Lagergren J, Mattsson F, Lagergren P. Prognosis following cancer surgery during holiday periods. Int J Cancer 2017;141: 1971-1980
23. Ball JE, Bruyneel L, Aiken LH et al. Post-operative mortality, missed care and nurse staffing in nine countries: A cross-sectional study. Int J Nurs Stud 2018;78: 10-15

KAPITEL 17

Kvalitetsregister

17.1 Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer

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

17.1.1 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.

17.1.2 Uppföljning

Uppföljningen av individer med icke-muskelinvasiv blåscancer sker efter fem år. Listor på patienter att följa upp sänds ut till respektive klinik från RCC Syd.

17.1.3 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.

17.1.4 Registrering av onkologisk behandling

Med start den 1 oktober 2017 registreras systemisk onkologisk behandling av blåscancer i en nationell behandlingsblankett med INCA-baserade formulär.

17.1.5 Registrering av tumörer i njurbäcken, uretär och uretra

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

REMISSVERSION

17.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

REMISSVERSION

KAPITEL 18

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

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

Kvalitetsindikator	Målnivå
Andel som genomgått utredning inom 14 dagar (tid från utfärdande av remiss till urolog/välgrundad misstanke till blåscancerdiagnos dvs datum för diagnostisk TUR/px).	> 80 %
Andel patienter med urinblåscancer som utreds enligt SVF.	> 70 %
Andel patienter med blåscancer stadium T1 G2/G3 som får intravesikal flergångsbehandling.	> 75 %
Andel patienter med urotelial cancer i övre urinvägarna, T1-sjukdom eller muskelinvasiv sjukdom som diskuteras på multidisciplinär konferens (MDK).	100 %
Andel där förekomst av blåsmuskel (detrusor) bekräftas i resektatet/patologutlåtandet efter TUR/px	100%
Andel patienter med T2–T4 (muskelinvasiv sjukdom) utan påvisbar metastatisk sjukdom som får kurativ behandling.	> 60 %
Andel patienter med T2–T4 (muskelinvasiv sjukdom) 75 år eller yngre som får neoadjuvant cytostatikabehandling före radikal cystektomi pga. muskelinvasiv sjukdom.	> 60 %
Andel som genomgått cystektomi utan neoadjuvant cytostatikabehandling från remiss/välgrundad misstanke inom 37 dagar.	> 70 %
Andel tumörer i urinblåsa, njurbäcken uretär och uretra registrerade (täckningsgrad).	100 %
Andel där blåstumörstorlek och antal blåstumörer angivits i registreringen.	100 %
Andel inregistrerade behandlingsformulär inom 90 dagar från TURB eller diagnos av urotelial tumör i övre urinvägarna.	> 85 %
Andel lokalrecidiv inom 5 år för TaG1 och TaG2.	< 25 %
Andel patienter som har namngiven kontaktsjuksköterska	100 %

REMISSVERSION

KAPITEL 19

Relevanta länkar

- Socialstyrelsens beslutsstöd för sjukskrivning: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/forsakringsmedicinskt-beslutsstod/
- Urinblåsecancer Sverige: https://blåscancerförbundet.se
- Tarm-, uro- och stomiförbundet: www.ilco.nu
- Europeiska guidelines: www.uroweb.org
- Portal för forskning driven av Svensk urologisk förening: https://www.uroforsk.se
- Cancerstudier i Sverige: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/
- Uroterapeutisk förening: https://www.utfnordic.org/

REMISSVERSION

KAPITEL 20

Vårdprogramgruppen

20.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

20.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

RCC	Namn	Titel	Klinik	Tjänsteort sjukhus
Syd	Fredrik Liedberg	Ordförande, professor, ÖL	Urologiska kliniken	Skånes universitetssjukhus Malmö
Syd	Sofia Kjellström	SL	Onkologiska kliniken	Skånes universitetssjukhus Lund
Syd	Anna-Karin Lind	Urologi-sjuksköterska	Urologiska kliniken	Skånes universitetssjukhus Malmö
Norr	Amir Sherif	Docent, ÖL	Urologiska sektionen, kirurgcentrum	Norrlands universitetssjukhus Umeå
Norr	Karin Söderkvist	Med.dr, ÖL	Onkologiska kliniken	Norrlands Universitetssjukhus Umeå
Sthlm Gotland	Karin Falkman	ÖL	Urologkliniken	Södersjukhuset, Stockholm
Sthlm Gotland	Anders Ullén	Professor, ÖL	PO Bäckencancer	Karolinska universitets-sjukhuset, Stockholm
Sthlm Gotland	Helena Thulin	Med.dr, universitets-sjuksköterska	PO Bäckencancer	Karolinska universitets-sjukhuset, Stockholm
Sydöst	Firas Abdul-Sattar Aljabery	Docent, ÖL	Urologiska kliniken	Universitetssjukhuset Linköping
Sydöst	Dimitrious Papantonio	ÖL	Onkologiska kliniken	Länssjukhuset Ryhov Jönköping
Väst	Viveka Ströck	Med.dr, ÖL	Urologiska kliniken	Sahlgrenska universitets-sjukhuset Göteborg
Väst	Elisabeth Öfverholm	ÖL	Onkologiska kliniken	Sahlgrenska universitets-sjukhuset Göteborg
Mellansverige	Tomas Jerlström	Med.dr, ÖL	Urologiska kliniken	Universitetssjukhuset Örebro
Mellansverige	Johan Sandzen	ÖL	Onkologiska kliniken	Länssjukhuset Karlstad

REMISSVERSION

Mellansverige	Ingrida Verbiene	ÖL	Onkologiska kliniken	Akademiska sjukhuset Uppsala
Norr	Carl Henrik Sundin	Patient-representant	Blåscancer Sverige	Sundsvall

20.3 Adjungerade författare

Följande personer har adjungerats till vårdprogramgruppen:

- Med.dr, ÖL Truls Gårdmark, ordförande i Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer, Urologiska kliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm.
- Med.dr, ÖL Christina Kåbjörn Gustafsson, patolog, Jönköping.
- Prof. em., ÖL Anders Magnusson och Med.dr, ÖL Pär Dahlman, Röntgenkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.
- Docent, ÖL Elin Trägårdh, Avdelningen för klinisk fysiologi, Skånes universitetssjukhus, Malmö, har faktagranskat avsnittet om PET-CT.
- Med.dr, specialist i allmänmedicin Gunilla Malm, AKO-koordinator, Örestadsklinikens vårdcentral, Malmö.
- Med.dr Anders Edsjö, ÖL, Klinisk Genetik och Patologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund.

Svensk förening för urologisk onkologis (SFUO:s) diagnosgrupp för blåscancer består av följande personer:

- Anders Ullén (ordförande), ÖL Tema Cancer, PO Bäckencancer, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
- Karin Söderkvist, ÖL, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
- Elin Jänes, ÖL, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Sundsvall-Härnösand
- Ann-Sofie Fransson, ÖL, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Gävle-Sandviken
- Anna Laurell, ÖL, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
- Martin Bruzelius, ÖL, Onkologiska kliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås
- Karin Holmsten, ÖL, Onkologiska sektionen, Kirurgkliniken, Capio St Görans sjukhus, Stockholm
- Ida Lagstam, ÖL, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro
- Johan Sandzén, ÖL, Onkologiska kliniken, Centralsjukhuset Karlstad
- Faith Jawdat, ÖL, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg
- Elisabeth Öfverholm, ÖL, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
- Kirsten Björnlinger, ÖL, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
- Elzbieta Wojtyna-Dziedzic, ÖL, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset, Kalmar
- Sofia Kjellström, specialist, Onkologiska kliniken, Skånes univeristetssjukhus, Malmö/Lund
- Linn Pettersson, specialist, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
- Dimitrious Papantonio, ÖL, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

REMISSVERSION

20.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet: Magdalena Cwikiel, Abolfazl Hosseini-Aliabad, Per Uno Malmström och Jenny Wanegård.

20.5 Jäv och andra bindningar

Ingen medlem i den nationella vårdprogramgruppen har pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gru, pens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum i Uppsala-Örebro.

20.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Fredrik Liedberg till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

< Lista läggs in efter remissrunda>

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

REMISSVERSION

BILAGA 1

Checklista inför cystektomi

Rekommendationer

För patienter som planeras för radikal cystektomi föreligger ett starkt vetenskapligt underlag för implementering av ERAS för optimerat utfall efter kirurgi avseende postoperativ sjuklighet, mobilisering och livskvalitet (⊕⊕⊕⊕).

Förlängd trombosprofylax förhindrar tromboemboliska komplikationer (⊕⊕).

Följande punkter bör beaktas inför cystektomi:

- Sten och tumör i övre urinvägarna är utesluten (DT-urografi utförd).
- Metastasscreening med FDG-PET-CT är genomförd.
- Prostatastatus (PSA och prostatapalpation) är kontrollerad.
- Resektionsbiopsi är tagen från prostatiska uretra hos män, blåshals hos kvinnor.
- Tidigare betydande mag-/tarmproblem rapporteras inte (inför val av urinavledning kan tarmsymtom eller tidigare tarmkirurgi, t.ex. gastric bypass-kirurgi eller resektionskirurgi vara av betydelse).
- Ingen tidigare strålbehandling mot bäckenområdet har gjorts.
- Neoadjuvant behandling har diskuterats.
- Patienten har diskuterats på multidisciplinär konferens.
- Nervsparande dissektion har diskuterats, inklusive ifyllt IIEF-score respektive FSFI-score om aktuellt.
- Patienten samarbetar och följer ordinationer.
- Patienten har inte något missbruk som bedöms påverka behandlingen.
- Identifiera patienter med riskbruk för alkohol (eventuellt med PEth-provtagning i blod (1)) och påbörja avvänjning med målet helt alkoholfri period 4-8 veckor preoperativt.
- 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.
- Preoperativ implementering av ERAS (enhanced recovery after surgery) har gjorts (2-4), ett multimodalt koncept inklusive prehabilitering (5-7) för att optimera utfallet av radikal cystektomi inklusive förlängd trombosprofylax (8).

REMISSVERSION

Referenser

1. Neumann J, Beck O, Helander A, et al. Performance of PEth Compared With Other Alcohol Biomarkers in Subjects Presenting For Occupational and Pre-Employment Medical Examination. Alcohol Alcohol 2020;55: 401-408
2. Lin T, Li K, Liu H et al. Enhanced recovery after surgery for radical cystectomy with ileal urinary diversion: a multi-institutional, randomized, controlled trial from the Chinese bladder cancer consortium. World J Urol 2018;36: 41-50.
3. Karl A, Buchner A, Becker A et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. J Urol 2014;191: 335-40
4. Frees SK, Aning J, Black P et al. A prospective randomized pilot study evaluating an ERAS protocol versus a standard protocol for patients treated with radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. World J Urol 2018;36: 215-220
5. Jensen BT, Laustsen S, Jensen JB, Borre M, Petersen AK. Exercise-based pre-habilitation is feasible and effective in radical cystectomy pathways-secondary results from a randomized controlled trial. Support Care Cancer 2016;24: 3325-3331
6. Kaye DR, Schafer C, Thelen-Perry S, et al. The feasibility and impact of a pre-surgical exercise intervention program (prehabilitation) for patients undergoing cystectomy for bladder cancer [published online ahead of print, 2020 Jul 30]. Urology 2020;S0090-4295(20)30933-X. doi:10.1016/j.urology.2020.05.104
7. Collins JW, Patel H, Adding C et al. Enhanced Recovery After Robot-assisted Radical Cystectomy: EAU Robotic Urology Section Scientific Working Group Consensus View., Eur Urol 2016;70: 649-660
8. Schomburg J, Krishna S, Soubra A, Cotter K, Fan Y, Brown G, Konety B. Extended outpatient chemoprophylaxis reduces venous thromboembolism after radical cystectomy. Urol Oncol 2018;36: 77.e9-77

REMISSVERSION

BILAGA 2

Sexuell rehabilitering efter cystektomi

Rehabiliteringsplan män

Före cystektomi:
Operatören ska i samråd med patienten utifrån preoperativ funktion med IIEF-score besluta om nervsparande teknik och ge en realistisk bedömning av möjligheten att erektionsförmåga ska återhämta sig, utifrån opererande enhets egna resultat (1).

Efter cystektomi:
Det är vanligt att män efter cystektomi upplever kortare penislängd (2). Om patienten preoperativt haft god erektionsförmåga och en nervsparande operation har utförts, kan PDE5-hämmare vara aktuellt initialt efter kirurgi eftersom tidig farmakologisk behandling ökar chansen för att samlivet ska kunna återupptas (3). I övriga fall är Caverject, Bondil, Invicorp, och Vitaros eller motsvarande samt vakuumpump lämplig initial strategi, även vid icke nervsparande kirurgi (4). När tidig behandling med intrakavernös behandling är aktuell, får patienten snabbt en 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, Sildenafil, Spedra eller Levitra. Patienten utvärderar själv vilket preparat som fungerar bäst. Information bör även ges om Caverject, Bondil, Vitaros och Invicorp samt vakuumpump.
2. Patienter 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:
Patienten ska få en telefontid till läkare, kontaktsjuksköterska eller ED-sköterska efter 1 månad. Därefter görs individualiserad uppföljning.

Penisimplantat:
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.

REMISSVERSION

Rehabiliteringsplan kvinnor

Före cystektomi:

Preoperativ funktion kartläggs med FSFI-formulär och möjligheten till funktionsbevarande och/eller organbevarande kirurgi diskuteras med patienten utifrån patientsns funktion, önskemål och tumörstatus (5).

Efter cystektomi:

Ofta förändras vagina på grund av exstirpation av kraniala främre vaginalväggen, vilket medför att vagina kan vara kortare och mindre elastisk efter cystektomi. Detta kan medföra smärta vid penetrerande samlag. Samtidigt kan den genitala svullnaden vid sexuell upphetsning avta på grund av nervskada vid operationen. Lokalt östrogentillskott bör övervägas, speciellt efter menopaus samt om en eller bägge äggstockarna avlägsnats i samband med cystektomin. Sexuell hälsa hos kvinnor är underbeforskat (6), och inklusion i kliniska studier som den randomiserade nationella studien som undersöker sexuell hälsa efter cystektomi med eller utan samtidig ooforektomi är värdefullt för att öka kunskapen på området (ISRCTN18217210).

Uppföljning:

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

För både män och kvinnor finns en checklista för sexuell hälsa framtagen för att användas som screeninginstrument för att detektera sjukdomsrelaterad och behanldingsrelaterad funktionsnedsättning (https://cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/rehabilitering-palliativ-vard/backenrehabilitering/checklista-for-sexuell-halsa.pdf) liksom algoritmer för behandling av sexuell funktion relaterat till bäckencancerbehandling (https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/rehabilitering-palliativ-vard/vardprogram/vagledning-for-backencancerrehabilitering.pdf)

Referenser

1. Liedberg F, Ahlgren G, Baseckas G et al. Long-term functional outcomes after radical cystectomy with ileal bladder substitute: does the definition of continence matter? Scand J Urol 2017;51: 44-49
2. Loh-Doyle JC, Han J, Ghodoussipour S. Factors Associated With Patient-Reported Penile Length Loss After Radical Cystoprostatectomy in Male Patients With Bladder Cancer. J Sex Med. 2020;17: 957-963
3. Mosbah A, El Bahnasawy M, Osman Y et al. Early versus late rehabilitation of erectile function after nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a prospective randomized study. J Sex Med 2011;8: 2106-11
4. Moussa M, Papatsoris A, Abou Chakra M et al. Erectile dysfunction post radical cystectomy. The role of early rehabilitation with pharmacotherapy in nerve sparing and non-nerve sparing group: A randomized, clinical trial. Arch Ital Urol Androl. 2021;93: 58-64
5. Bhatt A, Nandipati K, Dhar N et al. Neurovascular preservation in orthotopic cystectomy: impact on female sexual function. Urology. 2006;67: 742-5
6. Avulova S, Wittmann D. Optimizing women's sexual function and sexual experience after radical cystectomy. Urology. 2020;20: 31007-4

TESTVERSION

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 implanterar på andra ställen i blåsslemhinnan och där ger upphov till ny tumör.
C. Nya tumörer bildas (de novo) efter primär TURB från en sjuk och genetiskt instabil blåsslemhinna.

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 vara både tidiga och sena och härstammar inte heller direkt från primärtumören utan tillkommer pga. tumörnybildning i en genetiskt instabil slemhinna (s.k. field disease) (1). Det finns mycket begränsad kunskap om hur fördelningen är mellan dessa tre återfallstyper och det saknas möjligheter att avgöra orsaken till återfall i den kliniska vardagen.

För att minska risken för återfall måste således alla ovan nämnda faktorer påverkas. Det finns flera randomiserade studier som har undersökt effekten av enskilda åtgärder eller behandlingsformer och deras effekt på återfallsfrekvensen. Det saknas dock kunskap om effekten av att tillämpa flera återfallsreducerande åtgärder samtidigt, för att se om de t.ex. kan ha en synergistisk effekt eller inte, respektive se hur viktig varje behandlingsform är var och en 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 (4,5). 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. Sådan utbildning och optimering 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 avgöra var gränsen går mellan tumör och normal slemhinna. Detta gäller speciellt vid krypande tumörväxt och vid flata tumörer såsom Tis. Detta har drivit på utveckingen av tekniker som kan tydliggöra kontrasten mellan tumörvävnad och normal blåsslemhinna. Den mest studerade tekniken är fotodynamisk diagnostik (PDD) som i jämförande studier med TURB i konventionellt vitt ljus visade på ökad återfallsfri överlevnad (se avsnitt 8.6.1 Fluorescensdiagnostik och Narrow Band Imaging). Narrow band imaging (NBI) är en annan teknik för att underlätta visualisering av tumörvävnad vid TURB (se avsnitt 8.5.1 och bilaga 15), men den är mindre studerad än PDD men har samma eller bättre detektionsförmåga i en nyligen genomförd metaanalys (6). Fördelen med NBI jämfört med PDD är att den inte kräver blåsinstillation och därför är mindre invasiv och logistiskt enklare än PDD. Stora jämförande studier saknas emellertid.

REMISSVERSION

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 och en metaanalys (8) som visar att man kan sänka återfallsfrekvensen med en omedelbar tidig engångsinstillation av kemoterapi. Sådan tilläggsbehandling rekommenderas för primär blåscancer som enligt EAUs prognostiska modell har låg risk för progression och solitära recidiv som uppkommer mer än ett år efter primärresektionen. Nya hypotesgenererande 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 (9), och att patienter med en tumör (singel-tumör) har störst nytta av sådan behandling (10). Vidare kan postoperativ irrigation med koksalt eller sterilt vatten också reducera recidivrisken efter TURB, där relativ risk i metaanalysen var 0,79. En ny randomiserad studie visade samma recidivförebyggande effekt av 18 timmars spoldropp med natriumklorid som engångsinstillation med mitomycin, men med mindre lokala biverkningar (11-15).

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

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

1. Att resekera 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. Det finns även nya hypotesgenererande data som antyder att diagnostisk biopsi kan ge bättre överlevnad än komplett TURB vid kliniskt stadium T3/T4 (16). Att säkerställa att patologen får bedömbar tumörvävnad, i synnerhet bedömbar och representativ detrusormuskel från tumörbasen separat för att kunna bekräfta muskelinvasion är däremot obligat.
2. Att för patienter som är 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 (17) samt vanligt förekommande kvartumör vid re-resektion (18) talar för bristande radikalitet vid primär TURB. Tumörmaterialet är dessutom 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 (19). 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 (20). Det finns exempel på kliniker som har förbättrat sina resultat avsevärt efter att ha ändrat sina utbildnings- och operationsrutiner (5).

REMISSVERSION

Följande faktorer kan optimera utfallet vid TURB:

- Använd optimal utrustning med ett s.k. *genomflödesresektoskop* av lagom storlek. Det förhindrar överdistension och anpassar blåsfyllnaden under resektionen, vilket möjliggör resektion vid så låg blåsvolym och så lågt tryck som möjligt för att undvika hematogen spridning av tumörceller (21,22) och blåsperforation.
- *Bipolärt resektoskop* (divergerande data avseende risk för obturatoriusnervpåverkan, men bättre kontrollerad resektion och mindre värmeartefakter som gynnar patologbedömningen samt mindre risk för TUR-syndrom) (23-25).
- Använd *videoresektoskop* för att få bra bildkvalitet. Med klocktång för kalla biopsier kan detektionen av Tis förbättras jämfört med resektionsslynga (26) och bevarar urotelet bättre för histopatologisk undersökning. Kula att koagulera med för hemostas men även för att koagulera slemhinnan runt tumören för att försäkra radikalitet.
- Interagera aktivt med anestesisjuksköterska/anestesiolog. När tumör sitter på sidovägg får man lätt obturatoriusnervpåverkan vid resektion i området som lätt kan orsaka blåsperforation. Om patienten får narkos och muskelrelaxation i kombination med resektion vid låg blåsvolym *minskar risken för obturatoriusryckning* och blåsperforation dramatiskt (27). 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 dessutom bimanuell palpation.
- Gör noggrann cystoskopi och kartlägg blåsan (*använd blåsdiagram*) innan 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, resekera 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.
- Sträva alltid efter *Radikal resektion med separat resektion av tumörbas alternativt resektion en-bloc.* Koagulera eller resekera alltid med viss marginal runt tumörbasen eftersom studier har visat att det ofta finns cancerceller i till synes normal slemhinna intill tumörerna (27).
- *Undvik resektion vid stor blåsfyllnad* då blåsväggen är tunnare och blåsperforation lättare uppstår. Undvik på samma sätt resektion vid höga tryck i blåsan för att undvika TUR-syndrom och teoretisk utsådd av tumörceller (21,22).
- Använd blåljusteknik *PDD eller NBI* eftersom det då går lättare att visualisera tumören.
- Ta separata provexcisioner med klocktång från blåsslemhinna och biopsier från blåshals (kvinnor) och *resektionsbiopsier från prostatiska uretra* (män) om detta är indicerat (se kapitel 11 Primär behandling).
- 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 timmar) *spoldropp med sterilt vatten* via en grov 3-vägskateter övervägas. Detta är en billig och ofarlig behandling med visst stöd i litteraturen (8,11-14).

REMISSVERSION

- Ombesörj logistik för *utbildning och kvalitetsuppföljning* efter TURB vid den egna enheten, där kvarvarande tumör vid re-resektion och detrusor i resektatet, men även recidiv vid 3 och 12 månader är lämpliga parametrar att monitorera (2-5).

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. Sörenby A, Baseckas G, Bendahl PO et al. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer by systematically implementing guideline-based recommendations: effect of a prospective intervention in primary bladder cancer patients. Scand J Urol. 2019;53: 109-115
6. Chen C, Huang H, Zhao Y et al. Diagnostic performance of image technique based transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: systematic review and diagnostic meta-analysis. BMJ Open 2019;9: e028173
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: 195-9
8. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: Which patients benefit from the instillation? Eur Urol 2016;69: 231-44
9. 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
10. 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
11. Onishi T, Sekito S, Shibahara T et al. The role of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection in patients with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. Scand J Urol. 2018;52: 385-88
12. Onishi T, Sugino Y, Shibahara T et al. Randomized controlled study of the efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2017;119: 276-282
13. 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

14. Zhou Z, Zhao S, Lu Y et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. World J Urol. 2019;37: 1075-1084
15. Li M, Nandukar R, Papa N et al. Continuous bladder irrigation after transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer for prevention of tumour recurrence: a systematic review. ANZ J Surg 2021 doi: 10.1111/ans.16740. Epub ahead of pront. PMID:33890701
16. Huang H, Liu Z, Li X et al. Impact of preoperative diagnostic TURBT on progression-free survival in patients with pathological high-grade, stage T3/T4 bladder urothelial carcinoma. Oncotarget. 2017; 8: 89228-89235
17. 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
18. Patschan O, Holmäng S, Hosseini A et al. Second-look resection for primary stage T1 bladder cancer: a population-based study. Scand J Urol 2017;51: 301-307
19. 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
20. Mariappan P, Finney SM, Head E et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. BJU Int 2012;109: 1666-73
21. Engilbertsson H, Aaltonen KE, Björnsson S et al. Transurethral bladder tumor resection can cause seeding of cancer cells into the bloodstream. J Urol 2015;193: 53-7
22. Blaschke S, Koenig F, Schostak M. Hematogenous Tumor Cell Spread Following Standard Transurethral Resection of Bladder Carcinoma. Eur Urol 2016;70: 544-5
23. Venkatramani V, Panda A, Manojkumar R et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. J Urol 2014;191: 1703-7
24. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. J Urol 2014;192: 1355-9
25. Mashni J, Godoy G, Haarer C et al Prospective evaluation of plasma kinetic bipolar resection of bladder cancer: comparison to monopolar resection and pathologic findings. Int Urol Nephrol 2014;46: 1699-705
26. Levi AW, Potter SR, Schoenberg MP et al. Clinical significance of denuded urothelium in bladder biopsy. J Urol. 2001;166: 457-60
27. Kihl B, Nilson AE, Pettersson S. Thigh adductor contraction during transurethral resection of bladder tumours: evaluation of inactive electrode placement and obturator nerve topography. Scand J Urol Nephrol. 1981;15: 121-5
28. Richterstetter M, Wullich B, Amann K et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. BJU Int 2012;110: E76-9

BILAGA 4

Endoskopisk behandling av tumöråterfall i lokalbedövning på mottagningen

REMISSVERSION

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 (43–64 procent < 5 mm) (1,2). 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 leder till 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 (3). Detta kräver dock välinformerade och välmotiverade patienter samt en erfaren urolog och personal.

På Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU), har man i ett flertal år utvecklat 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 (4). Biopsi innan koagulation rekommenderas då uppemot 22 procent av misstänkta tumörer är benigna eller inflammatoriska förändringar (2). Patientens upplevelse av tumörbehandling i lokalbedövning på mottagning har något högre VAS-score jämfört med enbart cystoskopi (5).

Teknik
(enligt Sahlgrenska)

- Bedövning: Intrauretral gelanestesi kompletterad med submukös injektion av 2–10 ml Xylocain, 10 mg/ml, via botoxnål och/eller instillation av 60 ml Xylocain, 20 mg/ml. 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 16 eller 24 Ch. Det går även att använda flexibelt cystoskop.
- Operationsteknik: I de 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. Vid TURB med resektoskop bör man tänka på att om tumören är lokaliserad så att det krävs kraftig vinkling av instrumentet kan det medföra extra obehag för patienten, främst för män. Det

finns tekniker beskrivna för att minska obehag och smärta vid prostatiska uretra, där man lägger extra bedövning i blåshalsen (6).

- 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. Ströck V, Holmäng S. A prospective study of the size, number and histopathology of new and recurrent bladder tumors. Urology Practice 2015;2: 260-264
3. 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
4. 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
5. Ströck V, Holmäng S. Is bladder tumour fulguration under local anaesthesia more painful than cystoscopy only? Scand J Urol. 2020;54: 277-280
6. Brausi MA, Verrini G, De Luca G et al. The use of local anesthesia with N-DO injector (Physion) for transurethral resection (TUR) of bladder tumors and bladder mapping: preliminary results and cost-effectiveness analysis. Eur Urol. 2007;52: 1407-11

REMISSVERSION

BILAGA 5

Intravesikal behandling med BCG

REMISSVERSION

Användningsområden

Intravesikal behandling med BCG används vid carcinoma in situ (Tis) och icke-muskelinvasiv blåscancer med hög risk för progression.

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 och intermediär risk för progression kan behandlas primärt med adjuvant kemoterapi (mitomycin C eller epirubicin). De med hög eller mycket hög risk för progression enligt EAUs prognostiska modell rekommenderas cystektomi, och detta gäller speciellt patienter med T1-tumör som vid re-resektion har kvarstående infiltrativ tumör (1) eller med andra prognostisk ogynsamma faktorer, se avsnitt 11.1.1.2 Återfall efter BCG-behandling.

Kontraindikationer

Patienter ska inte behandlas med BCG om de har

- immunsupression eller kongenital eller förvärvad immunbrist
- nedsatt leverfunktion (omöjliggör isoniazidbehandling om BCG-sepsis)
- pågående symtomgivande urinvägsinfektion
- makroskopisk hematuri (risk för intravasering)
- besvärlig eller traumatisk kateterisering
- tidigare strålbehandling innefattande urinblåsan
- amning.

BCG är sannolikt olämpligt vid kronisk KAD-behandling (dock utgör inte RIK en kontraindikation).

För mer detaljerad beskrivning, se aktuell FASS-text.

Preterapeutisk genomgång

Urinsticka avseende leukocyter och niturtest. Asymtomatisk bakteriuri är ingen kontraindikation för instillation (2). Patienten bör inte dricka under en period om fyra timmar före instillationen samt två timmar efteråt. Blåsan ska tömmas innan instillation av BCG.

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.

Behandlingsmetod

Blanda suspensionen med steril koksaltlösning under aseptiska förhållanden enligt FASS. Använd handskar och plastförkläde vid hantering av lösningen.

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 efter start av induktionsbehandling. En 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). I den nyligen publicerade NIMBUS-studien jämförde man standardbehandling under ett år (15 BCG instillationer) med reducerat antal behandlingar (nio instillationer), men studien avbröts vid interimsanalys då de patienter som erhållit reducerat antal instillationer hade kortare tid till första recidiv (5).

OBS! Iakttag försiktighet vid kateteriseringen

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 (6).

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 (7). 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 pga. biverkningar, men behandlingen bör vid biverkningar uppskjutas eller avslutas

REMISSVERSION

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 miktion kan behandlas med paracetamol 1g 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 miktioner** uppträder hos 40 procent av patienterna. Detta är normalt och ofarligt och har ett samband med cystitsymtomen.
- **Symtomatisk prostatit, epididymit och orkit**. 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. Avbyt BCG-behandling och överväg antituberkulös behandling med isoniazid och rifampicin. Överväg kontakt med infektionsläkare.
- **Hematuri.** Vid makroskopisk hematuri bör instillationen skjutas upp till dess blödningen har upphört, pga. risken att BCG-bakterier passerar till blodbanan.
- **Skrumpblåsa** är en av de allvarligaste lokala komplikationerna som innebär att BCG-behandlingen som regel får avslutas för gott. Det finns också beskrivningar av sena persisterande ulcererande BCG-infektioner, och tuberkulosodling och PCR-diagnostik på urin avseende tuberkulos bör tas på patienter med oklara inflammatoriska lesioner i urinblåsan, för att i förekommande fall behandla dessa med tuberkulostatika för att undvika skrumpblåsa (8).

Systemiska biverkningar

De flesta systemiska biverkningar har samband med en traumatisk kateterisering eller blödning i slemhinna eller uretra. Observera dock att biverkningar kan uppkomma månader till år efter behandling med BCG (9). Om makroskopisk hematuri eller vävnadsskador uppkommer under kateteriseringen, avvakta med ytterligare behandling i 10–14 dagar. Om tuberkulostatika enligt nedan behöver ges rekommenderas kontakt med infektionsmedicin. Observera att pyridoxin 40 mg x 1 ska ges under samtidig isoniazidbehandling för att förebygga neuropatier.

- **Feber och 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 som behandlas med dubbel- eller trippelterapi med isoniazid (300 mg/dag), rifampicin (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 sker som ovan med tuberkulostatika i trippelbehandling samt eventuellt också steroider.

REMISSVERSION

- **Allergiska reaktioner och sällsynta komplikationer**. Ingen ytterligare BCG-behandling behövs. 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 symtomfri.
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, rifampicin 600 mg och etambutol 1 200 mg dagligen i 6 månader. Ingen ytterligare BCG-behandling.
Sepsis	Dubbel- eller trippelbehandling med isoniazid 300 mg, rifampicin 600 mg och etambutol 1 200 mg dagligen. Överväg också steroider under den akuta fasen.

Referenser

1. Hemdan T, Johansson R, Jahnson S et al. 5-year outcome of a randomized prospective study comparing bacillus Calmette-Guérin with epirubicin and interferon-α2b 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 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. Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M et al. EAU Research Foundation NIMBUS Study Group. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial "NIMBUS". Eur Urol. 2020;78: 690-698
6. 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
7. Andius P, Fehrling M, Holmäng S. Intravesical bacillus Calmette-Guèrin therapy: experience with a reduced dwell-time in patients with pronounced side-effects. BJU Int 2005;96: 1290-3

8. Ströck V, Dotevall L, Sandberg T et al. 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
9. Cadiou S, Al Tabaa O, Nguyen CD et al. Back pain following instillations of BCG for superficial bladder cancer is not a reactive complication: review of 30 Mycobacterium bovis BCG vertebral osteomyelitis cases. Clin Rheumatol. 2019;38: 1773-1783

REMISSVERSION

BILAGA 6

Intravesikal behandling med mitomycin

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 i mer än ett år (⊕⊕⊕).

Användningsområde

Intravesikal behandling med mitomycin är en adjuvant behandling för att minska återfallsrisken efter TURB hos patienter med intermediär risk för recidiv och påbörjas då 2-4 veckor efter TURB. Intravesikal cytostatikabehandling har ingen effekt på progressionsrisken. Den ger sannolikt mindre biverkningar än BCG, men har sämre återfallsförebyggande effekt. En metaanalys visade 32 procents 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 som upprepade instillationer även ges i endos adjuvant postoperativt efter TURB (bilaga 7).

Kontraindikationer

Mitomycin ska inte ges vid

- misstänkt blåsperforation
- symtomgivande urinvägsinfektion
- makrohematuri
- besvärlig eller traumatisk kateterisering
- amning.

Mitomycin är sannolikt olämpligt vid kronisk KAD-behandling (dock utgör inte RIK en kontraindikation). Se även aktuell FASS-text.

Behandling

40 mg mitomycin C löses i 40 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning.

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

REMISSVERSION

1. vätskekarens 8 timmar före instillationen
2. uttömning av resturin genom repositionering av katetern (kontroll av förekomst av resturin med bladderscan)
3. spädning 40 mg mitomycin i 40 ml natriumkloridlösning.

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 blåsslemhinnan.

Behandlingsmetod

Använd handskar, plastförkläde och eventuellt munskydd. 40 mg mitomycin löses i 40 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning. Lösningen ska användas direkt efter blandning. Vid lägre dos (10–20 mg) bereds det på samma sätt till 1 mg/1 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning. 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 i minst 1 timme, helst 2 timmar. Alternativt kvarlämnas katetern stängd för att sedan tappa ut lösningen, varvid katetern avlägsnas och läggs i behållare för cytostatika.

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 (24 %) som hälls i toaletten innan patienten spolar. Patienter som klarar sig själva kan få med sig syra hem och miktera hemma, medan 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 vanligen 1 g/vecka i 6–8 veckor. Underhållsbehandling kan ges, dock finns det inget som stöder längre underhållsbehandling än i 1 år. Optimalt behandlingsschema är oklart.

Biverkningar

Kemisk cystit, bestående av trängningar, dysuri, ökad miktionsfrekvens och ömhet suprapubiskt, rapporteras i upp till 25 procent av fallen (5). I svåra fall kan antikolinergika eller antiinflammatoriska läkemedel provas (6). Vid kvarstående besvär får man överväga att avbryta behandlingen. Hudreaktioner och klåda förekommer hos upp till 9 procent och kan ibland behöva behandlas med antihistamin och i svårare fall steroider. Blåsulcerationer och förkalkningar kan ses i månader upp till år efter behandling, men de kan vara asymtomatiska.

Biverkningsformulär

För att kunna identifiera och utvärdera lokala besvär efter instillationsbehandling med BCG och mitomycin eller annan kemoterapi, bör patienten fylla i ett biverkningsformulär efter varje behandling. Mallar för sådana protokoll finns på:

REMISSVERSION

https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/urinvagar/urinblase--och-urinvagscancer/vardprogram/

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
5. Griffin JG, Holzbeierlein J. Side effects of perioperative intravesical treatment and treatment strategies for these side effects. Urol Clin North Am 2013;40: 197-210
6. Luckenbaugh AN, Marks RM, Miller DC et al. A Management Algorithm for Mitomycin C Induced Cystitis. Bladder Cancer 2017;3: 133-138

REMISSVERSION

BILAGA 7

Adjuvant instillation av epirubicin eller mitomycin i endos efter transuretral resektion

Flera randomiserade studier och en metaanalys (1) har visat att endosinstillationsbehandling med epirubicin eller mitomycin direkt efter TURB (optimalt inom 6 timmar) resulterar i färre återfall jämfört med om ingen tilläggsbehandling ges. Instillation vid overt eller misstänkt perforation bör dock inte utföras pga. risk för svåra lokala biverkningar (2). Sådan tilläggsbehandling rekommenderas för primär blåscancer som enligt EAUs prognostiska modell har låg risk för progression och solitära recidiv som uppkommer mer än ett år efter primärresektionen. 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 blåsmukosan 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 (mediandiameter 3 mm i bägge grupperna i metaanalysen (1), och merparten av recidiven var < 5 mm diameter i en randomiserad svensk studie (3).
2. Antalet patienter som måste behandlas för att förhindra ett återfall är fler än 10.
3. Behandlingen gynnar framför allt patienter med liten singelprimärtumör (4).
4. Det finns flera fallbeskrivningar av biverkningar efter tidig instillation där man har missat att det förelåg en perforation i samband med TURB (2).
5. Postoperativt spoldropp med natriumklorid i 18 timmar har i en randomiserad studie givit samma recidivförebyggande effekt som mitomycin i endos, men med mindre biverkningar (5). Randomiserade studier som undersökt spoldropp med sterilt vatten (6) och jämfört med spoldropp i 24 timmar med mitomycin i endos har påvisat samma recidivförebyggande effekt (7,8). Data är dock begränsade och optimal längd av och typ av spoldropp är oklart. Dessutom saknas studier med non-inferiority-design.

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 den för enheten bästa kombinationen av åtgärder för att nå målet för minskad återfallsfrekvens efter TURB, där engångsinstillation är den åtgärd som har bäst evidens (1). Förbättrad utbildning och TURB-teknik bör dock säkerställas vid samtliga enheter.

REMISSVERSION

Referenser

1. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: Which patients benefit from the instillation? Eur Urol 2016;69: 231-44
2. Elmamoun MH, Christmas TJ, Woodhouse CR. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC), avoidance, recognition, management and consent. BJU Int 2014;113: E34-8
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. 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
5. Onishi T, Sekito S, Shibahara T et al. The role of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection in patients with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. Scand J Urol. 2018;52: 385-88
6. Onishi T, Sugino Y, Shibahara T et al. Randomized controlled study of the efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2017;119: 276-282
7. 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
8. Zhou Z, Zhao S, Lu Y et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. World J Urol. 2019;37: 1075-1084

REMISS

BILAGA 8
Radikal cystektomi

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

Utredning ska 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 cystoprostatouretrektomi respektive cysturetrektomi 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 (1). Sådan extensiv kirurgi kan dock vara av diagnostiskt värde vid avancerat tumörstatus (T3b–T4a). I TNM-klassifikationen version 8 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 (2-4). Vid intraoperativt fynd av makroskopiska körtelmetastaser (N2–N3), kan patienter i frånvaro av annan tumörspridning bli föremål för radikal cystektomi och lymfkörtelutrymning utifrån befintliga data (5), 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) och hos kvinnor med aktivt samliv utifrån FSFI-score utföras vid sidolokaliserad organbegränsad sjukdom (≤ T2). Hos kvinnor förbättras funktionellt utfall efter blåssubstitution om både nervsparande och uterussparande cystektomi utförs (6). Otillräckliga data föreligger för att för män rekommendera någon form av prostatasparande cystektomi jämfört med nervsparande cystektomi (7).

Eventuell uretrektomi hos män utförs subtotalt. Fossa naviculare uretrae ingår således inte i preparatet.

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

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

Risken för parastomalt bråck vid ureteroenterostomi halveras två år efter cystektomi vid anläggande av ett profylaktiskt retromuskulärt lättviktsnät (HR 0.45 (0.24-0.86) (8).

REMISSVERSION

Referenser

1. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. Eur Urol. 2019;75: 604-611
2. 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
3. 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
4. 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
5. Bruins HM, Veskimae E, Hernandez V et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Eur Urol 2014;66: 1065-77
6. Gross T, Meierhans Ruf SD, Meissner C et al. Orthotopic ileal bladder substitution in women: factors influencing urinary incontinence and hypercontinence. Eur Urol 2015;68: 664-7
7. Jacobs BL, Daignault S, Lee CT et al. Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. J Urol 2015;193: 64-70
8. Liedberg F, Kollberg P, Allerbo M et al. Preventing Parastomal Hernia After Ileal Conduit by the Use of a Prophylactic Mesh: A Randomised Study. Eur Urol. 2020;78: 757-763

REMISSVERSION

BILAGA 9

Patienter ej lämpliga för cisplatin

Följande faktorer gör att cisplatin ej är lämpligt:

- ECOG/WHO ≥ 2, Karnofsky < 80
- GFR < 50 ml/min
- Betydande samsjuklighet
- Hjärtsvikt NYHA klass III–IV
- Hörselnedsättning grad ≥ 3
- Perifer neuropati grad ≥ 2

WHO performance status	
0	Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
1	Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
2	Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
3	Kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till säng eller stol mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
4	Klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är helt bunden till säng eller stol.

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

REMISSVERSION

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	Hörselnedsättning enbart vid audiometri
Grad 2	Tinnitus eller hörselnedsättning som inte kräver hörapparat
Grad 3	Tinnitus eller hörselnedsättning med användande av hörapparat
Grad 4	Allvarlig ensidig eller bilateral hörselförlust (dövhet) som ej är korrigerbar

REMISSVERSION

BILAGA 10

Intrauretral cytostatikabehandling

För behandling av högt differentierad uretratumör och intrauretrala kondylom har lokal applikation av olika cytostatika använts – tiotepa, 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 i veckan 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, 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 meatusstenoser hos män 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

REMISSVERSION

BILAGA 11

En rök- och alkoholfri operation

Rökfri operation

Jämfört med icke-rökare har rökare 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 jämställas 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 procent för varje vecka som patienten håller uppe med att röka preoperativt (3).

För att ha de bästa möjligheterna att uppnå rökstopp fordras 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 såsom tuggummi, tablett eller spray (5).

En pågående dansk randomiserad studie utvärderar en kombination av rök- och alkoholabstinens före radikal cystektomi med endpoint-postoperativa komplikationer (6), där en kvalitativ förstudie blev väl emottagen av patienterna (7). En ökad risk för allvarliga komplikationer inom 30 dagar från cystektomi är också ett starkt motiv för preoperativt rökstopp så snart som möjligt (8), liksom utfallet i en nyligen genomförd meta-analys som visar att svaret på neoadjuvant kemoterapi är sämre hos rökare liksom den sjukdomsfria överlevnaden (9).

Alkoholfri operation

Under 2018 gick ordföranden i 9 opererande specialitetsföreningar (inklusive Svensk Urologisk Förening) samt ordförande i Svenska Läkarsällskapet ut på DN-debatt och ställde tydliga önskemål om alkoholfria operationer (10). Den patofysiologiska bakgrunden kan hänföras till följande mekanismer:

- Hemostas. Alkoholen interagerar med hemostasen och påverkar trombocytfunktion, fibrinolysaktivitet och plasminogenaktivering. Den största risken i operationssammanhang består emellertid i ökad koagulationstid per- och postoperativt (10).
- Infektion. Den generellt ökade alkoholrelaterade infektionsrisken beror framför allt på hämning av det cellulära försvaret (11). I samband med kirurgi är det visat att det samlade immunsvaret (typ 4-reaktionen) är försämrat hos alkoholpatienter. Detta korrelerar direkt

REMISSVERSION

med den postoperativa infektionsrisken (10), med fokus på sårinfektioner, UVIer och pneumonier. I en klinisk studie på 213 manliga tarmopererade patienter såg man att 38 % bland de 121 som var högkonsumenter fick pneumonier jämfört med 10 % resp. 7 % hos två kontrollgrupper av socialt drickande respektive helnyktra patienter. Som helhet var infektionsfrekvensen ökad 3–4 gånger hos högkonsumenterna (12).

- Hjärta–kärl. Den ökade kardiovaskulära belastningen inkluderar alkoholens blodtryckshöjande effekt, arytmibenägenhet och subklinisk kardiomyopati med dilaterad vänsterkammare och reducerad ejektionsfraktion (13-16).
- Stress. Alkoholkonsumtionen i sig, såväl som abstinens, medför också en stressbelastning med förhöjd sympatikustonus och aktiverad hypofys–binjureaxel, medförande ett ökat stressvar intraoperativt med förhöjd adrenalin-, noradrenalin- och kortisolkoncentration i plasma i tillägg till själva kirurgins stressvar (17). Detta kan ytterligare öka risken för kliniskt relevanta komplikationer.

Sammanfattningsvis har de flesta högkonsumenter någon form av subklinisk organpåverkan korrelerat med risk för kirurgiska komplikationer; nästan alla har reducerad akut immunkapacitet, påverkad hemostas och ökad stressberedskap. Varannan till var tredje har reducerad hjärtfunktion (10,17). Det är visat att de flesta av dessa dysfunktioner är reversibla (16,18) inom 1 vecka till 8 veckor vid nykterhet.

Definition av riskbruk för alkohol

Med riskbruk av alkohol menas vanligen

- >14 standardglas/vecka för män
- >9 standardglas/vecka för kvinnor
- ≥5 standardglas vid ett tillfälle för män
- ≥4 standardglas vid ett tillfälle för kvinnor
- Ökad känslighet, t. ex. graviditet, sjukdom, läkemedelsinteraktion, beroenderisk

Med riskbruk av alkohol i relation till kirurgi bedöms riskgränsen i stället vara

- ≥2 standardglas per dag

Ett standardglas innehåller 12 gram alkohol. Detta finns i t ex 50 cl folköl, 33 cl starköl, 12 cl vin, 4 cl sprit.

Källa: Statens folkhälsoinstitut. Alkohol och hälsa. Stockholm: Statens folkhälsoinstitut; 2005. R 2005:11.

REMISSVERSION

Referenser

1. Lindström D, Sadr Azodi O, Wladis A et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. Ann Surg 2008;248: 739-45
2. Nåsell H, Adami J, Samnegård E et al. 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
6. Lauridsen SV, Thomsen T, Thind P et al. STOP smoking and alcohol drinking before OPeration for bladder cancer (the STOP-OP study), perioperative smoking and alcohol cessation intervention in relation to radical cystectomy: study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2017;18:329-
7. Lauridsen SV, Thomsen T, Kaldan G et al. Smoking and alcohol cessation intervention in relation to radical cystectomy: a qualitative study of cancer patients' experiences. BMC Cancer. 2017;17: 793-
8. Haeuser L, Marchese M, Schrag D et al.. The impact of smoking on radical cystectomy complications increases in elderly patients. Cancer. 2020 Dec 22. doi: 10.1002/cncr.33308. Epub ahead of print. PMID: 33351967.
9. Cacciamani GE, Ghodoussipour S, Mari A et al. Association between Smoking Exposure, Neoadjuvant Chemotherapy Response and Survival Outcomes following Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2020;204: 649-660
10. Tønnesen H, Petersen K, Højgaard L et al. Postoperative morbidity among symptom-free alcohol misusers. Lancet 1992;340: 334-40
11. Szabo G, Mandreka P. A recent perspective on alcohol, immunity and host defense. Alcohol Clin Exp Res 2009;33: 220-32
12. Spies C, Nordmann A, Brummer G et al. Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumour resection of the upper digestive tract. Acta Anaesthesiol Scand 1996;40: 649-56
13. Kelbæk H, Nielsen BM, Eriksen J et al. Left ventricular performance in alcoholic patients without chronic liver disease. Br Heart J 1987;58: 352-7
14. Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart. Herz 2001;26: 345-52
15. Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solá J et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. JAMA 1995;274: 149-54
16. Rupp H, Brilla CG, Maisch B. Hypertension and alcohol: central and peripheral mechanisms. Herz 1996;21: 258-64
17. Tønnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ et al. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomized controlled trial. BMJ 1999;318: 1311-6
18. Oppedal K, Møller AM, Pedersen B et al. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. Cochrane Database Syst Rev 2012;7: CD008343.

BILAGA 12

Anvisningar för cytologi och histologi

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn: Cancer i urinvägarna			**Dok.nr:** 2
Framtaget av: URO-KVAST	**Utgåva:** Version 2.0	**Fastställt:** 2020-02-01	**Sidor:** 15

Riktlinjer för omhändertagande och besvarande av cancer i urinvägarna utformade av KVAST (Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom Svensk förening för Patologi).

I. Innehållsförteckning

I. Innehållsförteckning

II. Klinisk bakgrundsinformation

III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover

IV. Anamnestisk remissinformation

V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar

VI. Analyser

VII. Rekommenderade klassifikationssystem

VIII. Information i remissens svarsdel

IX. Administrativt

a. SNOMED-koder

b. Förslag på kvalitetsindikatorer

X. Övrigt

a. KVAST-gruppens medlemmar

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

c. Länk till nationellt vårdprogram

d. Multidisciplinär konferens (MDK)

XI. Referenser

Appendix 1. Immunhistokemi

Appendix 2. Svarsmallar

REMISSVERSION

II. Klinisk bakgrundsinformation

I Sverige diagnosticeras ca 3000 fall med cancer i urinvägarna per år, varav ca 2700 i urinblåsan. Symptomen på urotelial cancer är vanligen makroskopisk hematuri. Detta ger anledning till utredning av urinvägarna med cystoskopi. I den kliniska rutinen ingår blåssköljvätskor/kastad urin, biopsitagning och TUR-B. Biopsitagning från olika lokaler i blåsan (mapping) förekommer.

Urotelial carcinoma in situ (CIS) ter sig ofta kliniskt som en rodnad i urinblåsan. Recidiverande CIS leder oftast till cystektomi, då naturalförloppet leder till invasiv tumör i 50 % av fallen inom 5 år. Därför är det mycket viktigt att man är säker på diagnostiken av CIS. Behandling med BCG eller Mitomycin av ytliga tumörer och CIS är rutin i kliniken.

Vid invasiv tumörväxt ska invasionsdjupet bedömas enligt TNM. Engagemang av detrusormuskulatur leder oftast till cystektomi.

Uroteliala tumörer är oftast papillära även om de är invasiva. Invasiva tumörer kan ha väldigt olika utseende men domineras av urotelial cancer, ibland med skivepiteldifferentiering. Uroteliala tumörer med divergerande differentiering såsom mikropapillär och plasmacytoid är mer aggressiva. Urotelial cancer av nested typ är viktig att känna igen då den ofta är mer aggressiv än vad den morfologiskt ser ut att vara. Urotelial cancer kan även ha neuroendokrin differentiering.

Detta dokument omhandlar hantering och diagnostik av biopsier, TUR-B och cystektomi-preparat och resektat från övre urinvägarna.

III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Som fixativ rekommenderas buffrad formalin 10 % (formaldehyd 4 %). Använd en volym motsvarande minst 10 gånger preparatvikten.

1. Biopsier - mapping: Antalet biopsier anges för varje fraktion. Numreras enligt remissuppgifter.

2. TUR-material: För säkrare bedömning av invasion är fraktionering av resektionsmaterialet i huvudprov och tumörbas önskvärt.

3. Cystektomipreparat inskickas färskt eller formalinfyllt. Preparatet kan lämnas till patologavdelningen färskt och ouppklippt med kateter i uretra alternativt fylls blåsan maximalt via kateter med formalin (buffrad formalin 10 %). Kateter och uretra knyts om, uretärer utmärkes på valfritt sätt. Om detta förfarande inte är genomförbart fixeras blåsan uppklippt i framvägg så att man ser till att formalin kommer in i blåsan.

4. Nefrektomi/uretärektomipreparat inskickas färskt eller formalinfixerat. Fixeringssnitt av njuren kan läggas från lateralt.

REMISSVERSION

IV. Anamnestisk remissinformation

Korrekt namn och personnummer. Stämplade uppgifter skall vara rätt placerade på remissen och texten ska vara läslig.

Adekvata och utförliga uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd samt eventuell

tidigare BCG-/ Mitomycinbehandling och tidigare lokalisation av behandlad tumör.

Uppgifter om vad insänt material i sin helhet utgörs av.

Antalet burkar skall anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk skall överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket.)

V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar

1. Biopsier - mapping

Varje fraktion bäddas i separata kassetter. Materialet snittas i 2-3 nivåer.

2. TUR-B material (Hyvelspån från blåstumör)

Preparatmängd uppskattas (ml eller gram) och noteras. Separata fraktioner undersökes var för sig. Allt material (upp 10 ml eller 10g) undersökes. Vid mer material bäddas initialt 6-8 dosor. Mängden kvarvarande material noteras. Materialet snittas i 1 eller flera nivåer.

Rekommendation: Om tumören inte växer invasivt i den initiala bäddningen eller visar invasion i lamina propria/pT1, bädda mer eller resten av materialet. Detta för att utesluta invasion eller växt i detrusormuskeln.
Muskelinvasion medför ett annat T-stadium med försämrad prognos och mer aggressiv behandling.

3. Blåsresektat, tumörer i urinvägarna (ej TUR)

Sällsynt material som hanteras beroende på frågeställning.

4. Cystektomipreparat

Preparatet mottages färskt eller formalinfyllt.

Ouppklippt, ofixerad blåsa fylls maximalt med formalin via kateter.

Knyt om uretra och kateter med sutur eller snöre.

Om detta förfarande inte är genomförbart fixeras blåsan uppklippt och uppnålad på platta.

Lägg preparatet i formalin för fixering 2 dygn.

Beskriv typ av operationspreparat.
Mät urinblåsan och eventuellt medföljande organ. Inspektera utsidan, tuscha eventuellt resektionsytor, speciellt om misstanke på tumörgenombrott.

Om preparatet inte är uppklippt och det finns en vidhängande prostata kan man med fördel börja med utskärning av denna som bör handläggas enligt samma protokoll som prostatektomipreparat (KVAST prostata), då det i ca 30 % av cystoprostatektomierna pga blåscancer hittas en

REVISIONSVERSION

prostatacancer. Därefter kan urinblåsan skäras upp genom framvägg så att slemhinnan kan inspekteras.

Om vidhängande uterus finns undersöks om tumöröverväxt föreligger.

Om det finns makroskopisk synlig tumör i urinblåsan beskriv uni/multifokal växt, lokalisation, tumörmått i cm och tumörens djupaste invasion, ffa om växt i perivesikal fettväv eller ut i resektionsyta.
Om ingen makroskopisk synlig tumör ses beskriv slemhinnan ex rodnad, hemorrhagisk, indragen eller slät/ärr efter tidigare TUR. Ta bitar från dessa områden.

Perivesikal fettväv undersöks med avseende på lymfkörtelförekomst.
Separata lymfkörtelfraktioner undersöks var för sig.

Bitar till mikroskopisk undersökning
Tumör undersöks med en bit/cm av tumörens största diameter alternativt med storsnitt. Bitarna skall även omfatta djupaste tumörväxt samt resektionsrand i anslutning till tumören. Det är ofta lämpligt att dessutom undersöka ett urval av vävnadsbitar (blåsbotten, framvägg, bakvägg, höger och vänster vägg, blåstak) från urinblåsan samt från uretärostier.

Båda uretärernas resektionsränder bäddas, om inte separata preparat av dessa har skickats med.
Uretras resektionsrand bäddas.

Prostata bäddas enl ovan.

Vid makroskopisk misstanke om överväxt på uterus eller andra medföljande organ skall bitar tas för dokumentation av överväxt samt säkerställande av radikalitet.

Samtliga lymfkörtlar bäddas i sin helhet.

5. Nefrektomi/uretärektomier med njurbäcken eller uretärtumör

Njurbäckentumör
Mät hela preparatet, njuren och uretärens längd.
Ta bit från uretärens resektionsrand. Klipp upp uretären och skär vidare genom njurhilus så att njuren delas i 2 delar.
Ta bit från njurven/artär.
Beskriv tumören och dess utbredning samt eventuell makroskopisk invasion i njurparenkym och perihilär fettväv.
Tumör undersöks med en bit/cm av tumörens största diameter alternativt med storsnitt. Bitarna skall även omfatta relation till njurparenkym och perihilär fettväv.

Uretärtumör
Vid uretärtumör mät tumörutbredning samt avstånd till longitudinell och cirkumferentiell resektionsrand. Representativa bitar tas från tumören samt från andra delar av uretären (efter uppklippning och inspektion av slemhinnan, alternativt tvärsnitt med 2 cm intervall av hela uretären). Longitudinella och cirkumferenta resektionsytor bäddas.

REMISSVERSION

VI. Analyser

Som rutinfärgning används Htx/Eosin men tillägg med Van Gieson (VG) eller annan färgning, t ex trikrom är till hjälp för att bedöma invasionsdjup och relation till detrusormuskulatur. Rekommenderas som rutin.

Immunhistokemi är inte rutin men kan vara användbar vid svårtolkad bild.
Exempelvis kan reaktiva urotelförändringar vara svåra att skilja från CIS.

CIS:	CK20 är positiv i hela urotelets tjocklek.
	CK20 är positiv vid CIS där urotelet är delvis avlossat/denuderat och i individuella celler i pagetoid variant av CIS.
	Ki67 visar ökat proliferationsindex och i flera nivåer.
	P53 diffus stark nukleär infärgning genom hela urotelets tjocklek.
	CD44 är negativ.
Normalt/Reaktivt:	CK20 positiv i paraplyceller.
	Ki67 positiv basalt men kan visa mer uttalad positivitet vid reaktiva förändringar.
	CD44 positiv basalt i normalt urotel och vid reaktivt ökad positivitet upp genom urotelet.

Vid blåstumörer som är svårtolkade med ex differentialdiagnostik mot skivepitelcancer, småcellig neuroendokrin och prostatacancer kan följande antikroppar användas:

CK7	positiv i nästan alla uroteliala carcinom (90-100 %).
CK20	positiv i de flesta uroteliala carcinom (67 %), negativ i skivepitelcancer och prostatacancer.
GATA3	positiv i de flesta uroteliala carcinom (67-90 %), negativ i prostatacancer.
P63	positiv i de flesta uroteliala carcinom (81-91 %), negativ i prostatacancer.
Uroplakin II	positiv i uroteliala carcinom (60-80 %), mycket specifik för urotel.
CDX2, CK20	positiv i körteldifferentiering och adenocarcinom. Både i primära adenocarcinom i urinblåsa och vid överväxt/metastas från colorektalt adenocarcinom.

Var god se Appendix 2 för ytterligare immunhistokemi.

MMR-testning av övre urinvägstumörer
Bedömning av MMR-proteiner bör utföras på samtliga resektat av uroteliala tumörer från övre urinvägarna, då bakomliggande förekomst av Lynchs syndrom kan förekomma hos upp till var femte sporadiskt fall. MMR-reparationsdefekt innebär för patienten längre uppföljning och

REMISSVERSION

predikterar respons på checkpointhämmarbehandling. Immunhistokemiska färgningar görs för MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6. Bevarat uttryck = positiv kärninfärgning, besvarat som bevarat MMR proteinuttryck (kompatibel med MSS- eller MSI-Low status), medan avsaknad av kärninfärgning = förlust av MMR, besvarat som defektiv MMR (förenlig med MSI-High status). Svaga och heterogena infärgningar (även cytoplasmatiska) kan vara tecken till bakomliggande defekt men också en effekt av icke optimal färgning.

PD-L1 immunohistokemi för responsprediktion av systemisk behandling med checkpoint-hämmare

Användande av PD-L1 immunhistokemi utförs för responsprediktion vid behandling av urotelial cancer med checkpoint-hämmare.

Det finns i dagsläget två immunterapeutiska läkemedel som är godkända av NT-rådet för första linjens behandling av urotelial cancer, där hänsyn måste tas till PD-L1-uttryck, se avsnitt 12.1 Systemisk behandling. Varje läkemedel är knutet till en specifik diagnostisk antikropp och IHC-plattform, där celltyper och definitioner av tröskelvärden för vad som räknas som högt respektive lågt uttryck är olika för de olika terapeutiska antikropparna (v.g. se tabell nedan). Därtill har varje terapeutisk antikropp specifika bedömningskriterier för fastställande av högt respektive lågt uttryck.

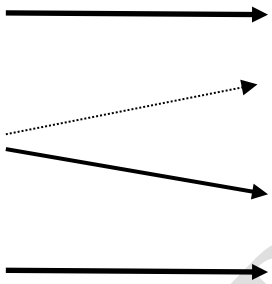
Detta innebär att beställare/remittenter måste ange vilket läkemedel som ska användas i det speciella patientärendet.

	Atezolizumab	Pembrolizumab
Antikropp klon	SP142	22C3
IHC-plattform	Ventana	Dako
Celltyper i score	IC	IC och TC
Tröskelvärde (pos)	≥5% av ytan	CPS≥10

REMISSVERSION

VII. Rekommenderade klassifikationssystem

För histologisk indelning av blåstumörer ska senaste WHO-klassifikation användas: WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs 2016.

WHO 99	WHO 2004	WHO 2016
Papillom	Papillom	Papillom
LMP	LMP	LMP
Cancer grad 1		Cancer Låggradig
Cancer grad 2		
Cancer grad 3		Cancer Höggradig

I senaste WHO 2016 beskrivs en ny entitet ”Urothelial proliferation of uncertain malignant potential”, som kan ses de novo men oftast ses hos en patient med tidigare cancer i urinblåsan eller i anslutning till en papillär lesion. Denna ersätter tidigare entiteter ”flack eller papillär urotelial hyperplasi”, som inte längre bör användas.

Urotelial dysplasi är en flack lesion som är preneoplastisk men som inte når upp till kriterierna för CIS.

REMISSVERSION

1. Gradering

Enligt internationella rekommendationer graderas papillär urotelial cancer enligt WHO2004 (ISUP 1998) och 2016: 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 bör följande kategorier användas: PUNLMP, låggradig cancer (grad 1 WHO 1999 och del av grad 2), höggradig cancer (grad 2 eller grad 3 WHO 1999).

Histologiska kriterier för gradering

Typ/atypi	Papillom	LMP	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Celllagring	Normal	Normal polaritet	Mest ordning	Mest oordning	Upphävd polaritet
Kärnstorlek	Normal	Uniform förstoring	Förstorade Liten variation	Förstorade Måttlig variation	Förstorade med stor variation
Kärnform	Normal	Rund/oval	Rund/oval lätt form-variation	Måttlig pleomorfism	Grav pleomorfism
Kromatin	Fintecknat	Fintecknat	Lätt variation mellan celler	Måttlig variation inom och mellan celler	Stark variation inom och mellan celler
Nukleol	Saknas	Saknas, liten	Vanligen liten	Prominenta	Multipla prominenta
Mitoser	Saknas	Få, basala	Spridda olika nivåer	Vanliga Alla nivåer	Vanliga alla nivåer

Mer än 95 % av invasiva uroteliala carcinom är höggradig och bara ett fåtal är histologiskt låggradiga, t ex nested variant, vilken, trots histologin är en aggressiv variant.

REMISS

2. Tumörstadium

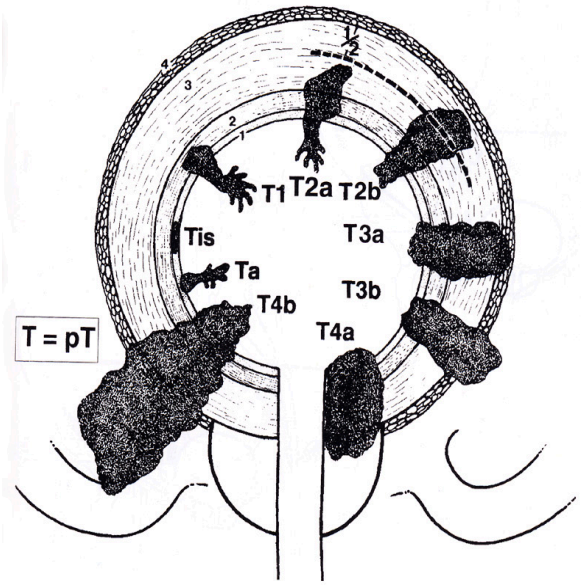
TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 2017, 8:e upplagan.

pT0	Ingen tumör
pTis	Cancer in situ
pTa	Papillär tumör utan invasiv växt
pT1	Tumörinfiltration i lamina propria*
pT2 pT2a pT2b	Tumörinfiltration i detrusormuskulatur inre halvan yttre halvan
pT3 pT3a pT3b	Tumörväxt i perivesikal fettväv Mikroskopisk tumörväxt i perivesikal fettväv Makroskopisk tumörväxt i perivesikal fettväv
pT4 pT4a pT4b	Tumör invaderar prostata, vesicula seminalis, uterus, vagina, bäckenvägg, bukvägg Tumör invaderar prostata**, vesicula seminalis, uterus, vagina Tumöröverväxt 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

* T1 tumörer skall bedömas som ytlig eller utbredd invasiv tumörväxt. I TNM8 finns inte subklassificering men i WHO 2016 finns önskemål om T1m (minimal/ytlig) enstaka focus mindre än 0,5 mm i diameter och T1e (extensiv/utbredd) multipla minimala foci eller utbredd mer än 0,5 mm i diameter.

** enligt AJCC Cancer Staging Manual 8th ed (2018) gäller detta för transmuralt/extravesikalt spriddning, medan infiltration av prostatastroma via intraductal spridd urinblåsecancer är ej T4a.

REMISSVERSION



VIII. Information i remissens svarsdel

Vid tumör rapporteras histologisk typ, grad och TNM-stadium. Vissa morfologiska varianter av urotelial cancer har sämre prognos, exv mikropapillär, plasmacytoid, sarkomatoid, neuroendokrin, nested och skall rapporteras. Skivepiteldifferentiering ska anges då det kan vara behandlingsstyrande.

Ex Fragmenterad blåsvävnad ca 5 ml.

Mikroskopiskt ses blåsslemhinna med växt av en papillär urotelial tumör där dysplasin är låggradig. Inga tecken på invasiv tumörväxt och ingen tumör i medföljande detrusormuskulatur.

PAD:

Papillär urotelial cancer grad 1 (låggradig), pTa.

1. Biopsier
Varje fraktion besvaras separat. Förekomst av CIS rapporteras. Svaret ska innehålla uppgift om förekomst av detrusormuskulatur. Vid tumörförekomst anges histologisk typ, tumörgrad enligt WHO 1999 och 2016 och i sammanfattande diagnosen dessutom patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017.

2. TUR-material
Varje fraktion besvaras separat med vid tumörförekomst angivande av histologisk typ, tumörgrad enligt WHO 1999 och 2016 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017. Svaret ska innehålla uppgift om förekomst av detrusormuskulatur. Iakttagen lymfovaskulär invasion rapporteras, Förekomst av CIS rapporteras.

REMISSVERSION

3. Cystektomipreparat
Makroskopisk beskrivning: Måttangivelser och beskrivning av förändringar enl makroskopisk bedömning vid utskärningen.

Mikroskopiskt utlåtande: Tumörtyp anges med histologisk typ, tumörgrad enligt WHO 1999 och 2016 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017. Radikalitetsbedömning. Varje lymfkörtelfraktion besvaras separat. Förekomst av CIS rapporteras. Iakttagen lymfovaskulär invasion rapporteras. Förslag på svarsmall vg se appendix 2.

4. Nefrouretärektomipreparat
Makroskopisk beskrivning: Måttangivelser och beskrivning av förändringar enl makroskopisk bedömning vid utskärningen.

Mikroskopiskt utlåtande: Tumörtyp anges med histologisk typ, tumörgrad enligt WHO 1999 och 2016 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017. Radikalitetsbedömning.

IX. Administrativt

a. SNOMED-koder

Papilllom	81200
Inverterat papillom	81210
Papillär urotelial neoplasi av låg malignitetspotential, PUNLMP	81301
Cacinoma in situ	81202
Icke invasiv papillär urotelial cancer grad 1/låggradig	813021
Icke invasiv papillär urotelial cancer grad 2/höggradig	813022
Icke invasiv papillär urotelial cancer grad 3/höggradig	813023
Invasiv urotelial cancer grad 1/låggradig	812031
Invasiv urotelial cancer grad 2/höggradig	812032
Invasiv urotelial cancer grad 3/höggradig	812033
Invasiv urotelial micropapillär	81313
Invasiv urotelial lymfoepitelioma-liknande	80823
Invasiv urotelial sarkomatoid	81223
Invasiv urotelial jättecellscancer	80313
Invasiv urotelial lågt differentierad	80203

b. Kvalitetsindikatorer:

1. På biopsier och TUR-B fördelning av papillom (M81200), PUNLMP (M81301), urotelial cancer in situ (M81202) utan samtidig papillär urotelial cancer eller invasiv cancer. Icke invasiv papillär urotelial cancer Grad 1 (M813021) /Grad 2 (M813022) /Grad 3 (M813023). Det rekommenderas att använda dessa koder för icke invasiv papillär urotelial cancer från och med 2020-01-01, om de inte använts sedan tidigare. Samt invasiv urotelial cancer Grad 1

REMISSVERSION

(M812031) /Grad 2 (M812032) /Grad 3 (M812033) indelade efter tumörstadium pT1 och pT2.

2. För cystektomier urotelial cancer Grad 1/Grad 2/Grad 3 (M-koder enligt ovan) indelade efter tumörstadium pTis, pTa, pT1, pT2a, pT2b, pT3a, pT3b, pT4a och pT4b. Samt cystektomier utan någon kvarvarande rest av tidigare diagnosticerad cancer (M09451 ingen resttumör)
3. Svarstider för biopsier och TUR-B i antalet dager från provets ankomst till laboratoriet till utsignerat svar.
4. Som kvalitetsindikator för kirurgerna är det viktigt att förekomst/frånvaro av detrusor anges i svaret.

X. Övrigt

a. KVAST-gruppens medlemmar

Adresslista till deltagarna i KVAST-gruppen för uropatologi

Viktoria Gaspar (sammankallande)
Medicinsk Service, Labmedicin, Klinisk Patologi, 251 87 Helsingborg
Tel: 042 – 406 33 39
E-mail: Viktoria.Gaspar@skane.se

Luiza Dorofte
Patologi, Laboratoriemedicinska Kliniken, Universitetssjukhus, 70185, Örebro
Tel: 019-6022176
E-mail: luiza.dorofte@regionorebrolan.se

Christina Kåbjörn Gustafsson
Patologen, Laboratoriemedicin
Ryhov Jönköping /Östersund
Tel: 0701 45 19 53
E-mail: christina.kabjorngustafsson@gmail.com

Mehriban Yumer
Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, 58185 Linköping
Tel: 01010 33698
E-mail: Mehriban.Yumer@regionostergotland.se

Anca Dragomir

Klinisk Patologi, Akademiska sjukhuset, 75185, Uppsala

Tel: 018 611 3836

Email: anca.dragomir@akademiska.se

Rita Pedersen

Klinisk patologi och cytologi, Hallands sjukhus Halmstad, 301 85 Halmstad

REMISSVERSION

Tel: 035 131840

E-mail: rita.pedersen@regionhalland.se

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

KVAST-dokumentet är förankrat i den Nationella vårdprogramsgruppen för urinblåsecancer med representation från Svensk Urologisk Förening, Svensk Förening för Urologisk Onkologi samt Svensk Förening för Patologi.

c. Länk till nationellt vårdprogram (NVP)

http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/urinvagar/njurcancer/vardprogram/

d. Multidisciplinär konferens (MDK)

Enligt lokala och regionala traditioner, men kraven på detta ökar.

XI. Referenser

Artiklar:

Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: Report from the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference.

Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group.

Am J Surg Pathol. 2014 Aug;38(8):e20-34.

The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours.

Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE.

Eur Urol. 2016 Jul;70(1):106-119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028. Epub 2016 Mar 17

Uroplakin II outperforms uroplakin III in diagnostically challenging settings.

Smith SC[1], Mohanty SK, Kunju LP, Chang E, Chung F, Carvalho JC, Paner GP, Hansel DE, Luthringer DJ, de Peralta-Ventrurina MN, Amin MB.

Histopathology. 2014 Jul;65(1):132-8. doi:10.1111/his. 12360. Epub 2014 Feb 25

Handböcker:

WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 4th ed 2016.

Moch H, Humphrey PA , Ulbright TM, Reuter VE. WHO, ISBN 978-9283224372

AJCC Cancer Staging Manual 8th ed. 2017, Amin MB et al, Springer, ISBN 978-3319406176

UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed 2017. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Wiley-Blackwell ISBN 978-1119263579.

REMISSVERSION

Urologic Surgical Pathology 4th ed, 2019. Cheng L, Maclennan GT, Bostwick DG, Elsevier, ISBN 978-0-323-54941-7.

Biopsy interpretation of the bladder, biopsy interpretation series, Epstein JI, 3:ed 2017. Wolters Kluwer ISBN 978-1496315045

Urological Pathology 2014 by Mahul B Amin, David J Grignon, John R Srigley, John N Eble,

Diagnostic Pathology: Genitourinary 2016 by Mahul B. Amin , Satish K. Tickoo

Appendix 1. Immunhistokemiska färgningar

Det finns ingen ideal markör eller etablerad panel för att bekräfta urotelial differentiering.

Positivitet för GATA3, CK7, CK20, p63 och HMWCK eller CK5/6 samt Uroplakin är till hjälp för att bevisa urotelialt ursprung om tumörens morfologi och klinik passar. Urotelial cancer är en av de få tumörer som ofta visar coexpression av CK7 och CK20 (50-62%).

Upp till 14% av urotelial cancer uttrycker dock varken CK7 eller CK20.

GATA3	kärnfärgning och positiv i de flesta uroteliala carcinom (67-90%)
CK7	cytoplasmatisk infärgning och positiv i nästan alla uroteliala carcinom (90-100%)
CK20	cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (25-67%)
P63	kärnfärgning och positiv i de flesta uroteliala carcinom (81-91%)
HMWCK (34βE12)	cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (65-97%)
CK5/6	cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (35-60%)
Uroplakin	Cytoplamatisk infärgning. Uroplakin II som är en ny markör har samma höga specificitet som Uroplakin III men högre sensitivitet för urotelial cancer (63-77%)

Vid behov kan Desmin vara av hjälp för att skilja muskulatur från desmoplastiskt stroma. Desmin skiljer inte muscularis mucosae från muscularis propria men infärgningen tydliggör muskulaturens tjocklek och lokalisation och kan vara av hjälp.

REMISSVERSION

Differentialdiagnoser

Urotelial cancer versus skivepitelcancer

Urotelial cancer uppvisar till stora delar liknande immunprofil som skivepitelcancer (CK5/6, p63, CK7, GATA3). Morfologin är avgörande. CK14 (cytoplasmatisk infärgning) är dock mer selektivt uttryckt vid skivepitelcancer jämfört med urotelial cancer.

Urotelial cancer versus prostatacancer

GATA3 och p63 är positiva i urotelial cancer och negativa i prostatacancer. Prostein och NKX3.1 är positiva i prostatacancer och negativa i urotelial cancer. PSA är oftast negativ i urotelial cancer, men kan även vara negativ i höggradig prostatacancer. CK7/20 är positiva vid urotelial cancer, men kan även vara positiva vid höggradig prostatacancer och rekommenderas inte längre för differentialdiagnostik mellan dessa diagnoser då överlappningen av färgningsutfallet är alltför stor.

Urotelial cancer med glandulär differentiering versus primärt adenocarcinom.

Urotelial cancer med glandular differentiering måste skiljas från urotelial cancer med pseudoglandulär arkitektur. Urotelial cancer med glandulär differentiering och primärt adenocarcinom i urinblåsa visar varierande positivitet för CK20 och CK7. CDX2 är positiv i adenocarcinom och negativ i urotelial cancer.

Primärt adenocarcinom versus colorectalt adenocarcinom.

På grund av överlappande immunoprofil är immunhistokemi inte av stor hjälp och kliniken är helt avgörande. Colorectalt adenocarcinom och primärt adenocarcinom är i de flesta fall positiva för CK20 och CDX2 samt negativa för CK7. Colorectalt adenocarcinom visar enligt litteraturen stark β-catenin kärninfärgning medan primärt adenocarcinom i urinblåsa och urotelial cancer med glandulär differentiering visar stark β-catenin membranös infärgning, varför β-catenin kan användas.

Urotelial cancer versus cervixcancer

Immunhistokemi har begränsat värde i detta sammanhang. Klinik och radiologiska fynd är avgörande. p16 uttrycks ofta både i primär skivepitelcancer och skivepitelcancer i cervix.

Appendix 2. Förslag på svarsmall för cystektomi

MAKROSKOPISK BEDÖMNING

Typ av preparat: Cystektomi/ Cystoprostatektomi,

Ev andra organ:

Resektatets storlek (cm): Alla organ.

Tumörbeskrivning: antal tumörer, lokalisation, tumörstorlek (den största tumören), ev infiltration, ärrområde.

Övriga fynd:

Makroskopiskt överväxt till annat organ: ja/nej

Färgmarkeringar av patolog:

Fotodokumenterat: ja/nej

Ev andra fraktioner: t ex lgl

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

Tumör histologisk typ (WHO 2016) och grad:

Tumörbeskrivning:

Invasion: (ange om invasiv i lamina propria, detrusor, perivesikalt, andra organ)

Resektionsränder: pos/neg (uretär, proximal uretra, cirkumferentiell)

REMISSVERSION

Kärlinväxt: påvisad/ej påvisad

Perineural växt: påvisad /ej påvisad

Övriga relevanta histologiska fynd: (cis, tecken på tidigare behandling)

Andra organ:

Ev andra fraktioner t ex lgl:

pTNM:

Exempel på diagnostext:

Cystektomipreparat med invasiv växt av papillär urotelial cancer grad 3 (höggradig), (y)pT2. Radikal

REMISSVERSION

BILAGA 13

Prognostisk modell för beräknande av progressionsrisk för muskelinvasion för icke-muskelinvasiva tumörer (EAU 2021)

Riskgrupper för progression	
Låg risk	Primär, enstaka, Ta LG/G1 tumör < 3 cm utan Tis hos patient < 70 år
	Primär Ta LG/G1 tumör utan Tis med maximalt en ytterligare riskfaktor (se nedan*)
Intermediär risk	Patienter utan Tis som inte inkluderas i gruppen med låg, hög eller mycket hög risk
Hög risk	Alla patienter med T1 HG/G3 utan Tis, UTOM de som inkluderas i gruppen med mycket hög risk för progression Alla med Tis, UTOM de som inkluderas i gruppen med mycket hög risk för progression
	Ta LG/G2 eller T1G1, utan Tis med alla tre riskfaktorerna (se nedan*) TaHG/G3 eller T1LG, utan Tis med minst två riskfaktorer (se nedan*) T1G2 utan Tis med minst en riskfaktor (se nedan*)

Mycket hög risk	Ta Hg/G3 och Tis med alla tre riskfaktorerna (se nedan*) TaG2 och Tis med minst två riskfaktorer (se nedan*) T1 HG/G3 och Tis med minst en riskfaktor (se nedan*) T1Hg/G3 utan Tis med alla tre riskfaktorerna (se nedan*)

Ytterligare riskfaktorer* i tabellen ovan utgörs av:

*ålder > 70 år

*fler än en tumör

*tumördiameter > 3 cm

Ovanstående modell innefattar inte patienter med primär Tis eller recidiverande tumörer, liksom andra patologiska faktorer som ökar risken för progression som varianthistologi, kärlinväxt, Tis i prostatiska uretra. Patienter med recidiverande tumörer kan inkluderas i grupperna med intermediär, hög och mycket hög risk utifrån övriga prognosfaktorer. Sannolikheterna för progression i respektive riskgrupp efter 1, 5 och 10 års uppföljning anges i tabellen nedan. Automatisk beräkning av progressionsrisk med hjälp av elektronisk kalkylator finns på https://nmibc.net

Riskgrupp	**Sannolikhet för progression med 95% konfidensintervall**		
	1 år	5 år	10 år
Med WHO 2004/2016			
Låg risk	0.06% (CI: 0.01%-0.43%)	0.93% (CI: 0.49%-1.7%)	3.7% (CI: 2.3% -5.9%)
Intermediär risk	1.0% (CI: 0.50%-2.0%)	4.9% (CI: 3.4%-7.0%)	8.5% (CI: 5.6%-13%)
Hög risk	3.5% (CI: 2.4%-5.2%)	9.6% (CI: 7.4%-12%)	14% (CI: 11%-18%)
Mycket hög risk	16% (CI: 10%-26%)	40% (CI: 20%-54%)	53% (CI: 36%-73%)
Med WHO 1973			
Låg risk	0.12% (CI: 0.02%-0.82%)	0.57% (CI: 0.21%-1.5%)	3.0% (CI: 1.5%-6.3%)
Intermediär risk	0.65% (CI: 0.36%-1.2%)	3.6% (CI: 2.7%-4.9%)	7.4% (CI: 5.5%-10%)
Hög risk	3.8% (CI: 2.6%-5.7%)	11% (CI: 8.1%-14%)	14% (CI: 10%-19%)
Mycket hög risk	20% (CI: 12%-32%)	44% (CI: 30%-61%)	59% (CI: 39%-79%)

Tis = carcinoma in situ; WHO = World Health Organization

REMISSVERSION

BILAGA 14

Antibiotikaprofylax

Syftet med antimikrobiell profylax (AMP) i urologi är att förebygga infektiösa komplikationer. Bevis för det bästa valet av antimikrobiella medel och regimer är dock begränsat. Det är viktigt att komma ihåg att AMP endast är en av flera åtgärder för att förebygga infektioner och att antibiotika aldrig kan kompensera för dålig hygien och traumatisk operativ teknik. Bakteriell kontamination, operationens tid och komplexitet, kirurgens skicklighet och perioperativ blödning kan också påverka infektionsrisken.

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

Utdrag ur SBU:s rapport om TURB (1)

”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 antibiotikaprofylax vid TURB eller koagulation av mindre tumörer, men är inte representativa för blåscancer i ett bredare perspektiv.”

EAU:s riktlinjer (2)

EAU-riktlinjerna version 2017 (2) ger en indikation på hur de olika ingreppen kan klassas ur ett kontaminationsperspektiv. Tabellen nedan speglar hur antibiotikaprofylax kan ges vid olika typer av ingrepp för blåscancer. Följande generella rekommendationer kan ges:

1. Ge AMP 60 minuter innan ingreppet.
2. Helst endast en enstaka dos.
3. Vad gäller vilken AMP som väljs kan inga tydliga rekommendationer ges eftersom det finns stor variation av resistensmönster i Europa. Vid val av AMP är det också nödvändigt att känna till det lokala resistensmönstret och beakta procedurspecifika riskfaktorer för postoperativ infektionskomplikation.

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 urosepsis. Det är således viktigt att operatören förvissat sig om utfallet av den preoperativa urinodlingen i god tid före kirurgin.

REMISSVERSION

Vanliga riskfaktorer

De vanligaste riskfaktorerna för infektionskomplikation efter kirurgi är:

- 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 bakteriuri eller UVI är behandlad 3–5 dagar före åtgärd.

Antibiotikaval (3)

- Trimetoprim/sulfa (Bactrim/Eusaprim) i doseringen 160 mg/800 mg som peroral engångsdos.
- Vid sulfa- eller trimetoprimallergi rekommenderas cefadroxil 500 mg som peroral engångsdos eller cefotaxim 1 g vid parenteral administration (cystektomi).
- Vid cystektomi med urinavledning rekommenderas trimetoprim/sulfa (800/160 mg) parenteralt i kombination med metronidazol 1,5 g i.v.
- Undvik kinoloner såsom ciprofloxacin för profylax!

Förslag till AMP baserat på EAU:s riktlinjer version 2017

Typ av ingrepp	Kommentar	Profylax
Cystoskopi	Låg infektionsrisk. Beakta enskilda riskfaktorer för UTI (dvs. asymtomatisk bakteriuri, febril UVI i anamnesen).	Ingen
Cystoskopi med px och/eller el-koagulation	Låg infektionsrisk.	Eventuellt (4)
TURB	Inga valida data föreligger för en rekommendation, men stor tumör, multiplicitet och förekomst av tumörnekros talar för användande av AMP.	Eventuellt Trimetoprim-sulfa Aminopenicillin/beta-laktamas-inhibitor Cefalosporin grupp 2 eller 3
Cystektomi med urinavledning	Hög infektionsrisk.	Cefotaxim/Trimetoprim-sulfa + metronidazol Aminopenicillin/beta-laktamas-inhibitor + metronidazol

UNDERVERSION

Referenser

1. SBU rapport "Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp" 2010. www.sbu.se
2. EAU Guidelines "Urological infections" uppdatering 2021. https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf
3. PM Antibiotika profylax vid urologisk kirurgi. Urologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus SUS. Uppdaterat 2012 i samarbete med STRAMA Skåne.
4. Lipsky MJ, Sayegh C, Theofanides MC, Benson MC, Cooper KL. Preoperative Antibiotics Prior to Bladder Biopsy: are They Necessary? Urology 2017;110: 121-126

REMISSVERSION

BILAGA 15

Intravesikal termokemoterapi och EMDA (electromotive drug administration)

REMISSVERSION

Rekommendationer

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

Flera metoder har föreslagits öka effektiviteten vid intravesikal behandling med hjälp av värme, vilket antas öka permeabiliteten i urotelet och därmed effektivisera upptaget av cytostatikan. 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 har påvisat förlängd recidivfri överlevnad och minskad recidivfrekvens, främst hos patienter med högrisksjukdom. Studierna skiljer sig dock åt avseende upplägg och antalet inkluderade patienter var lågt, varför metoden fortfarande får anses som experimentell.

I en översiktsartikel bedömdes tre randomiserade studier. Kvaliten på rapportering avseende biverkningar och effekt bedömdes otillräcklig för att man skulle kunna göra en rekommendation (3).

Termokemoterapi är mer studerat än EMDA, men även här skiljer sig studierna åt gällande inklusionskriterier, antal behandlingar och uppföljningstid (4-7). Olika metoder och system kan användas, där man antingen via mikrovågor eller radiofrekvens hettar upp urinblåsan, alternativt värmer läkemedlet. Fram tills nyligen fanns endast två randomiserade studier med långtidsuppföljning publicerade, men även här var patienterna få (4,5). Studierna tycks antyda en viss minskning av recidivfrekvensen, vilket man även konkluderat i en systematisk översikt (8), men långtidsdata saknas avseende progression och överlevnad. En av studierna påvisade ingen förbättrad recidivfri överlevnad vid intention-to-treat-analys vid 24 månaders uppföljning (5). Kostnadseffektiviteten är inte heller redovisad. En prospektiv studie skiljer sig markant från tidigare studier främst vad gäller recidivfrekvens och biverkningsprofil, men även här var antalet patienter litet (9). En randomiserad studie där man jämförde intravesikal termokemoterapi med BCG-behandling (HYMN) publicerades nyligen (10). Patienter med recidiv av intermediär- och högriskcancer som tidigare fått BCG-behandling inkluderades. Man fann sämre recidivfri överlevnad för patienter med Tis, varför studien avslutades i förtid. För patienter med enbart papillär tumör fann man ingen skillnad avseende recidivfri överlevnad eller av biverkningsfrekvens.

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. Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloz H et al. Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev 201;9: CD011864
4. 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
5. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol 2016;69: 1046-52
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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 2015; 22: 158-62
10. Tan WS, Panchal A, Buckley L et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standar in Patients with Recurrence of Nonmuscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenence Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. Eur Urol. 2019;75: 63-71

BILAGA 16

Instillationsbehandling i övre urinvägarna

REMISSVERSION

Indikationer

Vid carcinoma in situ (Tis) i övre urinvägarna kan BCG-administration betraktas som ett behandlingsalternativ för välselekterade patienter efter diskussion på MDK. Vidare kan en unifokal, liten tumör, med frånvaro av misstanke om höggradig atypi i urincytologi, G1-histologi, utan radiologisk misstanke om invasivitet och en patient som lämpar sig för täta kontroller och second-look-uretäroskopi lämpa sig för att ge adjuvant instillationsbehandling med kemoterapi (mitomycin) i övre urinvägarna för att minska förekomsten av lokalrecidiv. I tillgänglig litteratur är lokalrecidivförekomsten i övre urinvägarna (ej medräknat intravesikala recidiv) efter endoskopisk lokalbehandling vid intermediär uppföljningslängd 25–80 procent (1,2).

I det största publicerade materialet uppnåddes lokal kontroll oftare då instillationen skedde vid Tis jämfört med som adjuvant behandling efter endoskopisk åtgärd av exofytisk tumör (3).

Nya instillationsmetoder i övre urinvägarna har rapporterats, dels i form av tidig postoperativ instillation med mitomycin via J-J eller enkel-J-kateter efter endourologisk behandling av urotelial tumör i övre urinvägarna (4), men också lokalbehandling kemoablation med mitomycin-innehållande gel där dock nästan varannan patien drabbades av uretärstenos (44 %) (5).

Diagnoskriterier CIS övre urinvägarna

1) Malign selektiv cytologi från övre urinvägarna vid forcerad diures (diuretika och peroral hydrering)
2) Icke-malign blåssköljvätska och negativ blåsmapping med blåljus (inklusive prostatiska urethra från blåshals t o m kollikel klockan 5 och 7 hos män)
3) Inga detekterbara lesioner i övre urinvägarna vid urografi eller motsvarande alternativ uretäroskopi med biopsi

Kontraindikationer

- Pågående infektion
- Makroskopisk hematuri
- Frånvaro av fritt avflöde till blåsan vid antegrad administration

Instillationstekniker

A) Antegrad instillation via nefrostomi (inneliggande instillation)

B) Retrograd instillation via uretärkateter (poliklinisk instillation)

C) Retrograd instillation med cystografiverifierad reflux via J-J-kateter (polikliniska instillation)

A) Antegrad instillation (enligt M Brehmer)

Prover och åtgärder inför första BCG-behandlingen

- Inläggning av nefrostomikateter 1 vecka före behandlingsstart
- Antegrad pyelografi (i samband med kateterinläggning eller som separat undersökning i de fall patienten redan har en nefrostomikateter) för att försäkra att fri passage till urinblåsan föreligger
- Urinodling från nefrostomikateter samt urinblåsa
- Ciproxin 250 mg x 2 instillationsdagen och ytterligare fyra dagar, därefter ny femdagarsbehandling i samband med varje BCG-behandling. T. Tibinide 300 mg x 1, skall påbörjas 3 dagar före första behandlingen och avslutas 3 dagar efter sista instillationsbehandlingen. Observera att doseringen kan behöva justeras om njur- eller leverfunktionen är nedsatt. Profylaktiskt ges Pyridoxin 40 mg x 1 för att minska risken för neuropatibiverkningar av Tibinide. Alkoholabstinens under samtidig Tibinide-behandling rekommenderas, liksom preterapeutisk kontroll av leverstatus och kontroll av leverstatus efter 4 veckors Tibinide-behandling.

Inkomstprover på avdelningen inför varje behandling

- Urinodling från nefrostomikateter samt urinblåsa
- Blodstatus och s-kreatinin

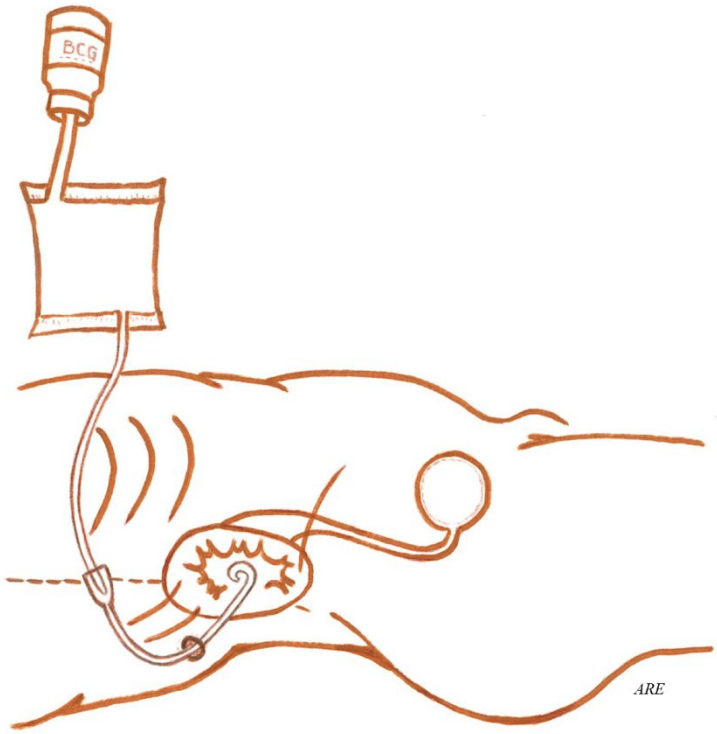
Behandlingsschema

BCG-instillationer givet 1 gång / vecka under 6 veckor (= 6 behandlingar) via nefrostomikateter.

- BGG-Medac 1 ampull spädes i 150 ml NaCl (9 mg/ml) och instilleras via nefrostomikatetern. Om patienten ska ha bilateral behandling ges halva dosen på var sida.
- Sätt KAD
- Inled med instillation NaCl (9 mg/ml). Starta med 10 ml/timme och trappa upp till max 60 ml/timme på 15-30 minuter. Om detta fungerar väl:
- Starta behandlingen med infusionshastighet max 60 ml/timme, (maxtryck 20 cm H2O (20 cm ovanför nefrostomikateterns insticksställe (se figur) under två timmar.
- Om enbart övre urinvägarna ska behandlas håll blåskatetern öppen under hela behandlingen. Om även blåsan ska behandlas hålls blåskatetern stängd under instillationsbehandlingen, men man ska då vara extra uppmärksam på symptom enligt nedan:
- Om något av följande inträffar under själva infusionen: - feber - smärta i flanken - läckage bredvid nefrostomikatetern avbryts infusionen omedelbart och urolog kontaktas. Urin- och blododling tas, även med avseende på tuberkelbaciller.
- Patienten vårdas inneliggande behandlingsdygnet
- Vid utskrivning efter varje behandling borttages KAD
- Kopplingsstycket på nefrostomikatetern byts och katetern proppas
- Efter avslutad behandlingsserie tas nefrostomikatetern bort

REMISSVERSION

20 centimeters nivåskillnad mellan nefrostomi och BCG-aggregat alternativt droppräknare



B) Retrograd instillation via uretärkateter i Trendelenburgläge

Ger teoretiskt uretärobstruktion och kan ge slemhinnelesioner vid inläggning och ger inte alltid fyllnad av överkalyx. Finns beskrivet som poliklinisk instillation med 5 Ch uretärkateter inlagd på mottagningen (6). Hos patienter som är cystektomerade har retrograd instillation via Bricker-konduktor med 7 Ch enkel-J-kateter beskrivits (7).

Cystoskopi med flexibel eller rak optik utförs och uretärostiet kanyleras med en 0.035 standardledare på vilken en uretärkateter Ch 5 med ändhål träs på. Eventuellt används genomlysning för att bekräfta optimalt läge i njurbäckenet och fritt flöde av antingen av urin eller kontrast säkerställs dessutom innan infusionen startas. Uretärkatetern fixeras på låret och infusionen ges under en timme alternativt två timmar med samma schema som vid antegrad instillation.

BGG-Medac 1 ampull spädes i 150 ml NaCl (9 mg/ml) och instilleras via uretärkateter eller enkel-J-kateter med patienten liggande i Trendelenburgläge.

Om KAD ej används under instillationen instrueras patienten att tömma blåsan en timme efter avslutad instillation.

REVISED

C) Retrograd instillation via uretra och J-J-kateter i Trendelenburgläge

Före instillation fodras cystografi i Trendelenburg med angivande av vid vilken volym reflux erhålls (8-10). I samband med cystografiundersökningen anges blåsvolymen vid vilken vesikoureteral reflux uppnås.

Urinodling före behandling.

Ciproxin 250 mg x 2 instillationsdagen och ytterligare fem dagar. T. Tibinide 300 mg x 1, skall påbörjas 3 dagar före första behandlingen och avslutas 3 dagar efter sista instillationsbehandlingen. Observera att doseringen kan behöva justeras om njur- eller leverfunktionen är nedsatt. Pyridoxin 40 mg x 1 under Tibinidebehandlingen för att minska risken för neuropatibiverkningar. Alkoholabstinens under Tibinidebehandlingen rekommenderas, samt preterapeutisk kontroll av leverstatus och monitorering av leverstatus efter fyra veckors Tibinide-behandling.

BGG-medac 1 ampull spädes i 150 ml NaCl (9 mg/ml) och instilleras via tappningskateter i urinblåsan med patienten liggande i Trendelenburgläge under två timmar.

Uppföljningsschema

Individuell uppföljning beroende på behandlingsindikation (se avsnitt 15.4 Uppföljningsintervall – blåscancer och 15.5 Uppföljningsintervall – njurbäcken- och uretärcancer). Vid BCG-instillation för Tis i övre urinvägarna mer intensiv uppföljning. Uppföljningsmodaliteterna är kastad urincytologi, DT-urografi och cystoskopi. Värdet av uppföljning med uretäroskopi i narkos är oklart och resurskrävande, eventuellt är selektiv cytologi med uretärkateter upplagd i lokalbedövning en medelväg för att öka känsligheten i tdig detektion av tumörrecidiv vid höggradig urotelial cancer i övre urinvägarna. Vid instillation via J-J-kateter, kan i frånvaro av lokala biverkningar skjutas till 8 veckor efter sista BCG-instillationen för att utvärdera om urincytologiskt omslag föreligger, dock tar det ofta flera månader innan urincytologin konverterar, varför det också går bra att ta bort J-J-katetern tidigare.

Referenser

1. 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

2. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. Urol Oncol 2019;37: 430-436

3. Giannarini G, Kessler TM, Birkhäuser FD et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guérin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? Eur Urol. 2011;60: 955-60

4. Gallioli A, Boissier R, Territo A et al. Adjuvant Single-Dose Upper Urinary Tract Instillation of Mitomycin C After Therapeutic Ureteroscopy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Single-Centre Prospective Non-Randomized Trial. J Endourol. 2020;34: 573-580

REMISSVERSION

5. Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): an open-label, single-arm, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21: 776-785

6. Katz MH, Lee MW, Gupta M. Setting a new standard for topical therapy of upper-tract transitional-cell carcinoma: BCG and interferon-alpha2B. J Endourol. 2007;21: 374-7

7. Hayashi T, Yamanaka Y, Kinjo T et al. [Intrarenal Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy was effective for carcinoma in situ of the upper urinary tract after ileal conduit replacement : a case report]. Hinyokika Kiyo. 2014;60: 175-8

8. Yossepowitch O, Lifshitz DA, Dekel Y et al.. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: implications for upper urinary tract instillation. J Urol. 2005;173: 890-3

9. Korkes F, Baccaglini W, Silveira MA. Is ureteral stent an effective way to deliver drugs such as bacillus Calmette-Guérin to the upper urinary tract? An experimental study. Ther Adv Urol. 2019;11: 1756287219836895

10. Liu Z, Ng J, Yuwono A et al. Which is best method for instillation of topical therapy to the upper urinary tract? An in vivo porcine study to evaluate three delivery methods. Int Braz J Urol. 2017;43: 1084-1091

REMISSVERSION

BILAGA 17

DT-urografi vid hematuriutredning

Vid makroskopisk hematuri utförs CTU i minst tre faser innefattande icke-kontrastförstärkt fas, artärfas (kortikomedullär fas) och utsöndringsfas. För säker diagnostik av blåsförändringar krävs en mycket välfylld blåsa.

Förberedelser

- Patienten ska tömma blåsan två timmar före undersökningen.
- Patienten ska dricka 1 liter vatten uppdelat i portioner under två timmar och inte tömma blåsan under denna tid.
- Använd grön PVK.
- Injicera 2,5–5 mg Furix när PVK sätts.

DT-protokoll

Icke-kontrastförstärkt fas:
Diafragma t.o.m. symfysen
Lågdosprotokoll

Kontrastmedelsinjektion:
Koncentration: 350 alternativt 400 mg I/ml
Dos: 60 ml, stora och unga patienter 80 ml
Injektionshastighet: 4 ml/s

Bolus tracking:
Triggernivå 200 HU

Artärfas (kortikomedullär fas):
Diafragma t.o.m. symfysen
Patienten går ut och tömmer blåsan direkt men ska efter detta inte tömma blåsan mer före utsöndringsfasen. Efter cirka 30 minuter utförs utsöndringsfas.

Utsöndringsfas:
Njurar t.o.m. symfysen
Lågdosprotokoll

Vid tumörfynd komplettera med CT torax

Om 4-fasprotokoll ska användas lägg till:

Venfas
55 sekunder efter avslutad artärfas
Endast patienter > 50 år
Diafragma t.o.m. njurar

REMISSVERSION

BILAGA 18

Fyrfas-CT urinvägar och torax (för uppföljning)

Undersökningens syfte är att undersöka njurfunktion och avflödesförhållanden samt påvisa ett eventuellt lokalrecidiv och metastasering.

Förberedelser

- Patienten ska dricka 1 liter vatten uppdelat i portioner under två timmar.
- Använd grön PVK.

DT-protokoll

Icke-kontrastförstärkt fas:
Diafragma t.o.m. symfysen.
Lågdosprotokoll

Kontrastmedelsinjektion:
Koncentration: 350 alternativt 400 mg I/ml
Dos: 60 ml, stora och unga patienter 80 ml
Injektionshastighet: 4 ml/s

Bolus tracking:
Triggernivå 200 HU

Artärfas (kortikomedullär fas):
Diafragma t.o.m. symfysen

Torax:
15 sekunder efter avslutad artärfas

Venfas:
20 sekunder efter torax, 40 sekunder efter artärfas om man inte undersöker torax
Diafragma t.o.m. njurar och lever

Utsöndringsfas:
5 minuter efter avslutad venfas.
Njurar t.o.m. symfysen

REMISSVERSION

BILAGA 19

Handläggning av radiologiskt påvisad urachusrest utan overt malignt utseende med eller utan symptom

REMISSVERSION

Prevalensen av kvarstående urachusrest är låg, även om förbättrad radiologi har visat någon form av urachusrest hos upp till 1 % av barn (1). Handläggningen av vuxna med kvarstående urachusrest är utmanande pga få och motsägelsefulla studier angående risken för utveckling av urachuscancer. Både CT och MR används i diagnostiken, men säkra radiologiska kriterier som skiljer benigna rester från malignitet saknas.

Urachusrest förekommer i fyra former; persisterande urachus, urachuscysta (där både den proximala och distala delen av urachus är oblitererad), urachussinus (öppen proximalt) och urachusdivertikel (öppen distalt) (1,2). Sekretion från naveln är vanligt vid proximalt öppetstående urachus. Urachuscancer utgår till 90 % från den blåsnära delen (2).

Cystoskopi och vid behov TUR-B med resektionsbiopsi rekommenderas. Normal cystoskopi och resektionsbiopsi kan dock inte utesluta urachuscancer (3,4).

Patienter med *symtomgivande urachusrest* kan erbjudas resektion av urachusresten om svampnavel och andra differentialdiagnoser uteslutits (1,3-5). Ingreppet kan vara förknippat med komplikationer (6).

Symtomfria patienter med mindre, radiologiskt okomplicerad urachusrest och invändningsfri cystoskopi kan handläggas konservativt. Patienterna bör följas radiologiskt med förloppskontroll vid ett eller två tillfällen, och både ultraljud och CT har föreslagits som monitorering (1,4). Resultat från långtidsuppföljning av denna patientgrupp saknas.

Urachuscancer kan vara solid, cystisk eller av blandform och förkalkningar förekommer i 70 % (2). Buksmärta är ett vanligt symtom och upp till 75 % av patienterna har haft hematuri. Mucosuri förekommer hos en av fem patienter med urachuscancer (3,4). Förekomst av förhöjda nivåer av CEA i serum har beskrivits vid urachuscancer (7). För behandlingsrekommendationer vid urachuscancer se avsnitt 11.1.2.1 Kurativ behandling.

Referenser

1. Gleason JM, Bowlin PR, Bagli DJ et al. A Comprehensive review of Pediatric Urachal Anomalies and Predictive Analysis for Adult Urachal Adenocarcinoma. J Urol 2015;193: 632-636

2. Villavicecio CP, Adam SZ, Nikolaidis P et al. Imaging of the Urachus: Anomalies, Complications and Mimics. RG 2016;36: 2049-2063
3. Meeks JJ, Herr HW, Bernstein M et al. Preoperative Accuracy of Diagnostic Evaluation of the Urachal Mass. J Urol 2012;189: 1260-1262
4. Hassanbhai DH, Ng FC, Koh L. Is excision necessary in the management of adult urachal remnants?: a 12-year experience at a single institution. Scand J Urol 2018;52:432-436
5. Ashley RA, Inman BA, Routh JC et al. Urachal Anomalies: A longitudinal study of Urachal Remnants in Children and Adults. J Urol 2007;178: 1615-1618
6. Fode M, Pedersen GL, Azawi N. Symptomatic urachal remnants: Case series with results of a robot-assisted laparoscopic approach with primary umbilicoplasty. Scand J Urol. 2016;50: 463-467
7. Reis H, Krafft U, Niedworok C et al. Biomarkers in Urachal Cancer and Adenocarcinomas in the Bladder: A Comprehensive Review Supplemented by Own Data. Dis Markers. 2018;2018:7308168

REMISSVERSION

REMISSVERSION

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum –regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se

Cancer i urinblåsan och övre urinvägarna

Standardiserat vårdförlopp

2021-09-15 Remissversion

REMISSVERSION

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-12-17	Slutlig version
2015-12-21	Ändringar fastställda av SKL:s beslutsgrupp
2018-02-27	Version 2.0 fastställd av SKL:s beslutsgrupp
2021-xx-xx	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan

REMISSVERSION

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av RCC i samverkan 2021-xx-xx

Standardiserat vårdförlopp för cancer i urinblåsan och övre urinvägarna

Innehållsförteckning

Kapitel 1
Introduktion 4

Förändringar jämfört med tidigare version 4
Inledning 4
Om cancer i urinvägarna 4
Flödesschema för vårdförloppet 6

Kapitel 2
Ingång till standardiserat vårdförlopp 7

Misstanke 7
Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt standardiserat vårdförlopp 7
Remiss till utredning vid välgrundad misstanke 8
Kommunikation och delaktighet 8

Kapitel 3
Utredning och beslut om behandling 9

Utredningsförlopp 9
Multidisciplinär konferens (MDK) 10
Klassifikation och beslut om behandling 10
Omvårdnad, rehabilitering och understödjande vård 10
Kommunikation och delaktighet 11

Kapitel 4
Indikatorer för uppföljning av standardiserat vårdförlopp 12

Ledtider för nationell uppföljning 12
Ingående ledtider 13
Indikatorer för nationell uppföljning 13
Indikatorer för kvalitet 14

Kapitel 5
Generellt om standardiserade vårdförlopp 15

Nationellt vårdprogram 15
Inklusion i standardiserat vårdförlopp 15
Hantering av recidiv (återfall) 15
Utredningsförloppet 16
Inklusion i kliniska studier 16
Ledtider 16
Koordinatorsfunktion 16
Samarbete över landstingsgränser 16
Uppdatering 16

Kapitel 6
Arbetsgruppens sammansättning 17

REMISSVERSION

KAPITEL 1

Introduktion

Förändringar jämfört med tidigare version

Sedan förra versionen har en kommentar infogats under välgrundad misstanke om kvinnor 40 år och yngre med förstagångs klassisk hemorrhagisk cystit. Kriterierna för välgrundad misstanke är oförändrade, nationella epidemiologiska studier pågår.

Bakgrundsinformation har uppdaterats avseende incidens och prevalens med aktuella data.

I utredningsdelen har rekommendation om utförande av FDG-PET- DT före TURB tillkommit.

Flödesschemat uppdaterat med ovanstående ändring. Layout, struktur och standardtexter följer 2021 års mall. Arbetsgruppens sammansättning uppdaterad.

Alla ändringar är markerade med gult i remissversionen.

Inledning

Syftet med standardiserade vårdförlopp är att alla som utreds för cancermisstanke ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. Det innebär att samtliga steg i processen och samtliga ledtider är beräknade utifrån vad som är värdeskapande tid ur patientens perspektiv, alltså hur många dagar som krävs för att genomföra optimal handläggning och medicinsk behandling, men utan hänsyn till nuvarande organisation och arbetssätt. Vid implementering ansvarar respektive landsting för att skapa organisation och resurser som möjliggör genomförande.

Om cancer i urinvägarna

Urotelial cancer kan manifestera sig i hela urinvägarna från njurbäcken till uretra, men urinblåsecancer är den helt dominerande uroteliala tumören. Incidensen av urinblåsecancer varierar mellan olika länder och världsdelar. I Sverige har vi en incidens på cirka 3200 fall per år och varje år dör 700 individer till följd av urinblåsecancersjukdomen. Samtidigt är prevalensen, d.v.s. antalet individer som lever med diagnosen urotelial cancer (urinblåsecancer (C67.9) och övrig urotelial cancer i njurbäcken (C.65.9), urinledare (C.66.9) och urinrör (C.68.0)) i Sverige, 25 850 per den 31 december 2016 (http://www dep.iarc.fr/nordcan/English/frame.asp).

REMISSVERSION

Alla patienter med cancer i urinvägarna hänvisas till en urologisk enhet som ställer diagnos tillsammans med en röntgenklinik och patologavdelning. Alla patienter kontrolleras på den urologiska enheten eller vid onkologisk enhet, ofta efter 3 månader, och därefter utifrån risken för återfall med olika kontrollintervall, i många fall under resten av livet. Hos ungefär 15−30 procent av patienterna sprider sig sjukdomen via blodbanan eller lymfvägarna och ger upphov till spridd (metastaserad sjukdom), eller så kan sjukdomen sprida sig genom att växa in i omgivande organ. Dessa patienter bedöms och behandlas under en period på en onkologklinik, innan patienterna remitteras tillbaka till den urologiska enheten. Merparten av patientkontakten för patienter med cancer i urinvägarna sker på en urologisk enhet (90 procent). Det standardiserade vårdförloppet kommer därför ha störst konsekvens för urologiska enheter och de kliniker som är involverade i utredning och behandling som beskrivits ovan.

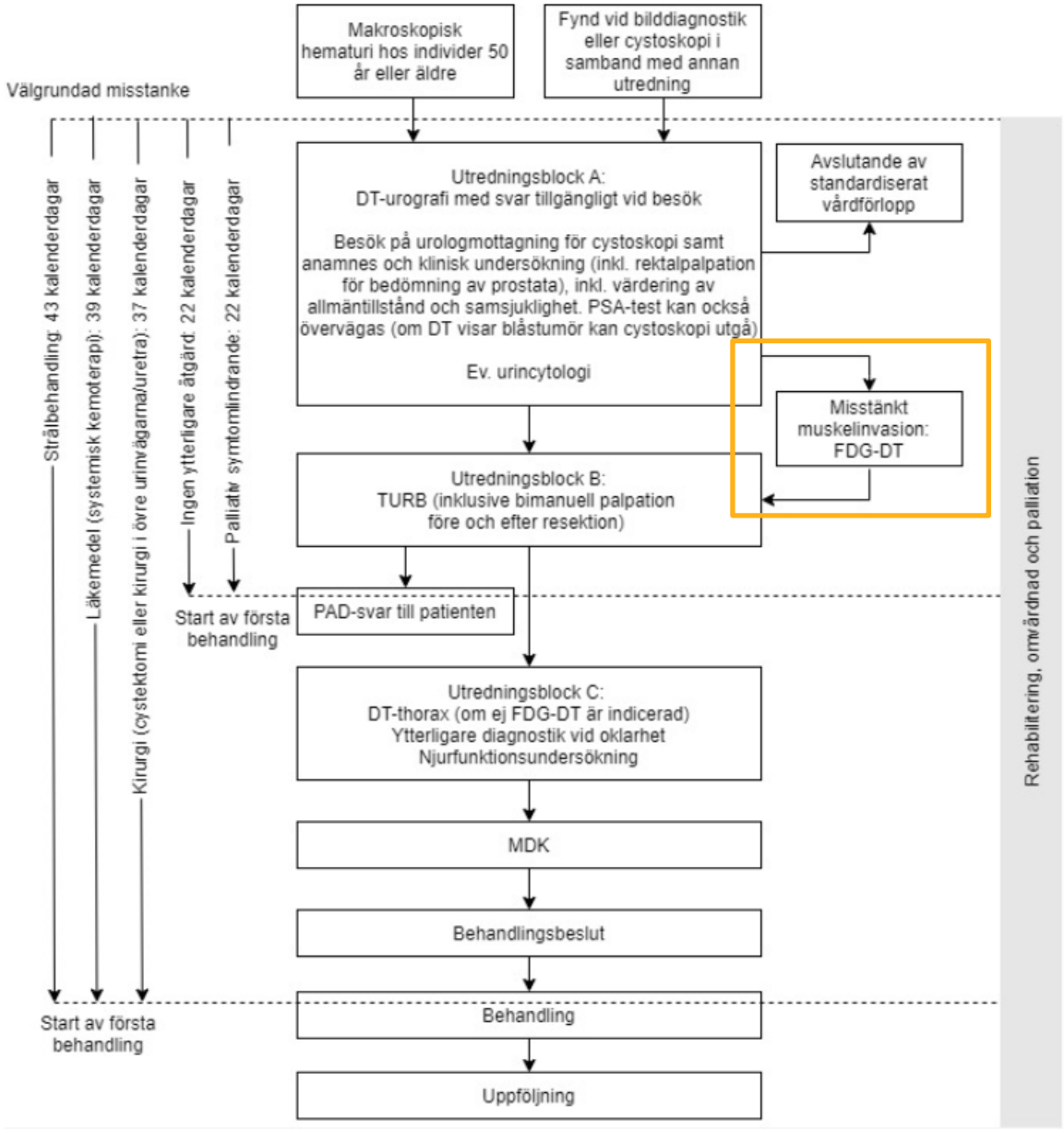
Detta standardiserade vårdförlopp omfattar alla patienter med välgrundad misstanke om eller påvisad cancer i urinvägarna. Tre av fyra patienter med blåscancer har synligt blod i urinen (makroskopisk hematuri) som debutsymtom.

Årligen utförs i Sverige 2 800 TURB-operationer (transuretral resektion av blåstumör) för nydiagnostiserad blåscancer. Vidare drabbas 50 procent av patienterna med icke-muskelinvasiv blåscancer, som utgör cirka 75 procent av all blåscancer, vid minst ett tillfälle av lokalt återfall i blåsan inom 5 år från diagnos. De som inte kan behandlas i lokalbedövning på urologmottagning fordrar då en ny TURB-operation.

Utifrån en populationsbaserad (n = 250 000) studie från Västsverige beräknas varje år 1 av 1 000 individer insjukna med synligt blod i urinen, det vill säga cirka 9 000 individer per år i hela Sverige. Den vanligaste cancerformen som diagnostiseras vid detta alarmsymtom är blåscancer (25–30 procent), men även cancer i urinledare, njurbäcken och njure kan förekomma som malign förklaring, medan en tredjedel uppvisar en annan men godartad urologisk sjukdom som orsak till synligt blod i urinen. De vanligaste godartade förklaringarna till blod i urinen är sten i urinvägarna, godartad prostataförstoring, urinvägsinfektion och förträngning i urinröret. Bara 20–30 procent av de patienter som utreds för synligt blod i urinen har ett negativt utfall.

REMISSVERSION

Flödesschema för vårdförloppet



KAPITEL 2

Ingång till standardiserat vårdförlopp

Misstanke

De symtom som listas nedan definierar en välgrundad misstanke om urinblåsecancer.

Observera att blodförtunnande medicinering inte minskar sannolikheten för att individer med makroskopisk hematuri enligt definitionerna nedan har en bakomliggande urinblåsecancer.

För bakteriuri är kunskapsläget oklart men opublicerade svenska populationsbaserade SVF-data visar att variationen cancer är 1–12 procent för patienter med makroskopisk hematuri och samtidig bakteriuri.

Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande fynd:

- makroskopisk hematuri (vid ett eller flera tillfällen) hos individer 50 år eller äldre
- misstanke om urinblåsecancer eller tumör i övre urinvägarna vid bilddiagnostik eller cystoskopi i samband med annan utredning.

Vid välgrundad misstanke ska patienten remitteras till en urologisk enhet för utredning enligt det standardiserade vårdförloppet. Enheten ska omedelbart bekräfta mottagandet av remissen och övertagandet av ansvar.

Det bör möjliggöras för patienter med makroskopisk hematuri att kontakta en urologisk enhet eller liknande direkt utan att söka via primärvården.

Observera att individer med makroskopisk hematuri under 50 års ålder också ska utredas, men då risken för bakomliggande cancer är mindre utreds dessa patienter utanför det standardiserade vårdförloppet. Kvinnor 40 år och yngre med förstagångs hemorrhagisk cystit som blir symtomfria på behandling behöver inte utredas för tumör i urinkanalen, då mer än varannan förstagångsurinvägsinfektion har samtidig makrohematuri.

REMISSVERSION

Remiss till utredning vid välgrundad misstanke

Remissen ska innehålla

- anamnes, ange särskilt
  - symtom som ligger till grund för den välgrundade misstanken
  - samsjuklighet (särskilt diabetes och allergier)
  - tidigare sjukdomar och behandlingar
  - läkemedel (särskilt antikoagulantia och metformin)
  - längd och vikt
  - social situation samt eventuella språkhinder eller funktionsnedsättningar
- kontaktuppgifter för patienten inklusive aktuella telefonnummer
- uppgifter för direktkontakt med inremitterande (direktnummer).

Kommunikation och delaktighet

Den som remitterar ska informera patienten om

- att det finns anledning att göra fler undersökningar för att ta reda på om patienten har eller inte har cancer
- vad ett standardiserat vårdförlopp innebär och vad som händer i den inledande fasen
- att patienten kan komma att kallas till utredning snabbt och därför bör vara tillgänglig på telefon
- att sjukvården ofta ringer från dolt nummer.

Den som ger informationen ska så långt som möjligt försäkra sig om att patienten har förstått innehållet i och betydelsen av informationen. Informationen ska ges vid ett fysiskt möte om man inte kommit överens om annat.

REMISSVERSION

KAPITEL 3

Utredning och beslut om behandling

Utredningsförlopp

Vid mottagande av remiss ska patienten bokas för CT-urografi och besök hos urolog. Om patienten utretts enligt SVF inom det senaste året planeras utredningen individuellt.

Block A	Block B	Block C
CT-urografi med svar tillgängligt vid besök Besök på urologmottagning för cystoskopi samt anamnes och klinisk undersökning (inkl. rektalpalpation för bedömning av prostata), inkl. värdering av allmäntillstånd och samsjuklighet. PSA-test kan också övervägas (om CT visar blåstumör kan cystoskopi utgå). Ev. urincytologi FDG-PET-DT vid misstanke om muskelinvasiv blåscancer eller avancerad urotelial cancer i övre urinvägarna.	TURB (inklusive bimanuell palpation före och efter resektion)	DT-thorax (om ej FDG-PET-DT är indicerad) Ytterligare diagnostik vid oklarhet Njurfunktionsundersökning

Resultat av utredningarna i block A	Åtgärd
Fynd av tumör i urinblåsan eller fortsatt misstanke	Block B (TURB) beställs
Misstanke om muskelinvasiv tumör	FDG-PET-DT beställs
Misstanke om urotelial cancer i övre urinvägarna	Block C beställs
Normalt utredningsfynd	Det standardiserade vårdförloppet avslutas omedelbart och patienten återremitteras ev. för vidare utredning
Patologiskt fynd som ej utgörs av urinblåsecancer eller urotelial cancer i övre urinvägarna	Det standardiserade vårdförloppet avslutas omedelbart och patientens fortsatta vård planeras individuellt

REMISSVERSION

Multidisciplinär konferens (MDK)

Följande personalkategorier ska medverka vid MDK:

- onkolog
- patolog
- radiolog och i relevanta fall kompetens inom PET-CT
- urolog
- kontaktsjuksköterska
- koordinatorsfunktion.

Samtliga ska ha specialistkunskap inom området.

MDK ska fastställa diagnos och fatta beslut om behandlingsrekommendation för samtliga patienter med urotelial cancer i övre urinvägarna och patienter med urinblåsecancer med stadium T1–T4 eller lymfkörtelspridd och/eller fjärrspridd sjukdom.

Klassifikation och beslut om behandling

Nyupptäckt cancer i urinvägarna ska i PAD-utlåtandet klassificeras enligt UICC:s TNM-klassifikation version 8. För gradering används WHO 1999- och WHO 2004/2016-klassifikationerna. Stadieindelning baseras på PAD, palpationsfynd i narkos och bilddiagnostik.

PAD-svar efter TURB ska finnas vid MDK.

Beslut om behandlingsrekommendation ska fattas vid MDK för patienter med urinblåsecancer i stadium T1–T4 eller urotelial cancer i övre urinvägarna.

Beslut om behandling ska fattas av den behandlande läkaren i samråd med patienten, och tillsammans med de närstående om patienten önskar det.

Omvårdnad, rehabilitering och understödjande vård

Vid fynd av blåstumör ska patienten tilldelas en namngiven kontaktsjuksköterska i samband med block A.

Kontaktsjuksköterskan ska arbeta enligt nationell arbetsbeskrivning vilket bl.a. innebär att ansvara för att Min vårdplan upprättas och uppdateras, samt för aktiva överlämningar. Kontaktsjuksköterskan ska vid behov kunna förmedla kontakt med kurator eller annan rehabiliteringskompetens utifrån patientens behov.

Rehabilitering och palliativa insatser bör övervägas tidigt i sjukdomsprocessen.

Rökare ska informeras om att rökning ökar risken för biverkningar och komplikationer vid behandlingen. De ska rekommenderas rökstopp och vid behov erbjudas professionell hjälp att klara detta.

REMISSVERSION

Kommunikation och delaktighet

Vid blåstumörfynd vid första mottagningsbesöket ska patienten få ett preliminärt diagnosbesked och information om nästa steg i utredningen eller behandlingen.

Alla beslut om utredning och behandling ska ske i samråd med patienten, och även med de närstående om patienten önskar. Patienter ska vid behov erbjudas professionell tolk.

Patienten ska informeras i enlighet med patientlagen (kapitel 3), vilket bl.a. innebär att ge information om vilka behandlingsstrategier som kan vara aktuella och vilken strategi man rekommenderar, inklusive behandlingens syfte och biverkningar.

Den som ger informationen ska så långt som möjligt försäkra sig om att mottagaren har förstått innehållet i och betydelsen av den lämnade informationen.

REMISSVERSION

KAPITEL 4

Indikatorer för uppföljning av standardiserat vårdförlopp

Ledtider för nationell uppföljning

Följande ledtider används för nationell uppföljning av det standardiserade vårdförloppet.

Från	Till	Tid
Beslut välgrundad misstanke	Start av ”första behandling”: PAD-besked till patienten (endast patienter som inte ska behandlas med kirurgi, kemoterapi eller strålbehandling) Kodas som ingen ytterligare åtgärd	22 kalenderdagar*
	Palliativ symtomlindrande behandling**	22 kalenderdagar
	Start av första behandling, strålbehandling	43 kalenderdagar
	Start av första behandling, läkemedel (systemisk kemoterapi)	39 kalenderdagar
	Start av första behandling, kirurgi (cystektomi)***	37 kalenderdagar

Tiderna för tumörspecifik behandling (kirurgi, läkemedelsbehandling och strålbehandling) gäller vid såväl kurativ som palliativ intention.

*Tiden fram till TURB är 13 kalenderdagar. Den mäts genom kvalitetsregistret eller i de patientadministrativa systemen med kod VK122 – Kirurgisk åtgärd för diagnostik.

**När beslut tas om att inte ge tumörspecifik behandling utan enbart palliativ symtomlindrande behandling avslutas det standardiserade vårdförloppet med koden Start av första behandling, palliativ. Behandlingsbeslutet tillsammans med patienten ska anges som mätpunkt. De symtomlindrande insatserna bör dock inledas redan under utredningen.

***Samma avslutskod ska användas för kirurgisk behandling av cancer i övre urinvägarna eller uretra.

REMISSVERSION

Ingående ledtider

Ledtiderna för nationell uppföljning bedöms förutsätta följande ingående tider. Syftet med sammanställningen är att göra processen överskådlig, men landstingen har endast i uppgift att följa den ledtid som anges under Ledtider för nationell uppföljning, ovan.

Från	Till	Tid
Beslut välgrundad misstanke	Välgrundad misstanke – remiss mottagen	1 kalenderdag
Välgrundad misstanke – remiss mottagen	Första besök i specialiserad vård (block A)	6 kalenderdagar
Första besök i specialiserad vård (block A)	TURB/px	6 kalenderdagar
TURB	PAD-besked till remittenten	6 kalenderdagar
PAD-besked till remittenten	PAD-besked till patienten (endast patienter som inte ska behandlas med kirurgi, systemisk kemoterapi eller strålbehandling)	3 kalenderdagar
PAD-besked till remittenten	MDK	7 kalenderdagar
MDK	Behandlingsbeslut med patienten	2 kalenderdagar
Behandlingsbeslut	Start av första behandling, systemisk kemoterapi (”läkemedel”)	11 kalenderdagar
Behandlingsbeslut	Start av första behandling, cystektomi	9 kalenderdagar
Behandlingsbeslut	Start av första behandling, strålbehandling	15 kalenderdagar

Indikatorer för nationell uppföljning

Följande indikatorer används för uppföljningen av det standardiserade vårdförloppet:

Indikator
Antal remisser (vårdbegäran) från primärvård respektive specialiserad vård som märkts med ”standardiserat vårdförlopp för cancer i urinblåsan och övre urinvägarna”
Andel patienter av de som anmälts till standardiserat vårdförlopp som fått diagnosen cancer i urinblåsan eller övre urinvägarna
Andel patienter av de som fått diagnosen cancer i urinblåsan eller övre urinvägarna som anmälts till standardiserat vårdförlopp

REMISSVERSION

Indikatorer för kvalitet

Patienternas upplevelse av att utredas enligt standardiserat vårdförlopp kommer att följas och utvärderas genom PREM-enkäter.

Följande indikatorer används för uppföljningen av vårdkvaliteten enligt det nationella vårdprogrammet:

Indikator	Målvärde
Andel patienter med urinblåsecancer stadium T1 G2/G3 som får intravesikal behandling	75 procent
Andel patienter med T1-sjukdom eller muskelinvasiv sjukdom som diskuteras på multidisciplinär konferens (MDK)	100 procent
Andel patienter med muskelinvasiv sjukdom utan påvisbar metastatisk sjukdom som får kurativ behandling	60 procent
Andel patienter 75 år eller yngre som får neoadjuvant cytostatikabehandling före radikal cystektomi p.g.a. muskelinvasiv sjukdom.	60 procent
Patienten har namngiven kontaktsjuksköterska	100 procent

REMISSVERSION

KAPITEL 5

Generellt om standardiserade vårdförlopp

Nationellt vårdprogram

Det standardiserade vårdförloppet gäller för vuxna patienter. Det bygger på det nationella vårdprogrammet för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör, som fastställdes av Regionala cancercentrum i samverkan i maj 2017. I vårdprogrammet finns beskrivningar och rekommendationer för vårdförloppets delprocesser samt hänvisningar till vetenskapligt underlag. Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet.

Se även de nationella vårdprogrammen för rehabilitering respektive palliativ vård, för underlag till rekommendationer på dessa områden:

Inklusion i standardiserat vårdförlopp

Välgrundad misstanke ska i detta sammanhang tolkas som kriterier för utredning enligt standardiserat vårdförlopp. Vid välgrundad misstanke ska patienten remitteras till en utredning enligt det standardiserade vårdförloppet. Varje landsting ansvarar för att tydliggöra hur remissgången ska gå till.

Det kan finnas tillfällen då man trots att kriterierna är uppfyllda inte bör remittera patienten, om patienten inte önskar att bli utredd i standardiserat vårdförlopp eller om patienten inte bedöms klara av utredningen.

Även när kriterierna för välgrundad misstanke inte är uppfyllda kan diagnosen misstänkas. Patienten ska då remitteras till utredning enligt ordinarie remissrutiner.

Målet är att så många som möjligt av de patienter som har fått diagnos ska ha utretts enligt det standardiserade vårdförloppet. Framtida utvärderingar av välgrundad misstanke kommer att kunna leda till en justering av definitionen för att inkludera så många som möjligt utan att utreda patienter i onödan.

Av de utredningar som startas vid välgrundad misstanke kommer många att resultera i att cancermisstanken avskrivs och vårdförloppet avslutas. De patienter som har fortsatt behov av utredning ska tas om hand av den enhet som inlett utredningen eller remitteras till annan enhet som är bättre lämpad.

Hantering av recidiv (återfall)

Ett standardiserat vårdförlopp (SVF) ska omfatta de patienter som får den aktuella cancerdiagnosen för första gången och de som insjuknar igen efter ett avslutat uppföljnings- eller kontrollprogram. Patienter som får recidiv under pågående uppföljning ska inte inkluderas i SVF.

REMISSVERSION

Utredningsförloppet

I vissa fall kommer patienter att ha genomgått vissa undersökningar när utredningsförloppet inleds. Det innebär att man i de fallen inte behöver upprepa en adekvat genomförd undersökning.

Inklusion i kliniska studier

Patienter bör erbjudas plats i kliniska studier när sådana finns. Om studierna påverkar ledtiderna finns möjlighet att markera detta som en avvikelse i samband med att ledtiderna rapporteras.

Ledtider

Hos vissa av patienterna finns samsjuklighet eller andra faktorer som kräver stabiliserande åtgärder eller individualiserad utredning inför behandlingsbeslut, vilket kan innebära längre tid till start av första behandling. Det är överordnat att patienterna får en god vård även om det innebär längre ledtider.

Den enskilda patienten kan också tacka nej till ett erbjudet utrednings- eller behandlingsdatum av personliga skäl, vilket leder till längre ledtider.

När särskilda skäl finns bör detta noteras i journalen.

Koordinatorsfunktion

Syftet med koordinatorsfunktionen är att säkra kontinuitet i vårdförloppet och undvika onödig väntetid. Hur funktionen ska bemannas och organiseras beslutar och utvecklar man lokalt, anpassat till de lokala förhållandena. Koordinatorsfunktionen behöver inte bemannas av samma person under hela förloppet.

Det ska finnas förbokade tider för undersökningar och behandlingar som koordinatorsfunktionen använder för att boka in patienten i hela vårdförloppet.

Samarbete över landstingsgränser

För att vården ska vara sammanhållen och utan onödiga väntetider för patienten kommer införandet av standardiserade vårdförlopp att ställa stora krav på samarbete mellan landsting. Vid införandet bör man tidigt identifiera de delar av vårdförloppet som kräver samverkan med andra landsting. Angående kvalitetskrav och behov av kringresurser, se aktuellt vårdprogram under rubriken Underlag till nivåstrukturering.

Enligt patientlagen som gäller från januari 2015 har patienten rätt att få öppenvård i valfritt landsting.

Uppdatering

Arbetsgruppen kommer att se över det standardiserade vårdförloppet årligen och uppdatera det vid behov.

REMISSVERSION

KAPITEL 6

Arbetsgruppens sammansättning

RCC	Namn	Titel	Klinik	Tjänsteort sjukhus
Syd	Fredrik Liedberg	Ordförande, professor, ÖL	Urologiska kliniken	Skånes universitetssjukhus Malmö
Syd	Sofia Kjellström	SL	Onkologiska kliniken	Skånes universitetssjukhus Lund
Syd	Anna-Karin Lind	Urologi-sjuksköterska	Urologiska kliniken	Skånes universitetssjukhus Malmö
Norr	Amir Sherif	Docent, ÖL	Urologiska sektionen, kirurgcentrum	Norrlands universitetssjukhus Umeå
Norr	Karin Söderkvist	Med.dr, ÖL	Onkologiska kliniken	Norrlands Universitetssjukhus Umeå
Sthlm Gotland	Karin Falkman	ÖL	Urologklinike n	Södersjukhuset, Stockholm
Sthlm Gotland	Anders Ullén	Professor, ÖL	PO Bäckencancer	Karolinska universitets-sjukhuset, Stockholm
Sthlm Gotland	Helena Thulin	Med.dr, universitets-sjuksköterska	PO Bäckencancer	Karolinska universitets-sjukhuset, Stockholm
Sydöst	Firas Abdul-Sattar Aljabery	Docent, ÖL	Urologiska kliniken	Universitetssjukhuset Linköping
Sydöst	Dimitrious Papantonio	ÖL	Onkologiska kliniken	Länssjukhuset Ryhov Jönköping

REMISSVERSION

Väst	Viveka Ströck	Med.dr, ÖL	Urologiska kliniken	Sahlgrenska universitets-sjukhuset Göteborg
Väst	Elisabeth Öfverholm	ÖL	Onkologiska kliniken	Sahlgrenska universitets-sjukhuset Göteborg
Mellansverige	Tomas Jerlström	Med.dr, ÖL	Urologiska kliniken	Universitetssjukhuset Örebro
Mellansverige	Johan Sandzen	ÖL	Onkologiska kliniken	Länssjukhuset Karlstad
Mellansverige	Ingrida Verbiene	ÖL	Onkologiska kliniken	Akademiska sjukhuset Uppsala
Norr	Carl Henrik Sundin	Patient-representant	Blåscancer Sverige	Centrallasarettet Sundsvall

REMISSVERSION

REMISSVERSION

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se