



Behandling og opfølgning af muskelinvasiv blærekræft

Version 3.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

6. juni 2024 (DaBlaCa)

Administrativ godkendelse

11. oktober 2024 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 25. oktober 2024

INDEKSERING

DaBlaCa, blærekræft, muskelinvasiv,
behandling, kontrol, cystektomi,
urinafledning, kurativt intenderet
strålebehandling

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse.....	1
Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. anbefalinger (Quick guide).....	4
Perioperativ systemisk onkologisk behandling	4
Cystektomi og urinafledning	4
Opfølgning efter cystektomi med urinafledning.....	5
Kurativt intenderet strålebehandling	5
Opfølgning efter kurativt intenderet strålebehandling	6
Hvis kurativt intenderet behandling ikke er muligt.....	6
Figur: Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling	6
2. Introduktion	7
3. Grundlag	8
Perioperativ systemisk onkologisk behandling	8
Cystektomi og urinafledning	12
Opfølgning efter cystektomi med urinafledning.....	18
Kurativt intenderet strålebehandling	19
Opfølgning efter kurativt intenderet strålebehandling	22
Hvis kurativt intenderet behandling ikke er mulig.....	23
4. Referencer	26
5. Metode	30
6. Monitorering	33
7. Bilag	34
8. Om denne kliniske retningslinje.....	35

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og der er foretaget mindre sproglige rettelser uden betydning for selve anbefalingen.

Større rettelser fremgår af nedstående ændringslog. Der er ligeledes foretaget ændringer af versionsnr. og opdateringsdato.

De største ændringer i denne retningslinje er sket tidligere i år, 2024, fra version 1.4 til version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
<i>Kurativt intenderet strålebehandling</i>	
Litteratur og evidensgennemgang	- Større opdatering af indholdet i disse afsnit.
Anbefalinger:	Anbefaling 19 ændres fra: <i>Der bør gives 64 Gy til blæren og 50 Gy til bækkenlymfeknuder, fordelt på 32 behandlinger med 5 behandlinger om ugen (C)</i> til: <i>Der bør gives 64 Gy til blæren, fordelt på 32 behandlinger med 5 fraktioner om ugen eller 55 Gy til blæren, fordelt på 20 behandlinger med 5 fraktioner om ugen, evt i kombination med 50 Gy til bækkenlymfeknuderne (B)</i>
<i>Opfølgning efter kurativt intenderet strålebehandling</i>	Bliver et selvstændigt afsnit. Ordlyden af anbefalingen er fortsat den samme.
Bliver et selvstændigt afsnit.	Ordlyden af anbefalingen er fortsat den samme.
<i>Hvis kurativt intenderet behandling ikke er mulig.</i>	
Anbefalinger:	Anbefaling 21 ændres fra: Strålebehandling mod urinblæren, 6 behandlinger af 6 Gy med behandling om ugen kan overvejes. Forudsætter T2-T4a, N0, M0 og forventet restlevetid på > 6 mdr. Bør følges op med cystoskopi med biopsi af evt. synlig resttumor efter 3 mdr, men ikke rutinemæssig yderligere cystoskopi eller scanning (B)

	<p>Til:</p> <p>Strålebehandling mod urinblæren, 36 Gy, fordelt på 6 behandlinger med 1 fraktion om ugen kan overvejes. Forudsætter T2-T4a, N0, M0 og forventet restlevetid på > 6 mdr. Bør følges op med cystoskopi med biopsi af evt. synlig resttumor efter 3 mdr, men ikke rutinemæssig yderligere cystoskopi eller scanning (B)</p> <p>Anbefaling 22 udgår.</p>
Figur:	Der er indsat behandlingsalgoritme over onkologisk behandling af muskelinvasiv blærecancer

1. Anbefalinger (Quick guide)

Perioperativ systemisk onkologisk behandling

1. **Neoadjuverende kemoterapi** skal tilbydes til egnede patienter med urotelialt karcinom (alder \leq 75 år, PS 0-1, GFR \geq 60 ml/min, < grad 2 høretab, < grad 2 perifer neuropati, < NYHA-klasse III) før cystektomi (A)
2. **Neoadjuverende kemoterapi** skal tilbydes til egnede patienter med småcellet karcinom inden cystektomi eller strålebehandling (B)
3. Patienter med PD-L1 positiv tumor og høj risiko for tilbagefald efter cystektomi for urotelialt karcinom skal tilbydes **adjuverende nivolumab** (A)

Høj risiko defineres som:

- \geq pT2 og/eller N+ hvis der er givet neoadjuverende kemoterapi
 - \geq pT3 og/eller N+ hvis der ikke er givet neoadjuverende kemoterapi
4. **Opfølgning efter adjuverende nivolumab**: CT hver 3. måned i et år efter opstart af immunterapi. Herefter måned 18, 24 og 36 efter cystektomi (D)
 5. **Rutinemæssig anvendelse af adjuverende kemoterapi** anbefales ikke (B)

Cystektomi og urinafledning

6. Patienter med muskelinvasiv blærekræft (T2-T4a, N0-1, M0) bør tilbydes radikal cystektomi evt. forudgået af neoadjuverende eller 1. linje kemoterapi som førstevalgsbehandling (B)
7. Der bør foretages lymfeknudeexairese fra aortabifurcaturen til symfyen (B)
8. Indgrebet kan udføres åbent eller robot-assisteret (A)
9. Nervebesparende/vaginalbesparende indgreb kan udføres hos selekterede patienter mhp. at bevare seksuel funktion (B)
10. Partiel cystektomi kan overvejes ved urachus tumor (B)

11. Der kan anlægges følgende urinafledninger: (C)

- **Urostomi** (Bricker-afledning/ileal conduite/ våd stomi)
- **Neoblære:** Ileum blære anastomoseret til Urethra.
- **Pouch:** Tildannet tarmlære med kontinent tømmekanal.
- **Uretero-kutaneostomi:** Sjældent anvendt, primært hos ældre ennyrede patienter

12. Medicinsk tromboseprofylakse bør tilbydes i 28 dage efter cystektomi (C)

Opfølgning efter cystektomi med urinafledning

- 13. Højrisiko patienter (pT3, N0 el. pTx, N1-3) som ikke har fået adjuverende immunterapi samt patienter med småcellet karcinom undersøges med CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 8, 12, 18 og 24 mdr (D)**
- 14. Øvrige patienter bør følges med CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 12, og 24 mdr. (D)**
- 15. Patienter med CIS i den fjernede blære, ureter eller urethra, eller multifokal NMIBC, bør følges med CT-scanning med udskillelses-fase eller tilsvarende efter 2, 3 og 5 år i tillæg til den normale kontrol (se anbefaling 14) (D)**
- 16. Årlig blodprøveopfølgning med standard bicarbonat og cobalamin (B12) hos cystektomerede patienter anbefales i 2 år. Se-creatinin anbefales målt årligt i 5 år (D)**

Kurativt intenderet strålebehandling

- 17. Strålebehandling kan tilbydes til patienter med T2- T4a, N0-N1, M0 tumorer i PS 0-2 (C)**
- 18. Til patienter i god almentilstand (PS 0-1 og uden betydelig kardiell komorbiditet) skal konkomitant kemoterapi overvejes (A)**

19. Der bør gives 64 Gy til blæren, fordelt på 32 behandlinger med 5 fraktioner om ugen eller 55 Gy til blæren, fordelt på 20 behandlinger med 5 fraktioner om ugen, evt i kombination med 50 Gy til bækkenlymfeknuderne (B)

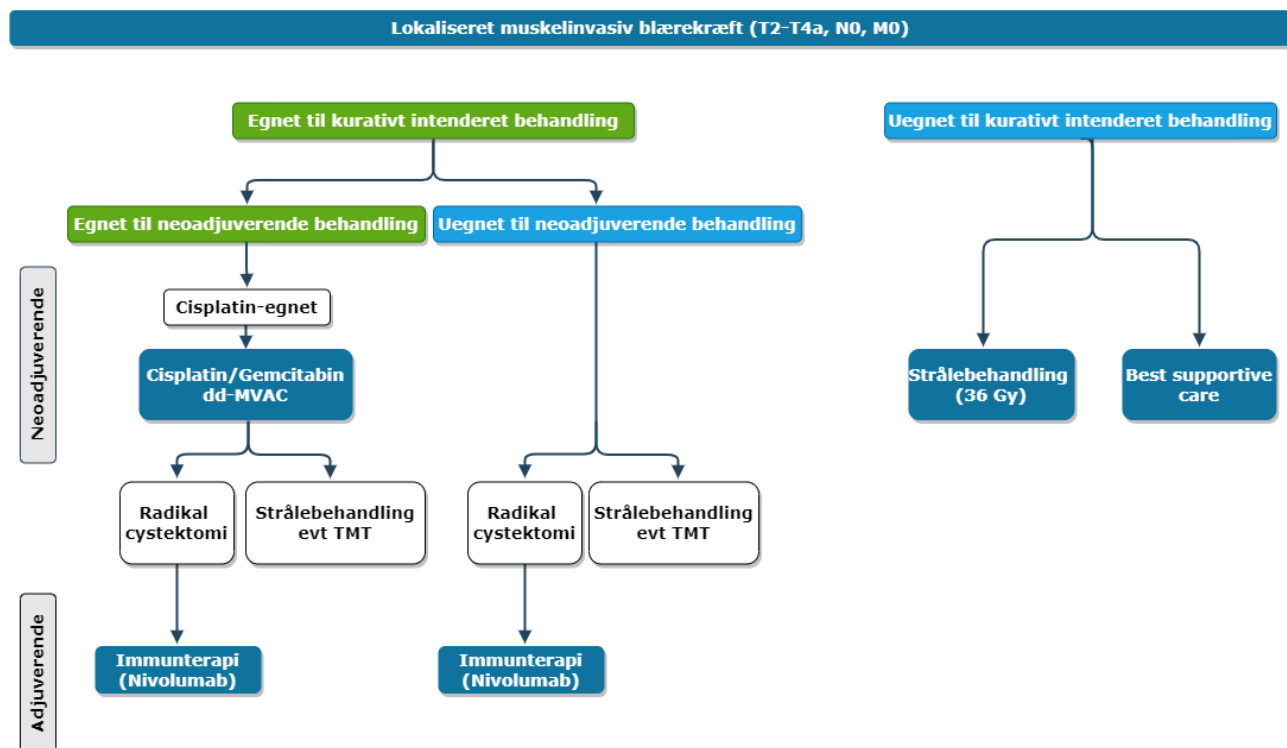
Opfølgning efter kurativt intenderet strålebehandling

20. Opfølgning efter radikal strålebehandling inkluderer cystoskopi med biopsi efter 3 mdr. og herefter cystoskopi hver 4. md. i 2 år og herefter årligt indtil 5 års recidivfrihed. Herudover CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 12 og 24 mdr. Ved patienter med N1 sygdom desuden scanning efter 18 mdr. (D)

Hvis kurativt intenderet behandling ikke er muligt

21. Strålebehandling mod urinblæren, 36 Gy, fordelt på 6 behandlinger med 1 fraktion om ugen kan overvejes. Forudsætter T2-T4a, N0, M0 og forventet restlevetid på > 6 mdr. Bør følges op med cystoskopi med biopsi af evt. synlig resttumor efter 3 mdr, men ikke rutinemæssig yderligere cystoskopi eller scanning (B)

Figur: Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling



2. Introduktion

Der diagnosticeres ca. 2000 nye tilfælde af blæretumorer om året i Danmark. Heraf påvises 75% hos mænd(1). Sygdommen optræder hos begge køn hyppigst mellem 50 og 80 år med toppunkt omkring 70 år.

På diagnosetidspunktet vil omkring 50% af alle blæretumorer være invasive, og halvdelen af disse tillige muskelinvasive.

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

Ikke-muskelinvasive tumorer omfatter Ta-tumorer samt blærekræft uden muskelinvasion (T1-tumorer).

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

Denne retningslinje for behandling og kontrol omfatter de muskelinvasive blæretumorer. (T1-tumorer og ikke-invasive tumorer har særskilte retningslinjer [her](#)).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Det er formålet at retningslinjen kan bruges som et arbejdsredskab i den kliniske hverdag.

Patientgruppe

Aktuelle retningslinje omhandler patienter med lokal muskelinvasiv blærekræft. Dvs. T2-T4, N0-N1, M0.

Diagnosekode i Landspatientregistret: ICD-10 koder:

- DC679: Kræft i urinblæren

Der er altså tale om patienter i behandlings- og kontrolforløb for muskelinvasive blæretumorer med **kendt** histologi. Diagnosekoden afgrænser ikke muskelinvasiv blærekræft fra T1 tumorer, dette er en patologisk differentiering. (diagnostik og udredning af blæretumorer har særskilt retningslinje [her](#))

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Herunder specielt læger på urologiske og onkologiske hospitalsafdelinger samt læger i de cystektomerende centre.

3. Grundlag

Perioperativ systemisk onkologisk behandling

1. **Neoadjuverende kemoterapi** skal tilbydes til egnede patienter med urotelialt karcinom (alder ≤ 75 år, PS 0-1, GFR ≥ 60 ml/min, $<$ grad 2 høretab, $<$ grad 2 perifer neuropati, $<$ NYHA-klasse III) før cystektomi (A)
2. **Neoadjuverende kemoterapi** skal tilbydes til egnede patienter med småcellet karcinom inden cystektomi eller strålebehandling (B)
3. Patienter med PD-L1 positiv tumor og høj risiko for tilbagefald efter cystektomi for urotelialt karcinom skal tilbydes **adjuverende nivolumab** (A).

Høj risiko defineres som:

- \geq pT2 og/eller N+ hvis der er givet neoadjuverende kemoterapi
 - \geq pT3 og/eller N+ hvis der ikke er givet neoadjuverende kemoterapi
4. **Opfølgning efter adjuverende nivolumab:** CT hver 3. måned i et år efter opstart af immunterapi. Herefter måned 18, 24 og 36 efter cystektomi (D)
 5. **Rutinemæssig anvendelse af adjuverende kemoterapi anbefales ikke** (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Neoadjuverende behandling:

Et randomiseret, ikke blindet, fase III studie fra 2011 på i alt 976 patienter, viser en sammenligning af 3 serier neoadjuvant kemoterapi med cisplatin, methotrexat og vinblastin med ingen kemoterapi til patienter, som efterfølgende får cystektomi eller kurativ strålebehandling (2) [1b]. Studiet viser en signifikant reduktion i død på 16% og en reduktion i risiko for død eller metastaser på 23% ved benyttelse af neoadjuvant kemoterapi. Studiet er valgt da det er et stort internationalt studie med inklusionskriterier, som er sammenlignelige med patienter, der behandles på institutioner i Danmark. Effekten er stabil i alle endepunkter. Studiets svaghed er at det inkluderede patienter fra 1988-95, og anvendelsen af kemoterapi hos patienter med recidiv var relativ lav og ikke velbeskrevet.

En metanalyse fra 2005 af individuelle patientdata på i alt 3005 patienter, sammenligner platin-baseret neoadjuvant kemoterapi versus ingen behandling før cystektomi eller strålebehandling (3) [1a]. Her vises ligeledes en signifikant effekt af kemoterapi med HR på 0.86 og en relativ 5-år øgning af overlevelsesraten på

5%. Metaanalysen medtager flere ældre og meget små studier. Styrken er at analysen foretages på individuelle patientdata.

Effekten af neoadjuverende kemoterapi er også undersøgt i en nyere metaanalyse fra 2016 (4) [2a]. Studiet er en metaanalyse af randomiserede fase III studier og retrospektive opgørelser. I alt indgår 3285 patienter i randomiserede studier og 1766 i retrospektive opgørelser. Effekten af neoadjuverende kemoterapi undersøges i de randomiserede studier, og retrospektivt sammenlignes MVAC og GC. Studiet viser en signifikant effekt af neoadjuverende kemoterapi på 8% når man analyserer studier, hvor der anvendes MVAC, CMV eller GC. Der var ikke signifikant forskel på MVAC og GC i forhold til patologisk respons eller overlevelse. Studiet samler data fra nyere studier, og bekræfter tidligere antagelser.

Sammensætningen af den neoadjuverende kemoterapi er undersøgt i en retrospektiv multicenter opgørelse fra 2015 på i alt 212 patienter (5) [4]. Her sammenlignes effekten af neoadjuvant behandling med cisplatin, methotrexat, vinblastin og adriamycin (MVAC) med cisplatin og gemcitabin før cystektomi. Effektparameter er opnåelse af komplet respons i blæren. Der var ingen forskel i ratio af patienter med komplet respons i blæren (29 versus 31%) eller median overlevelse (36 versus 27 måneder). Studiet svækkes af at være en retrospektiv opgørelse med begrænset antal patienter, især i MVAC armen og risiko for selektions bias. Studiet understøtter imidlertid praksis.

Et randomiseret studie med 500 inkluderede patienter (6) [1b] har undersøgt progressionsfri overlevelse (PFS) efter perioperativ (neoadjuverende eller adjuverende) kemoterapi med henholdsvis GC (4 serier) og en accelereret version af MVAC (6 serier), begge over 12 uger. Det primære endepunkt var PFS efter 3 år. Medianalderen for de inkluderede patienter var 63 år. Blandt patienter der modtog neoadjuverende behandling, gennemførte 60% af patienterne den planlagte behandling med dd-MVAC vs. 84% af patienterne randomiseret til GC. Der påvist en ikke-signifikant forbedret PFS efter 3 år på 64% vs. 56% ved behandling med dd-MVAC ($P=0,066$) og studiet mødte således ikke sit primære endepunkt. En subgruppe analyse af de patienter som modtog neoadjuverende behandling viste en signifikant PFS-gevinst (66% vs. 56%, $P=0.02$). Endelig analyse af samlet overlevelse afventes. Neoadjuverende kemoterapi med dd-MVAC er en mere bivirkningstung behandling (7) som kan overvejes til yngre patienter i god almentilstand (som i øvrigt opfylder samme kriterier som for behandling med GC).

Neuroendokrine karcinomer:

Der findes ingen randomiserede kliniske undersøgelser, som kan danne basis for rekommandationer for behandlingen af småcellet neuroendokrin blærecancer. Der er i nyere tid publiceret 2 store registerbaserede retrospektive opgørelser af effekten af neoadjuverende kemoterapi hos patienter med anden histologi end rent urotelialt karcinom (variant histologi)(8, 9) [4]. De konkluderer samstemmende at såvel sygdomsstadie på operationstidspunktet som overlevelse er signifikant bedre hos patienter som har modtaget kombinationskemoterapi forud for radikal cystektomi. Der foreligger ikke sammenlignende studier mellem operation og kurativt intenderet strålebehandling og det er således ikke muligt at afgøre, om kirurgi eller strålebehandling er at foretrække som definitiv modalitet til denne patientgruppe.

Adjuverende behandling:

Der foreligger et enkelt studie, CheckMate 274(10) [1a], der undersøger den kliniske effekt og sikkerheden ved adjuverende behandling med immunterapi i form af PD-1 hæmmeren nivolumab, til patienter med urotelialt

karcinom med høj risiko for recidiv efter radikal cystektomi eller nefroureterektomi. Høj risiko er i studiet defineret som 1) patienter, som har modtaget neoadjuvant cisplatinbaseret kemoterapi, i stadie ypT2-pT4a og/eller ypN+, og 2) patienter, som ikke har modtaget neoadjuvant cisplatinbaseret kemoterapi, i stadie pT3-pT4a og/eller pN+. CheckMate 274 er et randomiseret, dobbeltblindet, fase 3 studie, der inkluderer 709 patienter i PS 0-1 (ca. 80% blære, 20% øvre urinveje). Patienterne blev randomiseret 1:1 til placebo eller adjuverende nivolumab. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1-status ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$), tidligere neoadjuverende cisplatin behandling og spredning til lymfeknuder. Nivolumab blev givet hver 2. uge indtil recidiv eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt 1 år. Studiets primære endepunkt var sygdomsfri overlevelse (DFS) i patientgruppen som helhed og blandt patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$. Studiets sekundære endepunkter inkluderede overlevelse (OS), sygdomsspecifik overlevelse (DSS), non-urothelial tract recurrence-free survival (NUTRFS), distant metastasis-free survival (DFMS), sikkerhed og livskvalitet. Ved publikation af interim analysen var den mediane follow-up for alle randomiserede patienter uanset PD-L1-status 20,9 måneder for nivolumab gruppen og 19,5 måneder for placebo gruppen. Den mediane DFS i hele populationen var 20,8 (95%CI: [16,5; 27,6]) måneder for nivolumab vs. 10,8 (95%CI: [8,3; 13,9]) måneder for placebo svarende til en forskel på 10 måneder. Ved 6 måneder var 74,9% i live i nivolumab armen vs. 60,3% for placebo. For patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ var 74,5% i live i nivolumab armen vs. 55,7% for placebo.

Galsky og kollegaer præsenterede på EAU 2024 "Extended follow-up from CheckMate 274 including the first report of overall survival outcome". Den mediane follow-up var 36,1 måneder i nivolumab gruppen og 37,1 måneder i placebo gruppen.) Der sås vedvarende effekt på primære og sekundære endepunkter. Der blev præsenteret de første resultater for OS, der for hele gruppen viste en median OS på 69,5 måneder i nivolumab gruppen og 50,1 måned for placebo svarende til en forskel på 19 måneder. Den mediane OS var endnu ikke nået blandt patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$. Overlevelsedata er endnu ikke publiceret.

På baggrund af dette studie har Medicinrådet den 25/1-2023 godkendt adjuverende nivolumab til patienter med PD-L1 positiv tumor (PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$) og høj risiko for recidiv efter radikal resektion. Iht. Medicinrådets anbefaling skal nivolumab gives i vægtbaseret dosering og i op til et år, enten dosering hver 2. uge (3mg/kg) eller hver 4. uge (6mg/kg). Der bør så vidt muligt benyttes det samme antistof og scoringsmodel som i CheckMate 274. Nivolumab skal opstartes inden for maksimalt 120 dage efter operation. DaBlaCa har besluttet at patienterne skal følges med CT scanning hver 3. måned i 1 år efter opstart af immunterapi. Herefter måned 18, 24 og 36 efter cystektomi.

Brugen af adjuverende kemoterapi efter kurativt intenderet behandling er undersøgt i et randomiseret, ikke-blindet fase III studie på 284 patienter med sammenligning af kemoterapi umiddelbart efter cystektomi versus kemoterapi ved recidiv til patienter med høj risiko for recidiv (11) [3b]. Resultatet viste ikke signifikant forbedret overlevelse i gruppen der fik umiddelbar kemoterapi. Studiet blev stoppet på grund af meget langsom inkludering, og antallet af patienter blev reduceret fra 660 til 284. Studiet har et relevant design og inkluderer de relevante patienter. På grund af lav inklusion er resultatet usikkert, men støtter den nuværende strategi hvor patienter ikke tilbydes adjuverende kemoterapi.

Patientværdier og – præferencer

Det er vigtigt at inddrage patienterne i beslutning om kemoterapi i forbindelse med operation eller strålebehandling. Patienterne skal kende risikoen for akutte og kroniske bivirkninger, samt den forventede estimerede effekt.

Rationale

Neoadjuverende behandling:

Såvel randomiserede fase III data som en stor metaanalyse har vist, at neoadjuverende kemoterapi med et cisplatinholdigt kombinationsregime, forud for radikal cystektomi eller strålebehandling, kan forlænge overlevelsen signifikant hos patienter med muskelinvasiv blærecancer (2, 3). Gevinsten er i størrelsesordenen 5% (absolut overlevelsesgevinst fra 45 til 50%). Validiteten af analysen svækkes af, at der i de enkelte studier ikke er redegjort tilstrækkeligt for behandlingen af recidiv, og at kirurgien har været forskellig.

Kombinationskemoterapi givet på tidspunktet for recidiv kan således muligvis udligne en del af den opnåede overlevelsesgevinst. Til patienter under 75 år i god almentilstand (PS 0-1) med stor risiko for at udvikle metastatisk sygdom (T2-T4a) er et tilbud om neoadjuverende kemoterapi dog indiceret. En retrospektiv undersøgelse har vist, at gemcitabin og cisplatin (GC) også på denne indikation synes ligeværdig med methotrexat + vinblastin + adriamycin + cisplatin (MVAC) (12). Et nyere randomiseret studie har vist PFS-gevinst på bekostning af højere toksicitet ved intensiveret MVAC (dd-MVAC) vs. GC. Overlevelsesdata afventes, men regimet kan overvejes anvendt til yngre patienter i god almentilstand uden komorbiditet, der i øvrigt opfylder kriterier for behandling med GS.

Patienter med muskelinvasiv tumor kan således tilbydes neoadjuverende kemoterapi med 4 serier gemcitabin og cisplatin (GC) eller 6 serier dd-MVAC. Behandlingen forudsætter foruden god almentilstand, GFR \geq 60 ml/min, ingen væsentlig leverfunktionsnedsættelse, perifer neuropati eller hørenedsættelse. Patienten evalueres efter 3 serier med CT-scanning af abdomen og thorax for at udelukke fremkomst af metastatisk sygdom før cystektomi eller kurativt intenderet strålebehandling. Cystektomi foretages 21-42 dage efter start på sidste serie kemoterapi. GFR måles før 3. og samt efter 4. serie. Ved GFR < 50 ml/min eller toksicitet grad IV afbrydes kemoterapi og patienten henvises til operation.

Den eksisterende litteratur på området (13, 14), har ikke kunnet vise en bedret overlevelse ved præ-operativ strålebehandling for lokaliseret blærecancer. På denne baggrund anbefales behandlingen ikke.

Adjuverende behandling:

Den høje recidivrisiko efter kurativt intenderet kirurgisk behandling af blærekraft kan tale for anvendelsen af perioperativ systemisk onkologisk behandling. Ud fra foreliggende data anbefales adjuverende nivolumab til patienter med urotelialt karcinom, PD-L1 positiv tumor og høj risiko for recidiv efter radikal cystektomi. Rutinemæssig adjuverende kemoterapi anbefales.

Neuroendokrine karcinomer:

Blærecancer som indeholder en småcellet, neuroendokrint uddifferentieret komponent (minimum 10% af tumoren) udgør få procent af de maligne blæretumorer. Disse tumorer er aggressive og metastaserer tidligt. Der findes ingen randomiserede kliniske undersøgelser, som kan danne basis for rekommandationer for

behandlingen af småcellet blærecancer. Internationalt behandles sædvanligvis med kemoterapi efter samme retningslinjer, som anvendes ved behandling af småcellet lungecancer. Store retrospektive registerstudier har samstemmende vist, at såvel sygdomsstadie på operationstidspunkt som overlevelse er signifikant bedre hos patienter, som har modtaget kombinations kemoterapi forud for cystektomi. Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for at immunterapi har effekt ved småcellet/neuroendokrin blærekræft. Der foreligger ingen studier, der sammenligner operation og kurativt intenderet strålebehandling for denne patientgruppe, og det er således ikke muligt at afgøre om kirurgi eller strålebehandling er at foretrække som definitiv modalitet ved denne patientgruppe.

På baggrund af ovenstående samt de retrospektive opgørelser(8, 9) anbefales, at patienter med lokaliseret sygdom (T1-T4a, N0, M0) tilbydes 4 serier kemoterapi (etoposid + cisplatin/carboplatin) efterfulgt af lokal behandling i form af cystektomi eller strålebehandling i kurativ dosering(15).

Det er vigtigt at have opmærksomhed på denne særlige undertype af blærekræft, da den anbefalede behandling adskiller sig fra, hvad anbefales for de øvrige typer både hvad angår valg af kemoterapi og til hvilke T-stadier neoadjuverende kemoterapi anbefales.

Adjuverende behandling:

Den høje recidivrisiko efter kurativt intenderet kirurgisk behandling af blærekræft kan tale for anvendelsen af perioperativ systemisk onkologisk behandling. Ud fra foreliggende data anbefales adjuverende nivolumab til patienter med PD-L1 positiv tumor og høj risiko for recidiv efter radikal cystektomi. Adjuverende kemoterapi til højrisikopatienter (pT3+ og/eller N+) er kontroversiel og anbefales ikke uden for protokol.

Bemærkninger og overvejelser

Det skal vurderes på et **cystektomerende center** om der er indikation for perioperativ systemisk onkologisk behandling. Forløbet kræver tæt samarbejde mellem onkologisk afdeling og cystektomerende afdeling mhp evt afbrydelse af den neoadjuverende kemoterapi og overvågning af komplikationer, der har betydning for den forestående kirurgi.

Da systemisk onkologisk behandling som første valg ved formodet lokaliseret sygdom, har vist lav forekomst af komplet respons, kan denne behandlingsstrategi ikke anbefales på nuværende tidspunkt (16, 17).

Cystektomi og urinafledning

- 6. Patienter med muskelinvasiv blærekræft (T2-T4a, N0-1, M0) bør tilbydes radikal cystektomi evt. forudgået af neoadjuverende eller 1. linje kemoterapi som førstevalgsbehandling (B)**
- 7. Der bør foretages lymfeknudeexairese fra aortabifurcaturen til symfyen (B)**
- 8. Indgrebet kan udføres åbent eller robot-assisteret (A)**

9. Nervebesparende/vaginalbesparende indgreb kan udføres hos selekterede patienter mhp. at bevare seksuel funktion (B)

10. Partiel cystektomi kan overvejes ved urachus tumor (B)

11. Der kan anlægges følgende urinafledninger: (C)

- **Urostomi** (Bricker-afledning/ileal conduit/ våd stomi)
- **Neoblære:** Ileum blære anastomoseret til Urethra.
- **Pouch:** Tildannet tarmlære med kontinent tømmekanal.
- **Uretero-kutaneostomi:** Sjældent anvendt, primært hos ældre ennyrede patienter

12. Medicinsk tromboseprofylakse bør tilbydes i 28 dage efter cystektomi (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Radikal cystektomi:

Der foreligger ingen RCT'er, men data understøtter fortsat radikal cystektomi som førstevalg til kurativ behandling af patienter med muskelinvasiv blærekræft, til patienter som tåler ekstensiv kirurgi og som accepterer urinafledning. Hos selekterede patienter med en velfungerende blære er trimodal terapi (TMT) formentlig en ligeværdig behandling med radikal cystektomi. TMT består i maksimal resektion af blæretumor, konkomitant kemostrålebehandling og mulighed for salvage cystektomi ved invasiv restsygdom/recidiv i blæren. Subsidiært kurativt intenderet strålebehandling alene. Se afsnittet om kurativt intenderet strålebehandling for litteraturgennemgang.

Lymfeknudeexairese:

Ved radikal cystektomi foretages lymfeknudeexairese. Det optimale omfang af exairesen er ikke endeligt afklaret men flere studier tyder på at en udvidelse af exairesen (super extended) ikke bedrer overlevelsen (18-20). Et nyligt randomiseret multicenter studie (18) [1b], der sammenlignede limited versus superextended lymfadenektomi hos patienter med stadium pT1 – pT4a blærecancer viste ingen forskel i 5-års recidiv fri overlevelse, som var henholdsvis 59 % og 65 %. Desværre havde flere i limited lymfadenektomi gruppen N+ sygdom, hvilket er en bias. Studiet ekskluderede patienter som havde fået neoadjuverende kemoterapi hvorfor overførbareheden til danske forhold begrænses.

Der afventes endelig publikation fra et RCT fra USA, hvor foreløbige resultater tyder på at super extended exairese øger antallet af fjernede lymfeknuder og øger patologisk N stadium, men uden bedring af DFS eller OS og med øget morbiditet (21).

Robotassisteret radikal cystektomi (RARC):

Der foreligger aktuelt 6 randomiserede studier, der sammenligner åben cystektomi med RARC. Der findes dog kun 1 stort randomiseret studie, hvor hele operationen inkl. urinafledning er udført intrakorporalt i RARC armen (22) [1a]. Dette multicenter RCT med 169 patienter i hver arm viste, at "days alive and out of hospital" (altså antal dage hvor patienten var i live og ikke indlagt) inden for 90 dage var bedre i RARC armen med 82 dage mod 80 dage i armen med åben cystektomi. Der var mindre blødning, færre sårkomplikationer og færre tromboemboliske komplikationer i robotarmen, men ingen forskel i 90-dages mortalitet. Resultaterne skal tolkes med forbehold for at ERAS protokollen ikke var sikret ens mellem de to arme, og at studiet ikke var blindet. Ingen studier har vist forskel i onkologiske outcomes mellem RARC og åben operation.

Urachus tumorer og tumorer i divertikel:

Der foreligger ingen randomiserede eller kontrollerede studier på behandlingen af urachuscancer, men et retrospektivt database studie fandt, at ud af 420 pt med urachuscancer, havde 40% en lokaliseret cancer mens de resterende havde avanceret eller metastatisk sygdom (23) [2c]. Alligevel fik >85% af patienterne en eller anden kirurgisk behandling, hvoraf 52% fik foretaget partiel cystektomi, og resten fik udført radikal cystektomi. Der var ikke forskel i overlevelse mellem partielt eller radikalt cystektomerede patienter.

Behandlingen af cancer i blæredivertikler er ikke undersøgt ved randomiserede studier, men her citeres et retrospektivt databasestudie, hvor 115 pt med urothelial cancer i et divertikel indgik (24) [2b]. Heraf fik 81 patienter foretaget radikal cystektomi (80 % inklusive lymfeknudeexairese) og 34 patienter fik foretaget partiel cystektomi (60% inklusive lymfeknudeexairese). Der var ikke signifikant forskel mellem partielt og radikalt cystektomerede patienter på, om der var anvendt neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi eller strålebehandling før eller efter den kirurgiske behandling. Opgradering af T stadiet til > T2 sås hos 55% af patienterne, der var vurderet til at have Ta, Tis eller T1, flest i gruppen der blev radikalt cystektomerede, hvilket formentlig skyldes selektionsbias. Man finder sammenlignelige 5 års metastasefri overlevelse, 62% i cystektomigruppen og 66% i partiel cystektomigruppen.

Nervebesparende og vaginalbesparende cystektomi:

I et review inkluderende 12 studier fandtes signifikant bedre postoperativ erektil funktion, når der blev udført seksualbevarende cystektomi frem for konventionel radikal cystektomi (25) [3a-]. I alt indgik 1098 pt, med 823 i interventionsgruppe (seksualbevarende) og 275 i kontrolgruppen (standard). Heraf var kun et studie et randomiseret klinisk studie. Hovedparten af patienterne havde præoperativt bevaret seksualfunktion, og havde lokaliseret blærecancer uden tumor i blærehals/urethra. Der blev anvendt forskellige typer af seksualbevarende teknik; prostatabevarende, kapselbevarende, vesikelbevarende og nervebevarende cystektomi. Prostatacancer var udelukket vha TRUS i alle tilfælde undtagen de nervebevarende teknikker. Der var ikke forskel på recidivfrekvensen eller overlevelse i de to grupper mens bevaret potens sås hos 30-80% af patienter uanset typen af seksualbevarende operation. Studierne er dog meget varieret udført og nogen sikker konklusion kan ikke udledes. Et systematisk review i 2017 af Vesikimæe et al. undersøger outcomes fra seksualbevarende operation hos kvinder (26) [3a-]. Heri indgår 7 ikke randomiserede studier med i alt 874 patienter, der blev cystektomeret med eller uden bevarelse af forreste vaginal væg. Seksualfunktionen blev rapporteret genoptaget 6 måneder efter operationen hos 86 % af 194 patienter, hvor forreste vaginal væg var bevaret. Et amerikansk studie fandt i en retrospektiv single-center kohorte af 288 cystektomerede kvinder, at

der ikke var forskel på RFS, CSS eller OS for de 188 som fik udført operation med et omfang af bevarelse af genitalia interna, sammenlignet med cystektomi med fjernelse af genitalia interna samt forreste vaginalvæg (27) [3b]. Det er vist i flere retrospektive studier at involvering af genitalia interna ved undersøgelse af præparater fra cystektomi hos kvinder er sjældent(28).

Valg af urinafledning:

Der foreligger ingen randomiserede studier af livskvaliteten efter de forskellige typer af urinafledning, men flere studier inklusive et review fra 2015 viser, at livskvalitet i form af psykologiske, sociale, fysiske og funktionelle aspekter, er gode uanset valg af urinafledning (29, 30) [4]. Ingen af studierne var randomiserede, og kun 4 studier var prospektive. 16 studier rapporterede ingen forskel i livskvalitet mellem de forskellige typer af urinafledning. 4 studier viste en let bedret livskvalitet hos patienterne med neoblære end hos patienter med ileal konduite – to af disse studier var lavet på yngre patienter i bedre almen tilstand. Et andet studie i reviewet rapporterede derimod bedre livskvalitet hos patienter med ileal konduite. Der findes ingen metoder til beslutningsstøtte som er vist at optimere funktionelle outcomes eller mindske decision regret. Det er almindeligt accepteret, men baseret på lavt evidensniveau, at patienter med nyreinsufficiens ikke bør tilbydes kontinent urinafledning, på grund af risiko for forværring af nyreinsufficiens samt ikke-kompenseret metabolisk acidose (31).

Medicinsk tromboseprofylakse:

Der findes ingen randomiserede studier, som sammenligner forekomsten af venøs tromboemboli (VTE) med vs. uden medicinsk profylakse, ingen som sammenligner anvendelse af lavmolekylær heparin (LMWH) med direkte orale antikoagulerende midler (DOAK) til profylakse, og heller ingen RTC som kan klarlægge optimal varighed af profylaksen. Et retrospektivt single-center studie med i alt 319 cystektomerede patienter både før og efter implementering af tromboseprofylakse med LMWH viste et signifikant fald fra 6 % incidens af VTE til 1 % efter implementering, som dog foregik som led i implementering af flere ERAS elementer (32) [2b]. Et single-center retrospektivt studie inkluderende i alt 374 patienter før og efter skift fra LMWH til DOAK (apixaban 2,5 mg x 2) viste ingen forskel i forekomst af VTE eller major bleeding (33) [2b]. Evidensen for tillæg af mekanisk tromboseprofylakse er svag.

Patientværdier og – præferencer

Morbiditet efter cystektomi med urinafledning er betydelig. Patienterne bør informeres om dette, men også at cystektomi medfører de bedste overlevelseschancer sammenlignet med blærebevarende kurativt intenderet behandling. Den helbredsrelaterede livskvalitet efter cystektomi har vist sig ganske god uanset urinafledning (34).

En række forhold kan influere valgmuligheder for urinafledning: Patientens alder, comorbiditet (specielt nyrefunktion), tumorlokalisering i blæren (især blærehalsområdet), om patienten kan og vil foretage RIK, samt præoperativ kontinens. Det samme gør sig gældende for nervebevarende operation/bevarelse af hele vagina og genitalia interna. Ud fra de muligheder, der kan tilbydes, skal patientens eget valg være afgørende.

Der er ingen validerede værktøjer til beslutningsstøtte ved tilbud om cystektomi og urinafledning.

Det vurderes ud fra erfaring med øvrig medicin, at compliance og patienttilfredshed med peroral behandling er bedre end subkutan, hvorfor der anbefales at vælge DOAK behandling fremfor LMWH, når pt er uden forhøjet blødningsrisiko efter cystektomien.

Rationale

Radikal cystektomi

Radikal cystektomi med lymfeknudeexairese anses som den mest effektive behandling af muskelinvasiv blærekræft og er således fortsat førstevalg til patienter som accepterer og vurderes at kunne tåle indgrebet. Se dog også afsnittet om kurativt intenderet strålebehandling. Påvises CIS eller carcinom i urethra foretages ud fra et radikalitetsprincip total urethrectomi i samme seance. Patienter med småcellede, neuroendokrin blærecancer skal dog tilbydes kemobehandling inden eventuel cystektomi (se ovenfor under "neoadjuverende behandling", "småcellede karcinomer").

Alternativer til radikal cystektomi er i prioriteret rækkefølge: TMT (trimodal terapi med maksimal TUR-B, kemobehandling/radiosensitizer samt ekstern strålebehandling), kurativt intenderet strålebehandling eller TUR-B alene. Til patienter hvor kurativ behandling ikke kan tilbydes grundet almentilstand, kan pallierende behandling tilbydes, oftest som pallierende strålebehandling. Salvage cystektomi være indiceret ved resttumor/recidiv efter kemo og/eller strålebehandling. Palliativ cystektomi kan i sjældne tilfælde tilbydes.

Lymfeknudeexairese:

I forbindelse med cystektomi foretages exairese af de lokale lymfeknuder ud fra flg afgrænsninger:

- Kranielt: Aortabifurkaturen,
- Lateralt: n. genitofemoralis,
- Anteriort: Symfyse og ligg. Inguinales,
- Inferiort: Bækkenbunden
- Og posterior inkluderende de præsakrale lymfeknuder

Exairesen foretages med henblik på dels en diagnostisk stadieinddeling og dels terapeutisk ved patienter med få tumorpositive lymfeknuder (35, 36) Omfanget af exairesen har været debatteret men på baggrund af ovenfor gennemgået litteratur fastholdes indtil videre anbefaling om extended lymfeknude exairese.

Robotassisteret radikal cystektomi (RARC):

På baggrund af det refererede store RCT, som tyder på lidt bedre recovery efter RARC en åben cystektomi, men ingen forskel i onkologiske outcomes eller QoL på lang sigt, anbefales at radikal cystektomi fortsat kan udføres som åbent indgreb eller robot assisteret. Operation i stejlt Trendelenburgs leje kan dog ud fra case reports og retrospektive studier være kontraindiceret hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk eller ubehandlet glaukom og RARC kan derfor ikke anbefales hos disse patienter.

Urachus tumorer og tumorer i blæredivertikel:

Urachus tumorer kan, hvis den øvrige blæreslimhinde er uden tumor eller dysplasi, behandles med lokal resektion af urachus og den tumorbærende del af blæren som alternativ til regelret radikal cystektomi, uden at dette synes at forringe overlevelsen (23). Størrelsen af tumorbyrden og den efterladte blærekapacitet har naturligvis betydning for valg af behandling. Tumorbærende blæredivertikler kan, hvis den øvrige blæreslimhinde er uden tumor eller dysplasi, overvejes partiel cystektomi som alternativ til regelret radikal cystektomi. Blæredivertikler indeholder i de fleste tilfælde ikke muskulatur, dvs. invasive tumorer lettere

gennemvokser divertikelvæggen, og ender således ofte med stadium pT3 efter radikal eller partiel cystektomi. I et retrospektive studie findes ingen forskel på 5-års overlevelsen partiel vs. radikal cystektomi, men studiet er for lille til at drage valide konklusioner, hvorfor indikationen for partiel cystektomi hos patienter med divertikeltumorer må overvejes nøje (24).

Nervebesparende og vaginalbesparende cystektomi:

Der foreligger ikke god evidens for at foretage seksualbevarende cystektomi hos hverken mænd eller kvinder, hvad angår sikkerhed for radikalitet eller funktionelle outcomes. Ingen af de beskrevne seksualbevarende teknikker ved cystektomi hos mænd har vist sig overlegen, og derfor kan ikke anbefales nogen bestemt teknik. Den bedst undersøgte teknik er nervebesparende cystoprostatektomi, hvorfor dette kan tilbydes mænd med ønske om at bevare rejsningsfunktionen hvis tumor er begrænset til blæren og der ikke er mistanke om klinisk betydende prostatacancer. Bevarelse af hele vagina og/eller genitalia interna hos kvinder må i hvert enkelt tilfælde overvejes i forhold til sikkerhed for radikalitet.

Urinafledninger:

Muligheder for urinafledning influeres af patientens alder, co-morbiditet (specielt nyrefunktion), tumorlokalisering i blæren (især blærehalsområdet), om patienten kan og vil foretage RIK (ren intermitterende selv-kateterisation), tidligere tarmkirurgi, inflammatorisk tarmsygdom, tidligere strålebehandling mod nedre abdomen, evt. urethrastraktur samt kontinensforhold. Der foreligger ingen randomiserede studier som kan kvalificere anbefalinger til patienter, som kan tilbydes flere forskellige typer urinafledninger. Nedsat nyrefunktion anses for at udgøre en risiko for komplikationer ved kontinente afledninger, og en pragmatisk tilgang kan være at anse se-creatinin > 150 mikromol/L som kontra-indicerende for neoblære og pouch anlæggelse.

Ileal konduite er den mest anvendte afledning, hvis største ulempe er af kosmetisk karakter. En væsentlig komplikation til urostomi er parastomalt hernie, som optræder hos 15-20 % (37).

Orthotop ileal neoblære tømmes med bugpressen eller RIK. De fleste patienter opnår kontinens i vågen tilstand, men kun omkring 50 % opnår kontinens under søvn. Kontinent kutan pouch tildannes typisk af colon, med tømningsskanal af terminale ileum. De væsentligste senkomplikationer er infektioner, stendannelse og dysfunktionelle tømmekanaler. Ureterokutaneostomi anvendes primært til ældre og skrøbelige patienter med kun en nyre, på grund af erfaringsmæssig vanskeligere bandagering og risiko for striktur på hudniveau.

Medicinsk tromboseprofylakse:

Anbefaling om ca. 1 måneds tromboseprofylakse efter radikal cystektomi følges allerede i hele landet, og ud fra foreliggende evidens vurderes det sikkert for de fleste patienter at medgive DOAK i stedet for LMWH ved udskrivelse.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Opfølgning efter cystektomi med urinafledning

13. **Højrisiko patienter (pT3, N0 el. pTx, N1-3) som ikke har fået adjuverende immunterapi samt patienter med småcellet karcinom undersøges med CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 8, 12, 18 og 24 mdr (D)**
14. **Øvrige patienter bør følges med CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 12, og 24 mdr. (D)**
15. **Patienter med CIS i den fjernede blære, ureter eller urethra, eller multifokal NMIBC, bør følges med CT-scanning med udskillelses-fase eller tilsvarende efter 2, 3 og 5 år i tillæg til den normale kontrol (se anbefaling 14) (D)**
16. **Årlig blodprøveopfølgning med standard bicarbonat og cobalamin (B12) hos cystektomerede patienter anbefales i 2 år. Se-creatinin anbefales målt årligt i 5 år (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Flere større retrospektive studier (op til 1599 patienter) viser signifikant, men marginal bedre overlevelse hos asymptomatiske patienter med recidiv fundet ved planlagte rutinemæssige kontrol CT scanninger (38-40) [3b]. Et andet studie med tæt klinisk og billeddiagnostisk opfølgning hos 1,270 patienter fandt ingen bedring i overlevelse af tidlig detektion af asymptomatisk recidiv (41) [3b].

I et retrospektivt studie fra USA med 2,010 patienter konkluderes at billeddiagnostik udgør den største udgift under ikke-standardiseret opfølgning, uden at der kan påvises gavnlige effekt på overlevelse (42) [3b].

Der er i litteraturen ikke fundet studier som kan vise, hvad det optimale interval for CT scanninger, eller hvor længe patienterne skal følges op med scanninger, Der er heller ikke fundet studier af god kvalitet, som kan vise hvor ofte eller hvor længe patienter skal kontrolleres klinisk eller med blodprøver efter urinafledning.

Patientværdier og – præferencer

Det er ikke systematisk undersøgt, om der hos cystektomerede patienter er præference for den nuværende anbefalede standard onkologiske og funktionelle follow-up eller "patient-triggered" care med åben tilgang til opfølgning baseret på patienters symptomer og behov.

Rationale

Onkologisk opfølgning har til formål at påvise recidiv, for om muligt at instituere en behandling. Til dette formål anvendes typisk CT af thorax og abdomen. Der er imidlertid ikke sikker evidens for at hyppige CT scanninger på asymptomatiske patienter forbedrer overlevelsen. En tæt klinisk opfølgning med blod og urin prøver samt symptomatisk gennemgang synes ligeledes at have en positiv indvirkning på overlevelsen. Der findes ingen prospektive undersøgelser som systematisk registrerer symptomer hos patienter med eller uden recidiv, eller

som kan påvise at tidlig detektion af recidiv bedrer overlevelse eller livskvalitet. Da dette område er uafklaret anbefales fortsat CT scanninger i opfølgningen.

Der er markant mindre risiko for recidiv ved lokaliseret tumor (\leq pT2N0) end ved lokal avanceret tumor (\geq pT3a og/eller N+) (40, 43). Hyppigheden af billeddiagnostik i opfølgningen bør derfor tilpasses efter dette. De fleste recidiver optræder indenfor de første 2 år efter radikal behandling, hvorfor den billeddiagnostiske opfølgning bør centreres om denne periode.

Der anbefales CT af thorax og abdomen efter 4-6 mdr, efter 12 mdr og efter 24 mdr ved lokal avanceret tumor. Ved lokal avanceret tumor anbefales undersøgelsen gennemført efter 4-6 mdr, 12 mdr, 18 mdr, 24 mdr samt efter 36 mdr. Hyppigheden kan altid individualiseres.

Ved udbredt CIS i blæren eller svær dysplasi i ureteres bør CT scanningen suppleres med afløbsfase (CT-urografi), og undersøgelserne kan ud fra individuel vurdering fattsættes.

Metabolisk og renal kontrol anbefales livslangt i form af blodprøver med måling af hæmoglobin, se-creatinin, standard bicarbonat og cobalamin (B12) (44).

Idet over 90% af betydende ureteranastomose-stenoser udvikles inden for 2 år efter cystektomi, er billeddiagnostisk kontrol af afløbet kun indiceret i denne periode. Dette kan omfatte renografi eller CT-scanning i forbindelse med onkologisk kontrol.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Kurativt intenderet strålebehandling

17. **Strålebehandling kan tilbydes til patienter med T2- T4a, N0-N1, M0 tumorer i PS 0-2 (C)**
18. **Til patienter i god almentilstand (PS 0-1 og uden betydelig kardiell komorbiditet) skal konkomitant kemoterapi overvejes (A)**
19. **Der bør gives 64 Gy til blæren, fordelt på 32 behandlinger med 5 fraktioner om ugen eller 55 Gy til blæren, fordelt på 20 behandlinger med 5 fraktioner om ugen, evt i kombination med 50 Gy til bækkenlymfeknuderne (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Kurativt intenderet strålebehandling:

I 2000 er publiceret resultaterne fra et randomiseret studie, der undersøger langtidsoverlevelsen efter kurativt intenderet strålebehandling. Studiet inkluderede 159 patienter med muskelinvasivt urotelialt karcinom i blæren, behandlet med kurativt intenderet strålebehandling i perioden 1984 til 1988 på 10 forskellige centre i UK. Der

er behandlet med 65 Gy, fordelt på 30 fraktioner over 6 uger. Medianalderen er 65 år (range 41-75). Minimum follow-up er 9 år, mediant 11 år. 24% af patienterne fik foretaget salvage cystektomi. Den mediane overlevelse er 24 måneder. 30% af patienterne er i live efter 5 år(45).

Bivirkninger ved kurativ strålebehandling afhænger af størrelsen af strålefeltet og patientens almentilstand. Behandlingsteknikken optimeres løbende med det overordnede formål at give den mest effektive behandling med færrest mulige bivirkninger. Alle centre i Danmark benytter som standard intensitets modulerende radioterapi (IMRT) eller lignende teknikker. I 2007 blev publiceret en retrospektiv opgørelse af patienter behandlet med strålebehandling på to centre i Danmark i perioden 2007-2010, hvoraf 50 patienter blev behandlet med IMRT(46). Medianalderen i studiet er 76 år, den ældste 83 år. I opgørelsen ser man akutte grad ≥ 2 bivirkninger fra gastrointestinkanalen i form af diarré (30%), smerter (10%), kvalme (6%) og proctitis (2%). Akutte grad ≥ 2 bivirkninger fra urinvejene ses i form af hyppig vandladning (66%), blærekræmper/-smerter (18%) og infektion (16%). Bivirkningerne opstår 1-2 uger inde i strålebehandlingen og aftager 2-4 uger efter strålebehandlingen.

Strålebehandling og konkomitant kemoterapi:

Effekten af strålebehandling alene vs strålebehandling og samtidig kemoterapi er undersøgt i et randomiseret fase 3 studie (BC2001) på 360 patienter og publiceret i 2012 (47) [1b/4]. Strålebehandling mod blæren blev givet i form af 64 Gy, fordelt på 32 behandlinger med 5 behandlinger om ugen eller 55 Gy, fordelt på 20 behandlinger med 5 behandlinger om ugen. Studiet dokumenterer 5-års overlevelseshastighed efter strålebehandling alene på 35% og efter strålebehandling og samtidig 5-FU og mitomycin C på 48% ($p=0.16$). Der findes en signifikant reduktion af lokalrecidiv ved samtidig kemoterapi (HR 0.68, $P=0,03$). Studiet konkluderer at synkron kemoterapi med 5-FU og mitomycin C kombineret med strålebehandling på 64 Gy eller 55 Gy forbedrer chancen for lokal kontrol ved lokaliseret blærecancer. Ved samtidig kemoterapi er registreret flere akutte gastrointestinale bivirkninger, men ikke flere senbivirkninger. Studiet er det største rapporterede randomiserede studie med denne behandling. Svagheden er at selektion af patienter kan være anderledes end i DK.

Trimodal terapi:

Der foreligger ingen RCT studier, der sammenligner TMT og radikal cystektomi. I flere database-opgørelser har selekterede patientkohorter stort set samme overlevelse efter TMT som efter radikal cystektomi (48-50). I en prospektiv indsamlet dataopgørelse publiceret i 2019 (49)[4] følges i alt 90 patienter, diagnosticeret med muskelinvasiv blærekræft fra 1990 – 2016, behandlet i tre forskellige TMT protokoller som alle kombinerer maksimal transurethral resektion af blæretumor, strålebehandling og konkomitant cisplatin-baseret kemoterapi. Raten for blærebevarelse var 79%, overall survival 43,2%, cancerspecifik overlevelse 76,3% og metastasefri overlevelse 79,2%. Der blev ikke observeret signifikant forskel mellem de tre forskellige TMT protokoller. Forfatterne konkluderer at 10-års-resultaterne tyder på, at blærebesparende behandling er en succesfuld tilgang til muskelinvasiv blærekræft hos udvalgte patienter. Dog er der kun et begrænset antal patienter i studiet og der er risiko for rekrutterings bias. Lang rekrutteringstid og den heterogene kohorte med brug af 3 forskellige behandlingsprotokoller tilføjer nogle usikkerheder ift analyse.

Patientværdier og – præferencer

Patienter, som ikke er egnet til operation, tilbydes strålebehandling. Da alternativet er lindrende behandling, foretrækker patienterne ofte at tage i mod behandling. Patienterne skal inddrages i beslutningen og informeres om bivirkninger og senskader.

Rationale

Kurativt intenderet strålebehandling:

På baggrund af litteraturgennemgang konkluderes, at strålebehandling kan anvendes til patienter med T2 til T4a-tumorer med enten ukendt N-status (Nx) eller med N0-N1, og uden tegn på fjernmetastaser (M0). Kurativt intenderet strålebehandling er **ikke** førstevalg til patienter der kan tilbydes cystektomi. Patienterne skal have en acceptabel almentilstand (performance status 0-2). Aldersmæssigt er der ingen specifik øvre grænse for strålebehandling. Adenokarcinomer eller planocellulære karcinomer kan også tilbydes strålebehandling, hvis cystektomi ikke er mulig.(47)

Ved kurativ strålebehandling til patienter i god almentilstand (performancestatus 0-1, under 75 år i biologisk alder) kan synkron kemoterapi med mitomycin og 5-floururacil overvejes. Kombinationen har vist at øge den lokoregionale kontrol signifikant (47). Dog øges den akutte gastrointestinale toksicitet.

Bivirkninger ved kurativ strålebehandling vil være afhængige af størrelsen af feltet og patientens almentilstand. Akutte bivirkninger fra gastrointestinkanalen ses hos op til 75% i form af kvalme, diarre, mavesmerter og inkontinens for fæces. Bivirkningerne opstår 1-2 uger inde i strålebehandlingen og aftager 2-4 uger efter strålebehandlingen. (50)

Bivirkninger fra urinvejene ses hos op til 50% med dysuri (13%), utethrastraktur, pollakisuri, smerter og blærekrampe. Huden i det strålebehandlede område kan blive rød, hævet og væskende og med tiden endda fibrøs. Træthed er almindeligt forekommende under strålebehandling (52-54).

En del patienter får kroniske bivirkninger fra tarmen med hyppig afføring (50 %), tynd afføring (32 %), og afføringsinkontinens (19 %) (53).

Der er desuden 40-50% risiko for at udvikle erektil dysfunktion efter strålebehandling og hos ca. 5% af patienterne udvikles alvorlige senkomplikationer som skrumpeblære, ileus og fistler (53, 54).

Der er aldrig gennemført randomiseret fase III undersøgelse, som direkte sammenligner primær kurativt intenderet strålebehandling med cystektomi. Retrospektive sammenligninger af historiske data vil være påvirkede af selektionsbias, idet strålebehandlede kohorter ofte vil indeholde patienter som på grund af comorbide tilstande vil være fundet uegnede til cystektomi. Der foreligger enkelte, randomiserede studier som sammenligner præoperativ strålebehandling og cystektomi med radikal strålebehandling. En metaanalyse af disse har vist en overlevelsesgevinst ved cystektomi (5 års overlevelse 36 vs 20%) (51). Det er således den almindelige opfattelse ud fra de foreliggende data, at sandsynligheden for lokalkontrol og langtidsoverlevelse er lavere ved strålebehandling end ved radikal kirurgi, hvorfor cystektomi bør vælges hvor det tåles.

Trimodal terapi:

Trimodal terapi (TMT) består af kirurgi (TUR-B), radiosensitiser (kemoterapi eller hypoksimodulatorer) samtidig med strålebehandling. Behandlingen anses som kurativ ved lokaliseret blæretumor. Trimodalterapi kan kombineres med neoadjuverende kemoterapi, som dog kan reducere gennemførligheden af konkurrent kemoradioterapi (CRT).

Alle onkologiske centre i DK tilbyder CRT med Mitomycin C (MMC) og 5-floururacil (5FU). Der gives 1 infusion MMC første mandag under strålebehandling samt kontinuerlig 5FU infusion over 5 dage i samme uge og 3 uger senere.

Fordelen ved TMT er bevarelse af blæren (blærebevarelse hos ca 80%(49)). Patienterne må dog selekteres, idet det er et krav at der kan udføres radikal TUR-B og at den øvrige blæreslimhinde er uden forandringer. Samtidig bør der informeres om, at der er begrænset evidens for om TMT er ligeså effektiv som radikal cystektomi.

Bemærkninger og overvejelser

Den kurativt intenderede strålebehandling gives almindeligvis med 3D teknik. Der gives typisk i alt 32 behandlinger med 5 behandlinger om ugen dvs. en samlet behandlingstid på godt 6 uger. Strålebehandlingen doseres typisk med 64 Gy (2 Gy per behandling) til blæren med margin samt eventuelle involverede lymfeknuder. Medbestråling af bækkenets ikke klinisk involverede lymfeknuder (til promontoriet) kan overvejes og gives da 50 Gy (1.65 Gy per behandling).

Det er forventningen, at nye teknologiske muligheder for billedvejledt strålebehandling og computerassisteret behandlingsplanlægning, som er taget i brug inden for de seneste år, vil nedbringe bivirkningerne som følge af stråling. Umiddelbart er der dog intet der tyder på, at dette vil ændre anbefalingerne for kurativt intenderet behandling af lokaliseret blærekræft.

Opfølgning efter kurativt intenderet strålebehandling

- 20. Opfølgning efter radikal strålebehandling inkluderer cystoskopi med biopsi efter 3 mdr. og herefter cystoskopi hver 4. md. i 2 år og herefter årligt indtil 5 års recidivfrihed. Herudover CT-scanning af thorax og abdomen efter 4, 12 og 24 mdr. Ved patienter med N1 sygdom desuden scanning efter 18 mdr. (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Zlotta et al publicerede i 2023 en retrospektiv, multicenter opgørelse med patientdata fra 440 patienter behandlet med radikal cystektomi og 282 patienter behandlet med TMT for muskelinvasiv uroteliale karcinom i blæren, T2-T4N0M0. Alle patienter er vurderet egnet til såvel radikal cystektomi som TMT. De to patientkohorter er matchet på alder, køn, T-stadie, om de har hydronefrose og om der er givet neo-/adjuverende behandling. Analyserne viser ingen forskel i 5 års metastase fri overlevelse, cancer-specifik overlevelse og disease-free overlevelse mellem patienter behandlet med radikal cystektomi og TMT. Blandt patienterne behandlet med TMT fik 13% foretaget salvage cystektomi, der var ingen forskel i overlevelsen mellem de patienter der fik foretaget primær radikal cystektomi og de patienter der fik foretaget salvage cystektomi. Forfatterne konkluderer, at radikal cystektomi og TMT er ligeværdige behandlinger til udvalgte patienter. En forudsætning herfor er imidlertid, at patienter med restsygdom/lokalrediv i blæren uden disseminering tilbydes salvage cystektomi(50).

Patientværdier og – præferencer

Patienten har behov for (og krav på) at vide, hvem (patientansvarlig læge, praktiserende læge, lindrende behandlingsenhed) der har ansvar for undersøgelser og behandling på ethvert tidspunkt i forløbet.

Rationale

Efter kurativ strålebehandling bør patienter i god almentilstand kontrolleres endoskopisk og billeddiagnostisk. Formålet med kontrol er at opdage inkomplet behandlingsrespons (restsygdom), lokalt blærerecidiv eller fjernmetastasering. Ved udelukkende lokalt blærerecidiv uden påviselig spredning kan selekterede patienter tilbydes radikal behandling i form af salvage cystektomi. Af denne grund anbefales, at cystektomieguede patienter kontrolleres på højt specialiseret afdeling (cystektomerende center). Blærekontrol foretages med cystoskopi og biopsi. Første kontrol foretages ca. 3 måneder efter endt strålebehandling i generel anæstesi mhp at dokumentere respons på behandlingen. Hvorvidt tilbageværende tumorvæv er vitalt kan sjældent bedømmes sikkert før denne kontrol. Den onkologiske opfølgning sigter desuden mod at detektere lokoregionalt- eller fjernrecidiv tidligt mhp. bedst mulig effekt af systemisk onkologisk behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Ved patienter med betydende komorbiditet der umuliggør salvage cystektomi eller systemisk onkologisk behandling må hyppighed og arten af kontroller tilpasses. Der skal kun udføres rutine kontroller, hvis det vurderes at have en behandlingsmæssig konsekvens for patienten.

Hvis kurativt intenderet behandling ikke er mulig

- 21. Strålebehandling mod urinblæren, 36 Gy, fordelt på 6 behandlinger med 1 fraktion om ugen kan overvejes. Forudsætter T2-T4a, N0, M0 og forventet restlevetid på > 6 mdr. Bør følges op med cystoskopi med biopsi af evt. synlig resttumor efter 3 mdr, men ikke rutinemæssig yderligere cystoskopi eller scanning (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Effekten af hypofraktioneret strålebehandling mod blæren ved ikke-kurative patienter er undersøgt i få studier (55-58). Et engelsk fase 2 single-arm studie har undersøgt hypofraktioneret, adaptiv strålebehandling mod urinblæren alene i form af 6 Gy x 1 ugentlig over 6 uger (i alt 36 Gy) til patienter med nydiagnosticeret muskelinvasiv blærekræft uden metastaser, som ikke er egnet til kurativt intenderet behandling. I studiet fandt man god lokalkontrol estimeret til 51% ved 3-måneders opfølgning, og hhv. 93% og 83% var uden progression i blæren efter 1 og 2 år. En del patienter blev dog ikke fulgt op grundet aftagende almentilstand, død af anden årsag eller død af blærekræft. Estimeret 1-års overlevelse var 62%. Bivirkningerne til strålebehandlingen var acceptable, primært grad 2-3 urinvejs- og GI toksicitet (59, 60) [3b] Man har i Danmark besluttet, at behandlingen kan tilbydes til patienten med en forventet restlevetid på > 6 måneder.

I 2010 er lavet et review af litteraturen vedr. de aktuelle problemer med definitionen af ældre, opsummering af resultater af de mest almindelig behandlingsmuligheder for ældre patienter med muscle-invasive blæder cancer (61) [3a]. Der skelnes her mellem den litteratur, der bruger kronologisk alder, og den, der beskæftiger sig med funktionelle vurderinger. De vigtigste pointer og resultater er listet herunder:

- Vurdering af funktionel alder er mere meningsfuld end den kronologiske alder ift. behandlingsvalg, især ved muskelinvasiv blærekræft.
- Resultater i form af livskvalitet, er sandsynligvis lige så vigtige for ældre patienter som overlevelse. Radikal cystektomi giver sandsynligvis den største overlevelsesgevinst hos ældre patienter med muskelinvasiv blærekræft, selvom graden af lymfeknudefjernelse er mindre.
- Komorbiditet er sandsynligvis en bedre prædikator for komplikationer efter radikal cystektomi end alderen alene.
- Strålebehandling med eller uden kemoterapi kan anvendes til ældre patienter med muskelinvasiv blærekræft; dog er litteratur begrænset til vurdering af disse resultater.
- Transurethral resektion alene og delvis cystektomi kan være mulige behandlinger af muskelinvasiv blærekræft i udvalgte ældre patienter, men litteraturen er begrænset i denne population.
- Det er mindre sandsynlig at ældre patienter får tilbudt kemoterapi, og mange er ikke egnede til cisplatinholdige kure.

Patientværdier og – præferencer

Ved patienter med betydende komorbiditet, der umuliggør radikalbehandling, må hyppighed og arten af kontroller tilpasses. Der skal kun udføres rutine kontroller, hvis det vurderes at have en behandlingsmæssig konsekvens for patienten. .

Rationale

Effekten af hypofraktioneret strålebehandling mod blæren ved ikke-kurative patienter er undersøgt i få studier (55-58). Et engelsk fase 2 single-arm studie har undersøgt hypofraktioneret, adaptiv strålebehandling mod urinblæren alene i form af 6 Gy x 1 ugentlig over 6 uger (i alt 36 Gy) til patienter med nydiagnosticeret muskelinvasiv blærekræft uden metastaser, som ikke er egnet til kurativt intenderet behandling. Studiet viste langvarig lokalkontrol hos en stor del af patienterne og at bivirkningerne til behandlingen var acceptable (59, 60). Baseret på dette studie kan patienter i PS 0-2, med muskelinvasiv blærekræft uden metastaser (T2-T4a, N0, M0), der grundet svækket almentilstand, komorbiditet eller personlig præference ikke kan tilbydes kurativt intenderet behandling, tilbydes strålebehandling mod urinblæren (36 Gy/6 fraktioner/1 fraktion ugentlig) med formålet ikke-kurativ længerevarende lokalkontrol. Patienten skal have en forventet restlevetid på > 6 måneder.

Lokal behandling med TUR-B anbefales kun til patienter, der pga. co-morbiditet skønnes uegnet til mere radikal, kurativ intenderet behandling. Regelmæssig ”palliativ TUR-B” ved denne patientkategori kan ikke anbefales, men kan foretages ved behov f.eks. ved blødning (62). TUR-B kan aldrig blive en kurativ behandling ved muskelinvasiv blærecancer og grundet risikoen for progression, metastasering og død, bør kurativ behandling prioriteres hvor det er muligt.

Bemærkninger og overvejelser

Ældre patienter bør vurderes på baggrund af komorbiditet og funktionel status frem for kronologisk alder i forhold til radikal behandling (61).

4. Referencer

1. DaBlaCaData. https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablacadata_aarsrapport_2017_v2_endelig.pdf 2017 [
2. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. 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*. 2011;29(16):2171-7.
3. 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(2):202-5; discussion 5-6.
4. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The oncologist*. 2016;21(6):708-15.
5. Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, Mehrazin R, Diefenbach M, Mohamed N, et al. Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(22):2627-35.
6. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(18):2013-22.
7. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*. 2021;79(2):214-21.
8. Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, Lander R, Löppenberg B, Chun FK, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*. 2017;123(22):4346-55.
9. Chakiryan NH, Jiang DD, Gillis KA, Green E, Hajiran A, Hugar L, et al. Pathological Downstaging and Survival Outcomes Associated with Neoadjuvant Chemotherapy for Variant Histology Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2021;206(4):924-32.
10. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2021;384(22):2102-14.
11. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):76-86.
12. Dash A, Pettus JA, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*. 2008;113(9):2471-7.
13. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Research*. 18(3B):1931-4.
14. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-StC³%hl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2003;42(5-6):567-81.

15. Church DN, Bahl A. Clinical review - small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(8):588-93.
16. Roberts JT, Fossa SD, Richards B, Kaye SB, White EF, Robinson MC, et al. Results of Medical Research Council phase II study of low dose cisplatin and methotrexate in the primary treatment of locally advanced (T3 and T4) transitional cell carcinoma of the bladder. *British Journal of Urology.* 1991;68(2):162-8.
17. Martinez-Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *The Journal of urology.* 1995;153(3 Pt 2):964-73.
18. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rubben H, Albers P, Wolff JM, 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(4):604-11.
19. von Landenberg N, Speed JM, Cole AP, Seisen T, Lipsitz SR, Gild P, et al. Impact of adequate pelvic lymph node dissection on overall survival after radical cystectomy: A stratified analysis by clinical stage and receipt of neoadjuvant chemotherapy. *Urol Oncol.* 2018;36(2):78.e13-78.e19.
20. Cattaneo F, Motterle G, Zattoni F, Morlacco A, Dal Moro F. The Role of Lymph Node Dissection in the Treatment of Bladder Cancer. *Frontiers in surgery.* 2018;5:62.
21. Lerner SP, Tangen C, Svatek RS, Daneshmand S, Pohar KS, Skinner EC, et al. SWOG S1011: A phase III surgical trial to evaluate the benefit of a standard versus an extended lymphadenectomy performed at time of radical cystectomy for muscle invasive urothelial cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(16_suppl):4508-.
22. Catto JWF, Khetrpal P, Ricciardi F, Ambler G, Williams NR, Al-Hammouri T, et al. Effect of Robot-Assisted Radical Cystectomy With Intracorporeal Urinary Diversion vs Open Radical Cystectomy on 90-Day Morbidity and Mortality Among Patients With Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2022;327(21):2092-103.
23. Mylonas KS, P OM, Ziogas IA, El-Kabab L, Nasioudis D. Malignant urachal neoplasms: A population-based study and systematic review of literature. *Urol Oncol.* 2017;35(1):33.e11-33.e19.
24. Voskuilen CS, Seiler R, Rink M, Poyet C, Noon AP, Roghmann F, et al. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes. *European urology focus.* 2018.
25. Hernandez V, Espinos EL, Dunn J, MacLennan S, Lam T, Yuan Y, et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol.* 2017;35(9):539.e17-.e29.
26. Veskimaie E, Neuzillet Y, Rouanne M, MacLennan S, Lam TBL, Yuan Y, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int.* 2017;120(1):12-24.
27. Patel SH, Wang S, Metcalf MR, Gupta N, Gabrielson A, Lee E, et al. Safety and Efficacy of Reproductive Organ-Sparing Radical Cystectomy in Women With Variant Histology and Advanced Stage. *Clin Genitourin Cancer.* 2022;20(1):60-8.
28. Djaladat H, Bruins HM, Miranda G, Cai J, Skinner EC, Daneshmand S. Reproductive Organ Involvement in Female Patients Undergoing Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer. *The Journal of Urology.* 2012;188(6):2134-8.
29. Ali AS, Hayes MC, Birch B, Dudderidge T, Somani BK. Health related quality of life (HRQoL) after cystectomy: comparison between orthotopic neobladder and ileal conduit diversion. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2015;41(3):295-9.

30. Mansson A, Mansson W. When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary diversion. *World journal of urology*. 1999;17(4):211-8.
31. Domínguez García A, Muñoz Rodríguez J, Prats López J, Almirall Daly J, Centeno Álvarez C, de Verdonces Roman L, et al. Metabolic acidosis after ileal urinary diversion and radical cystectomy. Do we know as much as we think we do? A systematic review. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2023;47(4):195-210.
32. Chiang HA, Cheng PJ, Speed JM, Steinberg J, Najjar PA, Steele GS, et al. Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. *European urology focus*. 2020;6(1):74-80.
33. Rich JM, Elkun Y, Geduldig J, Lavalley E, Mehrazin R, Attalla K, et al. Outcomes from a prospectively implemented protocol using apixaban after robot-assisted radical cystectomy. *BJU International*. 2023;132(4):390-6.
34. Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, Jokisch F, Ziegelmüller B, Casuscelli J, et al. Midterm Health-related Quality of Life After Radical Cystectomy: A Propensity Score-matched Analysis. *European urology focus*. 2019.
35. Leissner J, Hohenfellner R, Thoroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU international*. 2000;85(7):817-23.
36. Jensen JB. Lymph node dissection in bladder cancer. Impact on staging and prognosis. *Danish medical journal*. 2012;59(12):B4559.
37. Narang SK, Alam NN, Campaign NJ, Pathak S, McGrath JS, Daniels IR, et al. Parastomal hernia following cystectomy and ileal conduit urinary diversion: a systematic review. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery*. 2017;21(2):163-75.
38. Boorjian SA, Tollefson MK, Chevillet JC, Costello BA, Thapa P, Frank I. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. *J Urol*. 2011;186(5):1796-802.
39. Kusaka A, Hatakeyama S, Hosogoe S, Hamano I, Iwamura H, Fujita N, et al. Detecting asymptomatic recurrence after radical cystectomy contributes to better prognosis in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2017;34(5):90.
40. Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, Nguyen DP, Meissner C, Studer UE. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol*. 2010;58(4):486-94.
41. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC, Jr., Gust K, Hautmann RE. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J Urol*. 2009;181(4):1587-93; discussion 93.
42. Strobe SA, Chang SH, Chen L, Sandhu G, Piccirillo JF, Schootman M. Survival impact of followup care after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*. 2013;190(5):1698-703.
43. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(3):666-75.
44. Bakke A, Jensen KM, Jonsson O, Jónsson E, Månsson W, Paananen I, et al. The rationale behind recommendations for follow-up after urinary diversion: An evidence-based approach. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2007;41(4):261-9.
45. Cooke PW, Dunn JA, Latief T, Bathers S, James ND, Wallace DM. Long-term risk of salvage cystectomy after radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2000;38(3):279-86.
46. Søndergaard J, Holmberg M, Jakobsen AR, Agerbæk M, Muren LP, Høyer M. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol*. 2014;53(10):1321-8.

47. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *NEnglJMed*. 2012;366(16):1477-88.
48. Zhong J, Switchenko J, Jegadeesh NK, Cassidy RJ, Gillespie TW, Master V, et al. Comparison of Outcomes in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Treated With Radical Cystectomy Versus Bladder Preservation. *American journal of clinical oncology*. 2019;42(1):36-41.
49. Buchser D, Zapatero A, Rogado J, Talaya M, Martin de Vidales C, Arellano R, et al. Long-term Outcomes and Patterns of Failure Following Trimodality Treatment With Bladder Preservation for Invasive Bladder Cancer. *Urology*. 2019;124:183-90.
50. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, Lajkosz K, Kuk C, Miranda G, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *The Lancet Oncology*. 2023;24(6):669-81.
51. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2002(1):CD002079-CD.
52. Sengelov L, Klintorp S, Havsteen H, Kamby C, Hansen SL, von der Maase H. Treatment outcome following radiotherapy in elderly patients with bladder cancer. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1997;44(1):53-8.
53. Fokdal L, Hoyer M, Meldgaard P, von der Maase H. Long-term bladder, colorectal, and sexual functions after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;72(2):139-45.
54. Henningsohn L, Wijkstrom H, Dickman PW, Bergmark K, Steineck G. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2002;62(2):215-25.
55. Rostom AY, Tahir S, Gershuny AR, Kandil A, Folkes A, White WF. Once weekly irradiation for carcinoma of the bladder. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;35(2):289-92.
56. Scholten AN, Leer JW, Collins CD, Wondergem J, Hermans J, Timothy A. Hypofractionated radiotherapy for invasive bladder cancer. *Radiother Oncol*. 1997;43(2):163-9.
57. McLaren DB, Morrey D, Mason MD. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother Oncol*. 1997;43(2):171-4.
58. Jose CC, Price A, Norman A, Jay G, Huddart R, Dearnaley DP, et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1999;11(5):330-3.
59. Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S, McNair H, Warren-Oseni K, Jones K, et al. Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuited for Radical Treatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;98(1):115-22.
60. Erratum to: Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S, et al. Clinical outcomes of image guided adaptive hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer in patients unsuited for radical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:115-122. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018;100(2):532-3.
61. Weizer AZ, Palella GV, Montgomery JS. Managing muscle-invasive bladder cancer in the elderly. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(6):903-15.
62. Basso U, Bassi P, Sava T, Monfardini S. Management of muscle-invasive bladder cancer in the elderly. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2004;4(6):1017-35.

5. Metode

Litteratursøgning

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

Udarbejdelsen af retningslinjerne for behandling og kontrol af muskelinvasiv blærekræft er sket ved konvertering fra gældende retningslinjer på området.

Litteraturen er søgt ved ad hoc søgning over allerede eksisterende referenceliste på gældende retningslinje. Følgende databaser er benyttet i søgningen: PubMed, Cochrane Library, Embase, Scopus og Web of Science.

Der er bl.a søgt på følgende keywords: Bladder cancer; Cystectomy; Diagnosis; European Association of Urology; Guidelines; Prognosis; Urothelial carcinoma; Muscle-invasive; radiotherapy; neoadjuvant chemotherapy.

Og MeSH term: Urinary Bladder Neoplasms/therapy*

Studier på engelsk og dansk er inkluderet. Det er tilstræbt at inkludere studier af højeste evidensniveau, som vigtigste parameter, og efterfølgende hensyntagen til nyeste dato.

Litteraturgennemgang

Evidensniveauet er vurderet ud fra Oxfordskalaen. Anbefalingernes styrke er bestemt af evidensniveauet på den litteratur, som ligger til grund for anbefalingen.

Ansvar for litteratursøgning og litteraturgennemgang til aktuelle retningslinje omhandlende neoadjuverende behandling samt kurativt intenderet strålebehandling påhviler DaBlaCas medlemmer. Bestemmelse af evidensniveau, og anbefalingernes styrke på baggrund heraf, er gjort i samarbejde med reservelæge Linea Blichert-Refsgaard.

Formulering af anbefalinger

De konkrete anbefalinger er fremkommet ved en opdatering af de allerede eksisterende retningslinjer fra DaBlaCa: *Behandling og opfølgning af muskelinvasiv blærekræft af 2022*. Denne opdatering er foretaget af DaBlaCas medlemmer i samarbejde med reservelæge Linea Blichert-Refsgaard.

På DaBlaCa styregruppemødet i oktober 2023 og juni 2024, er det faglige indhold samt den litterære evidens diskuteret, og den endelige ordlyd og formulering af anbefalingerne er fremkommet ved konsensus. Der sker årligt revurdering af anbefalingerne og evt (større) ændringer vil fremgå af ændringsloggen.

Interessentinvolvering

Aktuelle retningslinje er udarbejdet uden sparring med patientpanel eller deltagelse af andre ikke-DMCG'ere.

Høring

DaBlaCa's retningslinjegruppe har deltagere fra alle regioner og specialer, der dermed sikrer, at forskellige interesser og arbejdsgange allerede er hørt i forbindelse med udarbejdelsen af retningslinjerne. Herudover gennemfører DaBlaCa ad hoc høring i brugergruppen af specielt yngre læger på urologiske og onkologiske afdelinger for at sikre, at retningslinjerne er nemt tilgængelige, forståelige samt kendt af brugergruppen. DaBlaCa mener ikke at det giver mening at gennemføre international høring af de danske retningslinjer, da de er udarbejdet på dansk og det ikke formodes at give et input der står mål med et eventuelt omfattende oversætningsarbejde udelukkende til en høringsproces. Herudover er der forhold i det danske sundhedssystem, som adskiller sig fra anden international standard, som ikke nødvendigvis vil være kendt i en høringsproces.

Godkendelse

DaBlaCas styregruppemedlemmer har alle hovedansvar for særskilte retningslinjer. Såfremt der foretages ændringer, tilføjelser eller opdateringer til disse vil det blive gennemgået på styregruppemøde i DaBlaCa hvor alle styregruppens medlemmer tager stilling til det nye materiale og en ny retningslinje fremkommer således ved konsensusbeslutning.

Den endelige godkendelse af retningslinjen påhviler DaBlaCa.

Administrativ godkendelse:

11. oktober 2024

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne i denne konkrete retningslinje udløser betydelig merudgift i forhold til allerede gældende procedure.

Behov for yderligere forskning

Der er ikke identificeret et konkret behov under denne gennemgang. Konstant progressiv udvikling i behandlingen af muskelinvasiv blærekræft er naturligvis et formål.

Forfattere og habilitet

DaBlaCa består af:

Fra Dansk Urologisk Selskab:

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

Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital

Astrid Helene Livbjerg, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Juan Luis Vásquez, overlæge, PhD, Roskilde Sygehus Region Sjælland

Ulla Nordström Joensen, overlæge, PhD, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

Mads Agerbæk, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Line Hammer Dohn, overlæge, PhD, Herlev Hospital

Andreas Carus, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Patologi og Cytologi:

Thomas Hasselager, overlæge, Herlev Hospital

Mie Emilie Kristensen, overlæge, Aarhus universitetshospital

Fra Dansk Radiologisk Selskab:

Claus V. Jensen, overlæge, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Molekylær Medicin:

Lars Dyrskjøt Andersen, professor, PhD, Aarhus Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:

Helle Westergren Hendel, overlæge, Herlev Hospital

Konverteringen og opdatering af retningslinjerne er gjort i samarbejde med:

Linea Blichert-Refsgaard, reservelæge, PhD, Aarhus Universitetshospital

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Nogle af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2023 og 2024. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet. Der henvises til registrering af de enkelte forfattere på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

Forud for DaBlaCas årsmøder i oktober og juni er retningslinjerne kritisk gennemlæst af gruppens medlemmer. Hvor det er fundet relevant, er der foretaget ny litteratursøgning som kan danne grundlag for evt ændring af retningslinjerne. Til årsmødet fremlægges ny viden for gruppens øvrige medlemmer, og ændringer af retningslinjerne, incl. selve ordlyden af anbefalingerne, litteratur- og evidensgennemgang, rationale og øvrig tekst, kan ske ved konsensusbeslutning. Alt tekst rettes efter de, til årsmødet indgået aftaler, og sendes til gennemlæsning hos alle DaBlaCas medlemmer. Endelig version af retningslinjerne offentliggøres herefter. Opdatering af blærecancer retningslinjerne foregår på samme måde hvert år i forbindelse med efterårsmødet i DaBlaCa, og der forventes således ny version af blærecancer retningslinjerne hvert år omkring årsskiftet.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DaBlaCa-Data i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

For yderligere information om monitorering af blæretumorer og blærekræft i Danmark, henvises til DaBlaCa-Datas hjemmeside. <https://www.rkkp-dokumentation.dk/Public/Databases.aspx?db2=1000000637>

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indicatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.