

Nedenstående arbejdsgruppe er nedsat af Dansk Urologisk Selskab med det formål ved en revision af "Blærecancer betænkningen af 1997" at opdatere retningslinier for undersøgelse, behandling og kontrol af patienter med urinblære tumorer.

Fra Dansk Urologisk Selskab:
Peter Thind (formand)
Anders Bødker
Torben Dørfflinger
Gregers Hermann
Klaus Møller-Ernst Jensen
Torben Krarup

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Hans von der Maase
Lisa Sengeløv

Dansk Selskab for Patologi og Cytologi
Niels Marcussen

Dansk Radiologisk Selskab
Finn Rasmussen

Der nydiagnosticeres omkring 1600 tilfælde af blæretumorer om året i Danmark, og heraf påvises 75 % hos mænd (1). Sygdommen optræder hos begge køn hyppigst mellem 50 og 80 år med toppunkt omkring 70 år. På diagnosetidspunktet vil omkring 50 % af alle blæretumorer være invasive, og halvdelen af de invasive tumorer er tillige muskelinvasive (2,3). Invasion i lamina propria er tegn på aggressiv tumor med stor tendens til progression. Disse tumorer bør derfor behandles med særlig opmærksomhed med henblik på tidlig radikal kirurgisk behandling.

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

Patogenese

Den vigtigste ætiologiske faktor ved transitiocellulære blæretumorer er ifølge ældre litteratur cigaret rygning (4,5). Det antages, at rygning er skyld i op imod 50 % af alle tilfælde. Af andre kendte ætiologiske faktorer findes aromatiske aminer, der eksponeres i stål og aluminium industrien, samt i maling-, olie- og tjære- industrien (6).

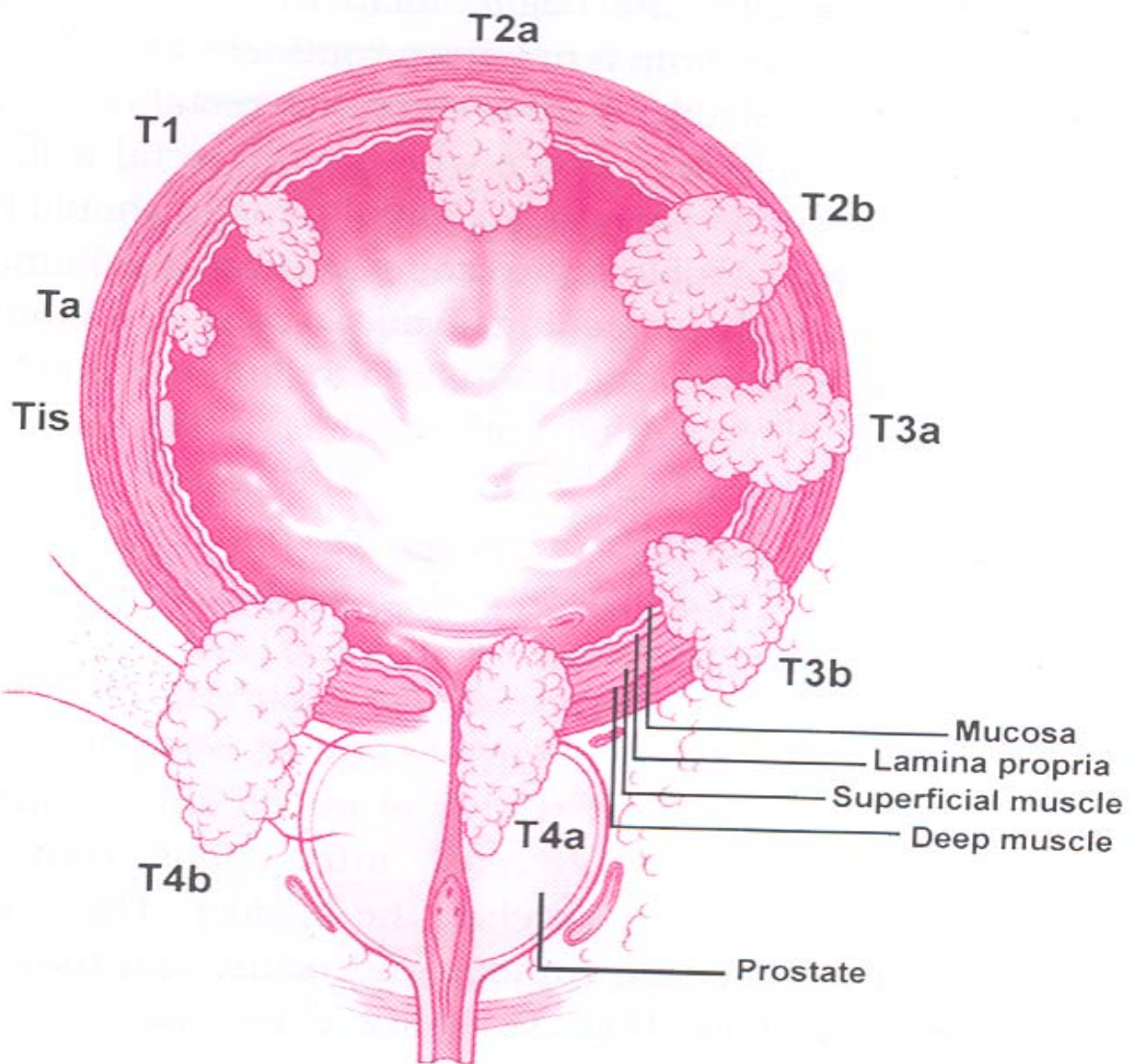
Patogenesen ved planocellulære blæretumorer kan oftest tilskrives irritative tilstande i blæren så som tidligere bilharzia infektion, anvendelse af blærekateter gennem lang tid eller kronisk blæreinfektion (7). Patogenesen ved adenomatøse blæretumorer kendes ikke.

Patologi

Blæretumorer udgående fra overgangsepitelet som transitiocellulære neoplasier udgør i Danmark omkring 95 % af alle tumorer i blæren. De resterende neoplasier udgøres af planocellulære tumorer, adenomatøse tumorer og mesenkymale tumorer.

Tumor udbredning klassificeres i denne betænkning baseret på TNM klassifikationen fra 2002 (AJCC/IUAC) (8). Hovedændringen fra tidligere klassifikationer er, at tumorer med invasion i detrusormuskulaturen betegnes T2 og tumorer med gennemvækst af detrusormuskulaturen betegnes T3. T3a-tumorer har således mikroskopisk gennemvækst og T3b-tumorer har makroskopisk indvækst i det perivesikale fedtvæv. Endvidere skelnes der i den aktuelle TNM klassifikation ikke mellem T1a- og T1b-tumorer.

T-stadie inddeling:



Den histopatologiske gradering har traditionelt i Danmark hidtil været baseret på Bergkvist's inddeling, se Tabel 1. Internationalt anvendes imidlertid langt overvejende WHO's inddeling, hvorfor et skift til dette system er ønskværdigt.

	Bergkvist et al.(1965)		WHO 2003/ISUP
Grad		Grad	
0	Urotel med normal tykkelse og med upåfaldende urotelceller	Papillom	Papillære struktur beklædt med normalt udseende urotel
I	Urotelet er let og uregelmæssigt fortykket. De cellulære forandringer adskiller sig ikke sikkert fra det normale urotel.	PUNLMP	Fortykket urotel uden tab af polaritet. Kernerne kan dog være let forstørrede og ligge tættere end normalt. Nucleoler mangler eller er upåfaldende.
II	Fortykkelse af urotelet med moderate cellulære ændringer, som bla. omfatter variation i størrelsen af celler og kerner. Tendens til tab af polaritet.	Low Grade	Let ændret arkitektur og cytologiske forandringer som kan ses ved lav forstørrelse. Spredtliggende hyperkromatiske kerner og mitoser er et karakteristisk fund.
III	Betydelige cellulære forandringer med stor variation i størrelse og form af celler og kerner. Flerkernede kæmpeceller kan forekomme.	High Grade	Svær grad med udtalt disorganisering af urotelet med polaritetstab, tab af superficielle celler, kernevariation, og typisk mange mitoser.
IV	Svære og anaplastiske cellulære forandringer med fuldstændigt tab af uroteliale mønster.		

Tabel 1.

PUNLMP: Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential

Få procent af neoplasierne erkendes som fladeformede dysplasier grad I-III uden invasion. Dysplasi grad III betegnes som TIS eller carcinoma in situ. Dysplasi betegnes primær, hvis der ikke er synlige tumorer, eller sekundær når der påvises exofytisk tumor.

Risikoen for både recidiv og progression afhænger af såvel tumor stadie som histologisk gradering (9,10).

Det er til dels ukendt i hvilket omfang blæretumorer allerede på diagnose tidspunktet er dissemineret. I forbindelse med cystektomi er der påvist lymfeknude metastaser hos 4 %, 10 %, 32 %, 49 % og 75 % af patienter med henholdsvis carcinoma in situ, T1, T2, T3 og T4 sygdom (11).

Histologisk undersøgelse

Ved histologisk undersøgelse stiles mod at fastlægge tumortype, invasionsdybde og differentieringsgrad, samt om der findes dysplasi i den del af slimhinden, hvor der ikke er synlig tumor.

Variationen mellem patologer ved gradering af blæretumorer er relativ stor med Kappaværdier for både WHO's og Bergkvists graderingssystem på 0,4 til 0,5 (12).

Histologisk undersøgelse af væv udtaget ved endoskopisk resektion:

Histologisk undersøgelse af væv udtaget ved endoskopisk resektion danner oftest grundlag for planlægningen af den videre behandling eller kontrol af patienter med blæretumor. Den histologiske undersøgelse kan vanligvis fastslå tumortype og differentieringsgrad. Invasionsdybden kan dog være vanskeligere at fastlægge og det er derfor vigtigt at der i resektatet er medtaget væv fra tunica muscularis. Ved meget store tumorer er fraktioneret resektion tilrådelig for at sikre materiale til vurdering af muskelinvasion eller ej.

Invasion i lamina propria vurderes med henblik på invasion i grundstok af papillifer tumor, eller i selve bindevævs laget, herunder om muligt om det er overfladisk eller dyb propia invasion.

Påvises invasion i tunica muscularis vurderes om muligt om det er overfladisk eller dyb invasion.

Ved den histologiske undersøgelse af væv fra endoskopisk resektat vurderes ligeledes invasion i lymfe- og blod-kar.

Selected site biopsier undersøges primært med henblik på dysplasi.

Re-evaluering af resektatet har især betydning ved tumorer med invasion i lamina propria. Revision af præparaterne hos patienter med tumorer, der initielt er kategoriseret som stadie pT1 vil resultere i højere tumor stadie hos ca. 10 % (13). Invasionsdybden i lamina propria kan være vanskelig at vurdere histologisk. Imidlertid øges risikoen for progression kraftigt med dybere invasion (14).

Peroperativ histologisk undersøgelse:

I forbindelse med cystektomi anbefales peroperativ histologisk undersøgelse med fryseteknik af urethrale resektionsrand (15).

Undersøgelse med fryseteknik af de ureterale resektionsrande er derimod mere usikker og må afhænge af den lokale histopatologiske erfaring. Frysemikroskopi kan kun påvise omkring 2/3 af tilfælde med dysplasi (grad I-III) (16), og i sjældne tilfælde påvises falsk positive fund (17). Påvisning af dysplasi i ureterale resektionsrand ved frysemikroskopi med efterfølgende re-resektioner vil kun føre til frie resektionsrande hos halvdelen af patienterne (16). Endelig har dysplasi i ureterale resektionsrande ikke indvirkning på prognose og det videre forløb. Risikoen for recidiv i øvre urinveje er dog øget med fund af dysplasi i ureter (18).

Der anbefales derfor kun peroperativ frysensnitsundersøgelse af urethrale resektionsrand med henblik på om der skal foretages urethrectomi (15).

Histologisk undersøgelse af cystektomi præparatet:

Tumor eller det tidligere resektionssted i blæren undersøges og tumors invasion og differentieringsgrad samt evt. invasion i lymfe- og blod-år beskriveres.

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

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

Pars prostatica urethrae undersøges tilsvarende for dysplasi/TIS og evt. invasiv tumor. Påvises invasiv tumor i stromaet må det vurderes om tumor udgår fra udførselsgangene i prostata eller skyldes nedvækst af primære uroteltumor enten fra urethra eller fra blæren. Prostata undersøges endvidere for forekomst af prostata carcinom.

Alle fjernede lymfeknuder undersøges for metastaser.

Cytologisk undersøgelse af lymfeknuder:

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

Kodning:

Ved histologisk undersøgelse af neoplastiske blærepræparater kodes vævets typografi, morfologi, dysplasi-grad og forekomst af invasion iht. retningslinier anbefalet af Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi og Dansk Blærecancer Register (beskrevet på: www.patobank.dk/Snomed/Snomed-blære.pdf). Blære-resektater og cystektomipræparater kodes endvidere for pT-stadie (8). Procedurekoder beskriver hvorledes præparatet er tilvejebragt og er specielt vigtig ved undersøgelse af et cystektomipræparat. For hvert præparat kodes kun den sværeste grad og det mest fremskredne stadie. Kodning af gradering og stadieinddeling bør foretages ved alle prøver, også selvom der i en tidligere prøve fra samme patient har været en højere grad eller et højere stade. Ved kodning af cytologiske prøver benyttes betegnelsen transitiocellulær tumor, med angivelse af grad for forekomsten af neoplastiske urotheliale celler i urin, skyllevæske eller børsteskrab. Kodeteksten atypiske celler bør ikke anvendes for at undgå forveksling med tidligere brug af samme kode-tekst for neoplastiske celler. Koderne anvendes bl.a. af Dansk Blære Cancer Register (præsenteret på: www.urologi.dk/sektioner/DBCR/DBCR-index.htm) til landsdækkende statistik og kvalitetssikring.

Specifikke læsioner:

Metaplasi: Af de forskellige former for metaplasi i blæren er keratiniserende pladeepitelmetaplasi formentlig tættest associeret til udvikling af invasivt carcinom. Risikoen for udvikling af planocellulært carcinom i disse tilfælde synes afhængig af udbredelsen af metaplasien (19). Fund af metaplasi uanset typen bør altid beskrives med vurdering af læsionens udbredning.

Det anbefales at udbredt metaplasi uanset type, kontrolleres på linie med Ta grad II tumorer.

Inverterede papillomatøse transitiocellulære tumorer: Disse udgør mindre end 1 % af de transitiocellulære neoplasier. Det anbefales at diagnosen inverteret papillomatøs tumor begrænses til klassiske tilfælde med relativt glat overflade uden exofytiske komponenter, velafgrænset uden infiltrativ vækst og ingen eller minimal cytologisk atypi. Risikoen for recidiv og progression er i disse tilfælde meget lille (20).

Prognostiske faktorer

Betydningen af forskellige prognostiske faktorer med hensyn til recidiv og progression er undersøgt i flere studier (21, 22, 23, 24, 25). Den vigtigste prognostiske faktor ved blæretumor har vist sig at være T-stadie, fastlagt enten histologisk eller klinisk. I forlængelse heraf findes at palpatorisk påviselig tumor er forbundet med en dårlig overlevelses prognose sammenlignet med tilfælde, hvor tumor ikke kan palperes (25).

Af mere detaljerede prognostiske faktorer findes histologisk gradering, tumor størrelse, simultan carcinoma in situ og multiplicitet. Uspecifikke faktorer der påvirker prognosen i negativ retning er fund af lav hæmoglobin og stase af øvre urinveje.

Molekylære markører har endnu ikke vist sig anvendelige til praktisk klinisk brug, om end det findes sandsynligt, at det inden længe vil blive muligt at klassificere blæretumorer ved hjælp af molekylær biologiske metoder (26).

Symptomer

Hæmaturi i varierende grad og oftest intermitterende optræder hos 80-90 % af patienter med blæretumor (3). Monosymptomatisk hæmaturi er det hyppigste symptom, men hos en del patienter optræder tillige trykken eller smerter bag symfyen eller irritative vandladningsgener samt recidiverende cystitis.

Graden af hæmaturi er uafhængig af tumors histologiske gradering eller størrelse. Omvendt øges risikoen for, at en patient med hæmaturi har blæretumor, med stigende grad af hæmaturi.

Makroskopisk hæmaturi:

Risikoen for blæretumor hos patienter med makroskopisk hæmaturi er betragtelig og angives til 10 – 34 % afhængig af alder og ledsage symptomer (27, 28, 29). Dertil kommer risikoen for anden patologi i urinvejene.

Patienter med makroskopisk hæmaturi tilbydes altid urologisk udredning.

Mikroskopisk hæmaturi:

Ved mikroskopisk hæmaturi forstås enten mere end 2-3 erythrocytter per synsfelt ved fuld forstørrelse eller 5-10 erythrocytter pr mikroliter. Urinmikroskopi anvendes stort set ikke længere. Ved stix undersøgelse er det afgørende at urinen er frisk ladet og at teststrimlen aflæses korrekt eventuelt standardiseret med maskinel aflæsning (30).

Ved screenings undersøgelser findes mikroskopisk hæmaturi hos 13 – 20 % af en normal befolkning (31, 32). Risikoen for patologiske tilstande i urinvejene hos patienter med tilfældigt påvist mikroskopisk hæmaturi eller hæmaturi påvist ved screenings undersøgelse er opgjort til 1 – 2 % (32, 33), dog er risikoen for maligne fund hos patienter under 40 år meget lille (28, 29, 31). Patienter med mikroskopisk hæmaturi og ledsagesymptomer har derimod omkring 10 % risiko for at have tumor i urinvejene (28).

Patienter med mikroskopisk hæmaturi tilbydes med få undtagelser urologisk udredning. Patienter under 40 år med **tilfældigt** påvist, det vil sige monosymptomatisk, mikroskopisk hæmaturi, afgiver ikke indikation for urologisk udredning (34). Dog bør der ved udvikling af symptomer fra urinvejene eller ved efterfølgende optræden af makroskopisk hæmaturi tilbydes urologisk udredning. **Endvidere bør stor-rygere, patienter med kendt blæretumor i familien eller patienter med særlig erhvervseksposering i udstrakt grad tilbydes urologisk udredning ved mikroskopisk hæmaturi.**

Patienter der er udredt for mikroskopisk hæmaturi, og hvor der er fundet normale forhold, har en meget beskeden risiko for at der senere påvises en malign årsag til hæmaturien (35). Der er derfor ikke indikation for regelmæssig cystoskopi og billeddiagnostisk opfølgning. **Patienterne bør tilrådes at henvende sig ved forekomst af makroskopisk hæmaturi, irritative vandladningsgener eller recidiverende urinvejsinfektioner.**

Diagnostik:

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

- Anamnese med vægt på urinvejsymptomer, tobaksforbrug og erhvervseksposering
- Objektiv undersøgelse med palpation af abdomen, rectaleksploration/GU samt vurdering af performance status
- Urin stix og urindyrkning ved tegn på UVI
- Biokemi: s-kreatinin og PSA (mænd)
- Billeddiagnostik: CT-urografi eller iv urografi i kombination med ultralyd eller CT af nyrerne ved normal urografi og cystoskopi
- Cystoskopi
- Urincytologi ved normal billeddiagnostik og normal cystoskopi

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

Billeddiagnostik

Billeddiagnostik indgår både i udredningen af patienter med mistanke om blæretumor, i stadietinddelingen og ved follow-up af patienter med kendt blæretumor.

Udredning:

Jævnfør tidligere er hæmaturi det hyppigste symptom ved blæretumor. Urografi har været standard undersøgelse ved udredning af hæmaturi. Imidlertid udføres i stigende omfang CT-urografi begrundet i at denne modalitet er bedre til påvisning af sten, nyretumor, infektion samt patologi uden for urinvejene (36, 37, 38, 39, 40). Foreløbige resultater tyder endvidere på at små tumorer i frøførende urinveje visualiseres i samme omfang med CT-urografi som ved urografi (38, 39, 40). CT-urografi er den undersøgelse der samlet påviser mest patologi, og har endvidere den fordel at patienten ikke senere skal have foretaget supplerende billeddiagnostik, hvad enten der påvises tumor i nyre eller blære, eller hvis der findes normale forhold ved udredningen. Lokale resourceforhold og erfaringer kan dog retfærdiggøre urografi kombineret med ultralyd af nyrerne. Både CT-urografi og urografi er forbundet med ioniserende stråling. Urografi giver i gennemsnit 5.5 mSv, mens CT-urografi af urinvejene i gennemsnit giver 12 mSv (41). Hos ovennævnte patientgruppe udføres urografen oftest med supplerende tomografi og ekstra projektioner medførende en højere stråledosis. Den livslange risiko for at udvikle stråleinduceret cancer er betydeligt større hos yngre patienter (42). Ikke strålebelastende billeddiagnostiske modaliteter bør, afhængig af symptomatologi, prioriteres højt hos sådanne patienter.

Stadieinddeling:

Før radikal behandling iværksættes i form af cystektomi eller strålebehandling udredes patienterne for metastaser. Her anvendes i udstrakt grad CT-skanning af abdomen suppleret med vanlig røntgen af thorax eller CT af thorax. Optimalt udført CT og MR er ligeværdige mhp. påvisning af lymfeknude-, binyre- og levermetastaser, mens UL afhænger af undersøgerens erfaring samt patientens kropsbygning og tarmluft. Røntgen af thorax har en rimelig diagnostisk sikkerhed, når det gælder tumorer/metastaser over 2 centimeter i diameter beliggende i lungeparenkymet. CT-skanning af thorax er derimod betydeligt bedre til påvisning af små tumorer/metastaser (43). Findes ved en af ovennævnte undersøgelser tegn på metastaser foretages billedvejledt biopsi. Herved undgår patienter med bioptisk verificerede metastaser et eksplorativt indgreb.

Follow-up:

Risikoen for recidiv i de øvre urinveje efter cystektomi udført hos patienter med transitiocellulære blære tumor er i retrospektive undersøgelser opgjort til 2 – 4 % (44, 45, 46, 47). Påvises TIS i cystektomi præparatet, enten som primær TIS eller sekundært til blæretumor, eller findes dysplasi i ureterale resektionsrande øges risikoen for recidiv i øvre urinveje til omkring 10 % (48, 49). Patienter med andre former end transitiocellulære tumorer har formentlig en meget lav recidiv risiko i de øvre urinveje, uden at dette har kunnet bekræftes i litteraturen. Traditionelt har patienter været fulgt med årlig iv urografi efter cystektomi. Cost-benefit af regelmæssig iv urografi er ifølge ovenstående meget lav. Endvidere vil de fleste patienter med recidiv i øvre urinveje have symptomer i form af hæmaturi, flanke smerter, urinvejsinfektioner eller mere alvorlige symptomer i form af vægttab eller anæmi (44). Årlig CT-urografi eller urografi bør derfor reserveres til patienter med TIS/dysplasi i cystektomi præparatet eller i ureterale resektionsrande. Det er dog en forudsætning at de øvre urinveje kontrolleres med renografi. Patienter med lokal avancerede tumorer, enten i form af gennemvækst af blærevæggen eller i form af lymfeknude metastaser, følges traditionelt med CT scanning og klinisk kontrol med 3 måneders interval. Kontrolerne reduceres efter 1 år til hver 6. måned og efter 5 år til en gang årligt. Efter både operation og strålebehandling ses ødem og fibrose, der med CT såvel som MR er vanskelig at skelne fra recidiv. Når ødemet er aftaget er MR bedst til at skelne mellem fibrose og recidiv (50). Ressourceforhold gør ofte at patienterne følges med CT. PET-CT vil formentlig komme til at spille en rolle i fremtiden. Evaluering af respons efter kemoterapi er mindre problematisk idet CT og MR er de modaliteter der i henhold til RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) skal anvendes (51).

Urethrocystoskopi:

Det anbefales at indføre cystoskopet under visuel kontrol for ikke ved blind indføring at fræse evt. urethratumorer bort.

Synlige tumorer beskrives med antal, størrelse, og lokalisation. Endvidere beskrives om de er solide eller papillifere, bredbaserede eller stilkede, samt om tumor evt. er ulcererende eller nekrotisk. Den øvrige slimhinde i blæren og urethra beskrives. Blærens forvæg repræsenterer et delvist "blindt område", der kan være vanskeligt at overskue specielt med optikker med under 30 graders vinkling.

Endoskopisk resektion:

Ved resektion af blæretumor fjernes alt synligt væv om muligt, og til en dybde der sikrer detrusor muskulatur i præparatet. Biopsi fra resektionsfladen giver ikke yderligere oplysninger. Ved meget store tumorer er fraktioneret resektion tilrådelig for at sikre materiale til vurdering af muskelinvasion eller ej. Er komplet resektion ikke er mulig, tages repræsentative resektionsbiopsier.

Ved resektion på sidevæggen af blæren i nærheden af ureterostier er der risiko for påvirkning af n. obturatorius. Det anbefales ved sådanne resektioner, at patienten relaxeres for at undgå "obtoratorius-spjæt".

Selected site biopsier:

Ledsagende dysplasi er ikke nødvendigvis synligt ved cystoskopi. Ved selected site biopsier tages væv fra seks forud bestemte områder. Biopsier tages med biopsitang. Den diagnostiske sikkerhed for påvisning af tilstedeværende dysplasi er ukendt.

Biopsier tages fra følgende områder i blære og pars prostatica urethrae

- Blærens forvæg
- Blærens bagvæg
- Lateralt for højre ureter ostie
- Lateralt for venstre ureter ostie
- Trigonum
- Colliculus eller proximalt herfor

Bimanuel palpation:

Ved bimanuel palpation afgøres om der er resttumor efter resektionen og i så fald om tumor er mobil. Det må anbefales at foretage palpationen efter at blæren er tømt. Det er afgørende at palpationsforholdene er gode, hvorfor det oftest er nødvendigt med generel anæstesi for at sikre tilstrækkelig relaxsation.

Cytologisk undersøgelse af urin og skyllevæske:

Cytologisk undersøgelse af celler fra urin og skyllevæske anvendes primært til påvisning af fladeformede neoplasier (52). Cytologisk undersøgelse af skyllevæske (isotonisk saltvand) fra blæren giver antagelig en større diagnostisk sikkerhed end ved undersøgelse af urin (53). Hvor det er muligt anbefales det at anvende skyllevæske fra blæren.

I et større dansk patientmateriale var sensitiviteten ved grad I (Bergquist) tumorer 10 %, ved grad II tumorer 29 %, ved grad III tumorer 83 %, ved grad IV tumorer 89 %, og ved flade neoplasier (TIS) ca 80 % (3).

Specificiteten ved cytologisk undersøgelse af urin og skyllevæske er høj, omkring 80 % - 95 %.

Materialets håndtering:

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

Blandingen opbevares i køleskab til den cytodiagnostiske undersøgelse foretages

Cytologisk undersøgelse af urin eller skyllevæske anbefales ved følgende forhold:

Patienter mistænkt for urotelial neoplasi med normal billeddiagnostik af øvre urinveje og normal cystoskopi.

I forbindelse med kontrol af urotelial neoplasi.

Cystektomerede patienter bør årligt undersøges med cytologi af urin eller skyllevæske fra urinaflødnin gen.

Cystektomerede patienter med efterladt blindlukket urethra bør årligt undersøges med skyllevands cy todiagnostik fra urethra.

Øvre urinveje kan undersøges ved selektiv opsamling af ureterurin eller skyllevæske. Sensitiviteten er formentlig noget lavere end ved undersøgelse fra blæren, men specificiteten er af samme størrelsesor den.

Cytologisk undersøgelse af urin eller skyllevæske fra patienter der tidligere er strålebehandlede i bæk-kenregionen, er skyllet med BCG eller Mitomycin indenfor sidste måned eller svært inficerede patienter, er vanskelig at vurdere og kan ikke anbefales.

Der findes flere tests til undersøgelse af urin med henblik på påvisning af blæretumor. Ingen af disse tests har større specificitet end cytologisk undersøgelse. Flere af testene har dog større sensitivitet end cytologisk undersøgelse for højt differentierede blæretumorer, men for grad III og IV tumorer er sensitiviteten ikke væ-sentlig højere. Det må konkluderes at der aktuelt ikke findes tests der kan anbefales som erstatning for cyto-logisk undersøgelse af urin og skyllevæske (54).

Behandlingsstrategi og kontrol

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

Behandlingsalternativerne afhænger primært af tumorstadiet, men hensyntagen til patientens performance status og ønsker spiller også en rolle.

Ta tumorer:

Ta grad I-II: Den primære endoskopiske resektion er almindeligvis tilstrækkelig behandling. Behandling af recidiver er som ved den primære behandling. Hyppige eller multiple recidiver kan behandles med installation af BCG- eller kemo-terapeutika.

I sjældne tilfælde kan antallet af Ta tumorer være så udbredte at disse ikke kan behandles med endoskopisk resektion og skyllebehandlinger. Cystektomi må overvejes i sådanne tilfælde og specielt hvis der optræder symptomer på skrumpeblære. Blæreskylning med Mitomycin eller Epirubicin indenfor 6 timer efter TUR-B kan nedsætte recidivfrekvensen med 50% og anbefales i mange lande (55, 56, 57).

Ta grad I-II tumorer bør kontrolleres regelmæssigt ca. hver 3 - 4 måned indtil patienten er recidivfri. Herefter kan kontrolintervallerne øges til 6 - 12 måneder. Efter 5 års recidivfrihed kan forløbet afsluttes (58, 59). Kontrollen udføres som cystoskopi og urincytologi eller som alternativ hertil ultralydsscanning og urincytologi. Sikkerheden ved sidstnævnte procedure er ikke veldokumenteret.

Ta grad III: Behandles som ovenfor anført med endoskopisk resektion. Risikoen for både recidiv og progression af Ta grad III tumorer er specielt stor de første år efter den primære diagnostik. Disse patienter anbefales derfor kontrolleret med cystoskopi og cytologi ca. hver 4. måned til 2 års recidivfrihed. Herefter kan intervallerne mellem kontrollerne øges til 6 - 12 måneder (59, 60).

Kontrollen bør fortsætte **livslangt**.

TIS: Behandles primært med BCG-skylning, alternativt Mitomycin C.

Kontrol af TIS bør udføres som cystoskopi med selected site biopsier hver 4. måned indtil der er opnået normale forhold vurderet histologisk. Derefter tilrådes livslang kontrol som ved Ta grad III tumorer, det vil sige cystoskopi og urincytologi hver 4. måned og efter 2 års recidivfrit forløb kontrolleres som minimum en gang årligt. Urincytologi efter skyllebehandling kan være vanskelig at vurdere på grund af inflammation, hvorfor biopsier må udføres på vid indikation.

Ved manglende effekt af skyllebehandling af TIS eller ved tegn på progression må der på vide indikationer foretages evaluering med henblik på cystektomi (60).

Ved påvisning af TIS i urethra prostatica eller i prostatas udførselsgange foretages transurethral resektion for at åbne blærehalsen før skyllebehandling samt for at vurdere affektionen nøjere. Findes der stromal invasion er der indikation for mere radikal behandling.

T1 tumorer:

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

Invasion i lamina propria men uden muskelinvasion påvises i omkring 25 % af alle nydiagnosticerede blæretumorer. Af disse vil omkring 10 % have lymfeknude metastaser på tidspunktet for kurativ behandling og 40 % vil reelt have en mere avanceret tumor (61, 62).

Patienter med T1 tumorer i blæren bedømt ud fra histologisk vurdering af væv fra endoskopisk resektion, kan derfor være kontroversiel og terapeutisk vanskelig at håndtere. Generelt er blærebevarende behandling ønskværdig men det skal afvejes mod risikoen for under-staging og en livslang øget risiko for progression og metastasering.

Lav-risiko T1 tumor: Det anbefales at patienter med en mindre solitær tumor, hvor der udelukkende findes **superficiel invasion** i lamina propria og uden medfølgende dysplasi forsøges behandlet med endoskopisk resektion. Der efterlades imidlertid vital tumorvæv efter endoskopisk resektion hos 40-60% af patienter med blæretumorer (63, 64), hvorfor der bør foretages fornyet resektion af det tumor bærende område indenfor 1 - 3 uger. Medmindre der foreligger indikation for cystektomi, foretages re-resektion for at sikre alt tumorvæv fjernet samt at hindre risikoen for at efterladt tumorvæv efterhånden dækkes af normal slimhinde og derved overses ved de efterfølgende kontroller. Det har været kutyme at foretage re-resektion efter 4 - 6 uger, hvilket ikke er hensigtsmæssigt (64).

Intravesikal skyllebehandling kan anvendes til patienter med lav-risiko T1 tumorer. Effekten skyldes formentlig indvirkning på simultan dysplasi i blæreslimhinden. Skyllebehandling reducerer risikoen for recidiv men ikke risikoen for progression.

T1 tumorer, der ikke umiddelbart evalueres med henblik på cystektomi, kontrolleres med cystoskopi og urincytologi hver 4. måned i 2 år, herefter livslang årlig kontrol.

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

Høj-risiko T1 tumor: Flere faktorer karakteriserer **høj-risiko T1 tumor** og har således stor betydning for behandlingsstrategien. Dyb invasion i lamina propria (specielt tæt på detrusormuskulatur), invasion i lymfe- eller blod-år, stor primær tumor (>3 cm), multifokalitet, eller svær ledsagende dysplasi i blæreslimhinden samt recidiv af tidligere radikalt reseceret tumor, er alle indikatorer på høj-risiko sygdom (23, 24, 25, 65, 66) og afgiver hver især indikation for evaluering med henblik på cystektomi. Desuden bør cystektomi overvejes hvis tumor er lokaliseret på blærens forvæg, hvor resektion er vanskelig eller hvis der er palpabel tumor efter endoskopisk resektion.

Set i lyset af den særdeles gode langtidsoverlevelse efter cystektomi for T1 tumor (62, 67, 68) samt den store erfaring med ortotop blæresubstitution, må det anbefales at vurdere muligheden for cystektomi umiddelbart, når der påvises høj-risiko T1 tumor. Denne holdning har været fremherskende i de sidste cirka 10 år og har sandsynligvis været en af de medvirkende faktorer til en bedret overlevelse i forhold til tidligere.

Det anbefales at alle patienter med T1 tumorer (invasiv vækst) vurderes på uro-onkologisk center.

T2-T4a tumorer:

Cystektomi er i dag standard behandling af lokaliseret invasiv blærecancer og anses for at være den mest effektive behandling (69). Dette er dog ikke vist i større randomiserede studier overfor strålebehandling, men pooling af data fra få mindre randomiserede studier støtter denne antagelse (70). Overlevelsesdata efter cystektomi for specielt de ikke-gennemvoksede tumorer (T1-T2 tumorer) findes noget bedre end efter strålebehandling (71, 72). Sammenligning af patientmaterialer mellem centre hvor der primært udføres cystektomi med centre hvor der primært foretages strålebehandling er vanskelig, idet recidiv efter bestråling oftest behandles med salvage cystektomi og til dels omvendt. Det er desuden et problem at vurdere tumor stadie korrekt hos ikke-opererede patienter.

Ved gennemvoksede tumorer er der næppe nogen væsentlig forskel, hvad enten patienterne tilbydes cystektomi eller strålebehandling, idet der findes en samlet 5-års overlevelse for de 2 patient kategorier på ca. 20-40 % (73, 74, 75). Der er dog færre problemer med lokal resttumor og recidiv i det lille bækket efter cystektomi end efter strålebehandling, med en lokal kontrol rate på henholdsvis 80-90 % og 30-40 % ved de 2 behandlingsmodaliteter (67, 75). Ved cystektomi vil smerter og ubehag i blæreregionen tillige kunne reduceres væsentligt. Urindeviation i forbindelse med cystektomi vil i sig selv reducere lokale gener fra blæren.

Det anbefales at patienter med T2-4a tumorer vurderes på uro-onkologisk center med henblik på cystektomi alternativt strålebehandling. Radikal behandling i form af cystektomi eller strålebehandling forudsætter at lymfeknude status er vurderet til N0-1 og at der ikke er fundet fjernmetastaser.

T4b tumorer og patienter med N2-3 sygdom:

Patienter med T4b tumorer bør ikke tilbydes cystektomi med mindre det foretages af palliative årsager. Patienter med udbredte lymfeknude metastaser bør heller ikke tilbydes cystektomi. Erkendes udbredte lymfeknude metastaser først per-operativt, afbrydes indgrebet. Patienter, der ikke cystektomerer på grund af udbredt sygdom, kan oftest tilbydes systemisk kemoterapi.

Blæreskylning med BCG eller kemoterapeutika.

Indikation for blæreskylning med BCG eller kemoterapeutika er dysplasi/TIS enten primær eller sekundær, hyppige og/eller talrige Ta recidiver samt lav-risiko T1 tumorer (76, 77).

Anvendelse af skyllebehandling til lav-risiko T1 tumorer bør anvendes med forsigtighed, da den histologiske klassificering af specielt T1 tumorer er forbundet med en betydelig usikkerhed (13). Endelig udskyder skyllebehandlingen tidspunktet for definitiv behandling hos de patienter, der bør tilbydes cystektomi.

Blæreskylning med kemoterapeutika kan desuden anvendes i relation til endoskopisk resektion og synes at reducere recidiv frekvensen med 50 %, når skylningen foretages indenfor 6 timer (55, 56, 57, 78). BCG kan ikke anvendes til dette formål, da det tidligst bør anvendes 7 dage efter resektion af hensyn til den teoretiske risiko for absorption gennem en læderet blæreslimhinde.

BCG anses for førstevalgs præparat ved intravesikal skyllebehandling af Ta grad III, TIS og T1 blæretumorer, idet BCG synes at reducere recidiv frekvensen mere effektivt end de anvendte kemoterapeutika (76).

Ved Ta grad I - II kan begge former for skyllebehandling anbefales.

Om intravesikal skyllebehandling kan reducere risikoen for progression af Ta, TIS og T1 tumorer er usikkert. En meta-analyse har dog antydnet dette, men styrken af analysen er ikke stor (79, 80).

BCG bevirker en BCGitis i blæreslimhinden og via denne en formodet immunologisk reaktion som modvirker dysplasi i blæreslimhinden. Virkningsmekanismen er dog ukendt men antages at være antigen-uspecifik. Der findes flere BCG-stammer som synes at have samme terapeutiske effekt. Behandlingen består i, at der installeres én ampul BCG opløst i 50 ml NaCl. Patienten tilrådes at holde opløsningen i blæren i 2 timer. Patienter der har fået BCG kan forlade afdelingen og tømme blæren ved behov. BCG bør ikke gives til immun-kompromitterede patienter og ikke efter traumatisk kateterisering.

Bivirkningerne til skyllebehandling med BCG er mere udtalte end ved skyllebehandling med kemoterapi (81). BCG giver såvel lokale, irritative blæresymptomer som dysuri og pollakisuri og hæmaturi, samt mere generelle komplikationer som feber, kvalme, utilpashed og kulderystelser. Bivirkningerne kan forebygges med Isoniazid 300 mg x 1 fra dagen før til 2 dage efter installationen. Dette forringer ikke behandlingseffekten. Sjældne men alvorlige komplikationer som BCG hepatitis, pneumoni og sepsis må behandles i samarbejde med medicinske specialister.

Af kemoterapeutika anvendes Mitomycin C (20-40 mg), Epirubicin (50-80 mg), og Doxorubicin (50 mg). Der er ikke væsentlige forskelle på effekten. I Danmark anvendes overvejende Mitomycin C, der udøver sin effekt ved at hæmme DNA syntesen. Mitomycin C anvendes i doser på 20 – 40 mg opløst i 50 ml NaCl. Opløsningen skal helst holdes i blæren i en time. De hyppigste bivirkninger er hududslæt i håndfladerne og i genital området og dysuri og pollakisuri.

Regimet ved skyllebehandling har empirisk bestået af 4-8 skylninger med en uges interval efterfulgt af endoskopisk og bioptisk kontrol. Skylleregimet med ugentlige skylninger kan gentages hvis den ønskede effekt ikke er opnået eller der kan skiftes mellem BCG og kemoterapeutikum. Skyllebehandlingen kan fortsættes i op til 12 eller eventuelt 36 måneder som vedligeholdelses behandling. Effekten af vedligeholdelses behandlingen er ikke sikkert dokumenteret (23, 83).

Udvalget anbefaler at de lokale skylleregimer fastholdes indenfor ovenstående grænser.

Det hyppigst anvendte BCG-regime består af 6 ugentlige skylninger efterfulgt af cystoskopi med selected site biopsier 1-2 måneder efter sidste skylning. Er der ikke opnået normale forhold kan der gives yderligere en serie med 6 ugentlige skylninger. Ved fortsat manglende respons bør patienten evalueres med henblik på cystektomi. Ved tilfredsstillende respons kan behandlingen fortsættes som vedligeholdelses behandling i form af enten skylninger med en måneds interval eller som 1-3 skylninger med en uges interval og gentaget med 3 måneders interval. Den endoskopiske og bioptiske kontrol bør fortsætte uændret.

Mitomycin C skylninger afskiller sig fra BCG skylninger ved at der traditionelt gives 8 ugentlige behandlinger. Derudover er regimerne ens fraset at der ikke er dokumentation for effekt af mere end 6 måneders vedligeholdelses behandling med kemoterapeutika.

Når Mitomycin C skylning anvendes som recidivprofylakse umiddelbart postoperativt efter TUR-B gives én skyllebehandling højst 6 timer efter operationen.

Cystektomi

Cystektomi er standard behandling for lokaliseret og til dels lokal avanceret blære cancer. Nye blærebevarende behandlingsregimer er under evaluering, men kan ikke anbefales på nuværende tidspunkt.

Hovedindikationen for cystektomi er muskel-invasive blæretumorer, stadium T2-4a, N0-N1, M0. Øvrige indikationer er høj-risiko T1 tumor og behandlingsrefraktær TIS. I sjældne tilfælde kan det være indiceret at foretage cystektomi hos patienter med talrige og hyppige recidiver af Ta tumorer. Cystektomi grundet resttumor efter kemoterapi og/eller strålebehandling, salvage cystektomi, kan være indiceret hos velbevarede patienter. Hos patienter, der har gennemgået onkologisk behandling, kan salvage cystektomi også komme på tale trods avanceret og/eller metastatisk sygdom, hvis der er store gener fra blærerregionen. Dette er dog relativt sjældent forekommende.

Indikation for cystektomi hos patienter med ikke-transitocellulære blære tumorer følger de samme retningslinier.

Kontra-indikation for cystektomi er immobil tumor og metastatisk sygdom, T4b, N2-3, M+. Eventuelt påvises disse forhold først peroperativt, og i så fald må indgrebet afbrydes.

Grundet indgrebets størrelse bør patienterne være i relativ god almen tilstand, med en performance status 0-2. Der bør ikke være svære hjerte-kar sygdomme, og lungefunktionen skal være acceptabel. Stort alkohol forbrug og dårlig leverfunktion er kontra-indicerende for større kirurgi.

Nyrefunktionen vurderes af hensyn til typen af urinafledning.

Andre cancer diagnoser kan være en relativ kontraindikation for cystektomi.

Ved cystektomi på mænd fjernes urinblæren samt prostata og vesicula seminalis. I udvalgte tilfælde (TIS og pT1 tumorer) kan cystektomi foretages nervesparende med henblik på bevarelse af den erectile potens. Nervesparende cystektomi er dog mindre radikal end standard cystektomi.

Påvises præ- eller per-operativt carcinom i urethra foretages umiddelbart total urethrektomi gennem insision i perineum.

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

I forbindelse med cystektomi foretages exairese af lymfeknuder fra bækkenvæggen. Lymfeknuderne fjernes som minimum fra midt på a. iliaca communis afgrænset fortil af n. genitofemoralis langs a. iliaca externa ned til symfyen, og bagtil afgrænset af a. iliaca interna og a. pudendalis, hvor de præsacrale lymfeknuder medtages. Exairesen foretages med henblik på dels en diagnostisk staging dels terapeutisk i tilfælde med få tumor positive lymfeknuder (11, 67). Det må formodes at patienter med få lymfeknude metastaser vil kunne helbredes med en omhyggelig fjernelse af de regionale lymfeknuder i forbindelse med cystektomi (84). Omfanget af exairesen har været debatteret, men på nuværende tidspunkt er dette fortsat uafklaret og må afvente pågående randomiserede studier.

Der foretages peroperativt fryse-diagnostik af urethrale resektionsrand, hvorimod frysemikroskopier af ureterale resektionsrande er mere usikker (se ovenfor).

Morbiditet umiddelbart efter cystektomi omfatter blødning, infektion/feber, sårruptur og abscesdannelse, embolier, DVT, post-operativt tarmparalyse, ileus, samt lækage enten ved tarmanastomosen eller i forbindelse med urinafledningen (85).

Senere i forløbet kan der opstå problemer med urinafledningen i form af stenoser, sten, eller pyelonefrit.

Urinafledning i forbindelse med cystektomi.

I daglig praksis anvendes 3 former for urinafledning i forbindelse med cystektomi, nemlig anlæggelse af våd stomi (ileal conduit/Bricker afledning), tør stomi (kontinent pouch) eller neoblære (ortotopisk blæresubstitution). Et nyere nordisk spørgeskema-studie har vist at der anlægges omkring 55 % våde stomier, 20 % tørre stomier og 25 % neoblærer (86). Denne fordeling svarer til internationale data, men kan variere mellem de enkelte institutioner. Der er dog en klar tendens til at antallet af neoblærer øges på bekostning af våde stomier. En række forhold kan desuden influere på valget af urinafledning: Patientens alder, co-morbiditet (specielt nyre funktion), tumor lokalisation i blæren (især blærehals-området), om patienten kan og vil foretage RIK (ren intermitterende selv-katerisation), tidligere tarmkirurgi, inflammatorisk tarmsygdom, tidligere strålebehandling mod nedre abdomen, samt kontinens forhold. Endvidere spiller den opererende urologs erfaring også ind. Den vigtigste faktor ved valg af urinafledning bør dog være patientens præference.

Hos kvinder var man tidligere tilbageholdende med at tilbyde neoblære på grund af formodet risiko for inkontinens. Denne reservation har dog vist sig ubegrundet, idet mange kvinder ender med at foretage RIK på grund af dårlig blæretømning og "hyperkontinens".

Der foreligger ingen randomiserede studier af livskvaliteten efter de forskellige typer af urinafledning, men flere opfølgende studier viser samstemmende at generel livskvalitet, i form af psykologiske, sociale, fysiske og funktionelle aspekter, er gode uanset valg af urinafledning (87).

De fleste mænd vil have erektil dysfunktion, hvilket i udvalgte tilfælde kan undgås med nervesparende teknik ved cystektomien (88). Forekomst af seksuelle dysfunktioner hos kvinder er dårligere belyst.

Afhængigt af hvilket tarmsegment der anvendes til urinafledningen ses metaboliske komplikationer som vitamin B12-mangel, hyperkloræmisk metabolisk acidose og knogleafkalkning og cholegene diareer (89).

Våd stomi: Dette er en simpel og veletableret metode, hvis største ulempe er af kosmetisk karakter, nemlig den synlige stomi med plade og pose til urinopsamling. Der anvendes omkring 15 cm af terminale ileum. Enkelte patienter får hudproblemer omkring stomien, ca. 5 % udvikler parastomalt hernie eller stomastenose (89, 90, 91). Ældre data viser, at 1/3 af de implicerede nyrer vil miste funktion over tid, og at ca. 6 % af patienter med ileal conduit vil dø af uræmi grundet stenoser eller infektioner (92, 93, 94).

Tør stomi: (Indiana Pouch, Kock Pouch, T-Pouch etc) Rent teknisk er pouch-procedurene mere komplicerede end ileal conduit. Der anvendes h.v. colon halvdel plus 10-15 cm af terminale ileum eller 70-80 cm af terminale ileum. Ved RIK hver 4.-6. time vil >95 % af patienterne være kontinente både nat og dag. Omkring 20 % vil have behov for re-operation, de fleste sent i forløbet. De hyppigste komplikationer ved anlæggelse af tør stomi er stenoser, stendannelse, samt problemer med tømningen og kontinensen.

Neoblære: (Camey, Hautmann, Studer, Hemi-Kock, Mainz) Orthotop neoblære rekonstruktion er de sidste 15-20 år blevet anvendt i stigende omfang. Neoblæren udføres af enten ileum eller colon. Omkring 95 % vil være kontinente om dagen og op mod 80 % om natten (95, 96). Tidlige neoblære relaterede komplikationer (<3 måneder) ses hos op til 15 % af patienterne, og sene komplikationer hos 20-25 % (97). Af sene komplikationer ses oftest stenoser, enten svarende til ureter-anastomoserne eller svarende til blærehalsen, endvidere stendannelse og i sjældne tilfælde pyelonefrit.

Rekommendationer for follow-up efter cystektomi med urinafledning

Tidspunkt	Biokemi	Øvre urinveje	Urethra	Urin
3 måneder	Standard	Renografi		
1 år	Standard + B12	Renografi (eller IVP)	Cytologi+ rektal eksploration	Cytologi
2 år	Standard + B12	Renografi (eller IVP)	Cytologi+ rektal eksploration	Cytologi

Herefter samme kontrol en gang årligt.

Standard prøver omfatter hæmoglobin, se-creatinin og standard bicarbonat.

Ved dysplasi i ureterale resektionsrande eller TIS i blære præparatet udføres årligt IVP.

Ved adenocarcinom i prostatapræparatet tages tillige PSA.

Patienter med lokal avanceret tumor (T3 – T4 eller N+) bør følges med CT-scanning hver 3. måned i ét år, derefter hver 6. måned. Efter 5 år kan kontrollerne reduceres til en gang årligt eller helt op-høre efter individuel vurdering (se ovenfor).

Strålebehandling

Kurativt intenderet 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). Derudover skal patienterne have en acceptabel almentilstand (performance status 0-2). Aldersmæssigt er der ingen specifik øvre grænse for strålebehandling under forudsætning af at patienterne har en god almentilstand (performance status 0-1) (98). Adenokarcinomer eller planocellulære karcinomer kan også tilbydes strålebehandling hvis cystektomi ikke er mulig.

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

Patienter der strålebehandles fordi de ikke tåler cystektomi følges med henblik på at fjerne symptomgivende exfolierende tumorvæv endoskopisk.

Der er almindeligvis ikke indikation for at tilbyde strålebehandling til patienter med T1-tumorer, men det kan dog komme på tale i tilfælde med meget udbredte T1-tumorer som ikke sufficient kan behandles med transuretral resektion, hvis cystektomi ikke er mulig.

I Danmark tilbydes kurativt intenderet strålebehandling som anført aktuelt kun til patienter som af en eller anden grund ikke er cystektomi-egnede. Strålebehandling er imidlertid et alternativ til cystektomi - specielt hos patienter med T3 - T4a-tumorer, som enten ikke er cystektomi-egnede, eller som foretrækker strålebehandling frem for cystektomi.

Den kurativt intenderede strålebehandling gives almindeligvis med en 3-felts teknik med 1 forfra felt og 2 sidefelter for at skåne så meget af rektum som muligt. Total stråledosis er 60 Gy givet med 2 Gy per fraktion og med 5 fraktioner om ugen dvs. en samlet behandlingstid på 6 uger. Strålebehandlingen omfatter initialt hele det lille bækken omfattende blæren, det perivesicale væv og de regionale lymfeknuder, men efter ca. 46 Gy bør feltet indskrænkes til kun at omfatte selve blæren, tumor og eventuelle metastatiske lymfeknuder. Bivirkninger ved kurativ strålebehandling vil være afhængige af størrelsen af feltet og patientens almentilstand. Akutte bivirkninger fra gastrointestinkanalen ses hos op til 75% med diarré, mavesmerter, inkontinens for fæces og kvalme. Bivirkningerne opstår 1-2 uger inde i strålebehandlingen og aftager 2-4 uger efter strålebehandlingen. Bivirkninger fra urinvejene ses hos op til 50% med dysuri, pollakisuri, smerter og blærekrampes. Huden i det strålebehandlede område kan blive rød, hævet og væskende. Udtalt træthed er almindeligt under strålebehandling.

En del patienter får kroniske bivirkninger fra tarmen med hyppig afføring (50 %), tynd afføring (32 %), og afførings inkontinens (19 %) (99). Der kan også opstå kroniske bivirkninger i blæren med dysuri (13 %) og

urethra striktur. Huden i det strålebehandlede område kan blive fibrotisk og i sjældne tilfælde kan patienterne udvikle underekstremitetsødem.

Der er desuden 40-50 % risiko for at udvikle erektil dysfunktion efter strålebehandling og hos ca. 5 % af patienterne udvikles alvorlige senkomplikationer som skrumpeblære, ileus og fistler (99, 100).

I de senere år er der kommet tiltagende interesse for at give supplerende kemoterapi, oftest med stoffet cisplatin, samtidig med strålebehandling med henblik på at udvikle en effektiv blærebevarende behandlingsstrategi. Randomiserede undersøgelser til belysning af, hvorvidt en sådan strategi er bedre end strålebehandling alene må indtil videre afventes.

Pallierende strålebehandling mod blæren hos patienter med blære tumorer er effektivt til behandling af hæmaturi og kan hos en del patienter lindre smerter og irriterende blæresymptomer. Effekten på hydronefrose er ikke dokumenteret. Bivirkningerne ved pallierende strålebehandling er diarre, kvalme, mavesmerter og dysuri (101).

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

Kemoterapi

Patienter med primær T4b-tumorer, N2-N3 eller M+ sygdom samt patienter med recidiv efter tidligere cystektomi eller strålebehandling er kandidater til systemisk kemoterapi. De mest effektive enkeltstoffer har indtil for kort tid siden været cisplatin og metotrexat, hvorfor de fleste kombinationsregimer indeholdt netop disse to stoffer f.eks. methotrexat + vinblastin + adriamycin + cisplatin (MVAC). I mange lande er MVAC-regimet blevet opfattet som den gyldne standard ved kemobehandling af blærecancer. Dette skyldes at den potentielle levetidsgevinst af dette regime er blevet demonstreret i 2 randomiserede undersøgelser, som har vist at MVAC medfører en forlængelse af den mediane overlevelse med 8 – 12 måneder (102, 103). MVAC er imidlertid et meget toksisk regime med ca. 4 % toksiske dødsfald.

De mest lovende nye stoffer er gemcitabin og taxanerne med en responsrate for gemcitabin på ca. 25 % og med ca. 9 % komplette remissioner inkl. langvarige remissioner (104). Taxanerne som enkeltstoffer er dårligere undersøgt, men effekten er sandsynligvis i samme størrelsesorden ved patienter som ikke tidligere har fået kemoterapi mens gemcitabin synes at have større effekt end taxanerne, hvis der er givet tidligere cisplatin-holdig kemoterapi (105).

Kombinationsbehandling med gemcitabin og cisplatin (GC) har vist sig at være ligeværdigt med MVAC hvad angår effekt, men med langt færre bivirkninger og er nu standardbehandling til patienter med lokalt avanceret og/eller metastatisk blærecancer (106). Metastatisk blærecancer er en meget aggressiv kræftform, og ubehandlet er den mediane overlevelse 3-6 måneder. Ved anvendelse af kemoterapi i form af GC vil ca. 50 % af patienterne respondere, og ca. 15 % vil opnå totalt tumorsvind med en samlet median overlevelse på 13-14 måneder (104). Effekten er afhængig af en række prognostiske parametre, hvoraf de vigtigste er performance status, og hvorvidt der er viscerale metastaser (106, 107, 108). Patienter i god performance status (0-1) uden tegn på viscerale metastaser har en 5-års overlevelse efter kemoterapi på ca. 15 – 20 % (107, 109). Dette understreger betydningen af, at alle patienter med lokalt avanceret og/eller metastatisk blærecancer vurderes med henblik på muligheden for kemoterapi. Det er ligeledes vigtigt, at alle patienter, som responderer godt på kemoterapi, kontrolleres endoskopisk, med rektal eksploration og med CT af abdomen med henblik på operativ fjernelse og/eller strålebehandling af evt. resttumor eller recidiv.

Mellem 30 og 60 % af patienterne får metastaser uden for det lille bækken - uanset valg af radikal lokal/regional behandling. Metastaserne påvises overvejende indenfor de første 2 år efter primære radikale behandling, hvorfor det må derfor antages, at der som udgangspunkt har været mikrometastaser på behandlingstidspunktet. Forsøg med kemoterapi som neoadjuvant eller adjuvant behandling har ikke i enkelt forsøg kunnet påvise en signifikant forbedret overlevelse. En nylig meta-analyse har imidlertid vist, at neoadjuvant kemoterapi i forbindelse med cystektomi eller strålebehandling kan forlænge overlevelsen signifikant hos patienter med muskelinvasiv blærecancer (110). Gevinsten er lille og resultatet svækkes af at der i de enkelte studier ikke er redegjort tilstrækkeligt for behandlingen af recidiv. Kombinationskemoterapi givet på tidspunktet for recidiv kan således meget vel udligne den opnåede beskedne overlevelses gevinst. Desuden baseres neoadjuvant kemoterapi på en klinisk stadie inddeling, hvilket medfører risiko for overbehandling af en stor gruppe patienter. Udvælgelsen af patienter ved anvendelse af adjuvant kemoterapi sker ud fra en patologisk stadie inddeling, således at antallet af patienter som overbehandles bliver reduceret. Der er ikke påvist en overlevelses gevinst ved anvendelse af adjuvant kemoterapi (111).

Hverken neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi bør anvendes uden for rammerne af en forsøgsprotokol. Danske centre deltager aktuelt i en international randomiseret undersøgelse, som belyser effekten af adjuvant kemoterapi med gemcitabin og cisplatin (GC) givet umiddelbart efter cystektomi sammenlignet med cystektomi alene efterfulgt af kemoterapi ved recidiv hos patienter med pT3-pT4a og/eller N+ blærecancer.

Referencer:

- 1) Storm Hans H, Engholm Gerda. Relativ overlevelse for danske kræftpatienter diagnosticeret 1981 til 1997 og fulgt til år 2001. Ugeskrift Læger 2002;164: 2855-2864.
- 2) Bryan RT, Wallace DMA. Superficial bladder cancer – time to uncouple pT1 tumours from pTa tumours. Br J Urol 2002; 90: 846-55.
- 3) Hermann GG, Steven K, Horn T. Blære-cancer-registeret. Klinisk studierapport. Panum Institutet, Københavns Universitet, 1997.
- 4) Cavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. Int J Cancer 1989; 44: 605-10.
- 5) Mommsen Søren. Bladder cancer, Presenting symptoms, treatment delay and case-control epidemiology. FADL's Forlag, København 1985.
- 6) Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancer in males resulting from occupation: a systemic approach. Arch Environ Health 1991; 46: 6-15.
- 7) Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, Whiteneck GG, Lezot DC, Hamman RF. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: Evidence an associatiion between indwelling catheter use and bladder cancer. Arch Phys Med Rehabil 2002; 83: 346-51.
- 8) Sobin LH, Wittekind C. Classification of Malignant Tumors, 6th edn. Wiley-Liss: New York 2002.
- 9) Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. Br J Urol 2004; 93: 60-3.
- 10) Zieger K, Olsen PR, Wolf H, Højgaard K. Long term follow-up of superficial invasive bladder carcinoma with or without concomitant epithelial atypia. Scand J Urol Nephrol 2002; 36: 52-9.
- 11) Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. Br J Urol 2000; 85: 817-23.
- 12) Sørensen FB, Sasaki M, Fukuzawa S, Yamabe H, Olsen S, Yoshida O. Qualitative and quantitative histopathology in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. An international investigation of intra- and interobserver reproducibility. Lab Invest 1994; 70: 242-54.
- 13) Meijden Van der A, Sylvester R, Collette L, Bono A, Ten Kate F. The role and impact of pathology Invest 1994; 70: review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: A combined analysis of 5 European organization for research and treatment of cancer trials. J Urol 2000; 164: 1533-7.
- 14) Smits G, Schaafsma E, Kiemeney L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: Identification of subgroups with distinct risks of progression. Urology 1998; 52: 1009-13.
- 15) Le Bret T, Hervé JM, Barré P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, Botto H. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. Eur Urol 1998; 33: 170-4.
- 16) Silver DA, Stroumbakis N, Russo P, Fair WR, Herr HW. Ureteral carcinoma in situ at radical cystectomy: Does the margin matter? J Urol 1997; 158: 768-71.
- 17) Schoenberg MP, Carter HB, Epstein JI. Ureteral frozen analysis during cystectomy. A reassessment. J Urol 1996; 155: 1218-20.
- 18) Huguet-Pérez J, Palou J, Millán-Rodríguez F, Salvador-Bayarri J, Villavivencio-Mavrich H, Vicente-Rodríguez J. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. Eur Urol 2001; 40: 318-23.
- 19) Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, Loftus B, Butler MR. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: Natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. Eur Urol 2002; 42: 469-74.

- 20) Epstein JI, Amin MB, Reuter VE. Bladder biopsy interpretation. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins. Bladder biopsy interpretation, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 67-74.
- 21) Zieger K, Wolf H, Olsen pr, Højgaard K. Long-term survival of patients with bladder tumours: The significance of risk factors. *Br J Urol* 1998; 82: 667-72.
- 22) Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FMJ, Pavone-Macaluso M, Oosterlink W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1840-6.
- 23) Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tetu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: A proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998; 81: 692-8.
- 24) Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: Report from the british medical research council subgroup on superficial bladder cancer (Urological cancer working party). *J Urol* 1989; 142: 284-8.
- 25) Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, Nilsson B, Näslund I, Wiklund P. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: A long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol* 1998; 81: 686-91.
- 26) Dyrskjøt L, Thykjær T, Kruhøffer M, Jensen JL, Marcussen N, Hamilton-Dutoit S, Wolf H, Ørntoft TF. Identifying distinct classes of bladder carcinoma using microarrays. *Nat Genet* 2003; 33: 90-6.
- 27) Lynch TH, Waymont B, Dunn JA, Hughes MA, Wallace DMA. Repeat testing for haematuria and underlying urological pathology. *Br J Urol* 1994; 74: 730-2.
- 28) Hedelin H, Boman H, Holmäng S. Makroskopisk hematuri – utred alltid. Mikroskopisk – symtom, ålder avgör. *Läkartidningen* 2001; 98: 5498-5503.
- 29) Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691-8.
- 30) Flyger HL, Bjerrum PJ, West-Nielsen E, Bødker AW, Meyhoff HH. Urinstix anvendelighed til diagnostik af mikroskopisk hæmaturi. *Ugeskrift Læger* 1996; 158: 6759-62.
- 31) Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. *JAMA* 1986; 256: 224-9.
- 32) Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992; 148: 788-90.
- 33) Khan MA, Shaw G, Paris AMI. Is microscopic haematuria a urological emergency? *Br J Urol* 2002; 90: 355-7.
- 34) Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J. Strategies for asymptomatic microscopic haematuria: a prospective study of 1034 patients. *J Urol* 1990; 144: 99-101.
- 35) Howard RS, Golin AL. Long-term followup of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 1991; 145: 335-6.
- 36) Warshour DM, McCarthy SM, Street L, Bookbinder MJ, Glickman MG, Richter J, Hammers L, Taylor C, Rosenfield AT. Detection of renal masses; sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US and CT. *Radiology* 1988; 169: 363-5.
- 37) Janis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Lineham WM, Thakore KW, Walter MM. Small (3cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology* 1996, 198, 785-8.
- 38) Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, Ruiz-Deya G, Watson RA, Richter F, Irwin Jr R, Marburger M, Mydlo J, Lechner G, Cho KC, Gayle B. Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria. *J Urol* 2002; 167: 547-54.
- 39) Caoili EM, Cohan RH, Korobkin M, Platt JF, Francois IR, Faerber GJ, Montie JE, Ellis JH. Urinary tract abnormalities: Initial experience with multi-detector row CT urography. *Radiology* 2002; 222: 353-60.

- 40) O'Malley ME, Hahn PF, Yoder IC, Gazelle GS, McGovern FJ, Mueller PR. Comparison of excretory phase, helical computed tomography with intravenous urography in patients with painless haematuria. *Clinical Radiol* 2003; 58: 294-300.
- 41) Jurik AG. Vejledninger vedr. radiologiske procedurer. Dansk Radiologisk Selskab, marts 2003. www.drs.dk
- 42) Smith H, ed. *Annals of the ICRP: 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. London: Pergamon press 1990:176.
- 43) Kaneko M, Egushi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N. Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201: 798-802.
- 44) Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P, Hellsten S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma. Frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J Urol* 1989; 141: 1311-3.
- 45) Hastie KJ, Hamdy FC, Collins MC, Williams JL. Upper tract tumours following cystectomy for bladder cancer. Is routine intravenous urography worthwhile? *Br J Urol* 1991; 67: 29-31.
- 46) Malkowicz SB, Skinner DG. Development of upper tract carcinoma after cystectomy for bladder carcinoma. *Urology* 1990; 36: 20-2.
- 47) Zincke H, Garbeff PJ, Beahrs JR. Upper urinary tract transitional cell cancer after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1984; 131: 50-2.
- 48) Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (TIS): Its impact on management. *Urology* 1997; 49: 347-52.
- 49) Huguet-Perez J, Palou J, Millan-Rodriguez F, Salvador-Bayarri J, Villavicencio-Mavrich, Vicente-Rodriguez J. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 318-23.
- 50) Cheng D, Tempany CM. MR imaging of the prostate and bladder. *Semin Ultrasound CT MR* 1998, 19, 67-89.
- 51) Therasse P, Arbuck SG, Eisenbauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Globbeke MV, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92, 205-16.
- 52) Esposti PL, Moberger G, Zajicek J. The cytologic diagnosis of transitional cell tumors of the urinary bladder and its histology basis. *Acta Cytolog* 1980; 14: 145-55.
- 53) Zein T, Wajzman Z, Englander LS, Gamarra M, Lopez C, Huben RP, Pontes JE. Evaluation of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer and its correlation with selected site biopsies of the bladder mucosa. *J Urol* 1984; 132: 670-1.
- 54) Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: Does their projected utility fulfil clinical necessity? *Urology* 2001; 165: 1067-77.
- 55) Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lalleman G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS, Grigor KN, Hall RR, Hargraeve TB, Munson K, Newling DW, Richar B, Robinson MR, Ros MB, Smith PH, Willic JL, Whelan P. The effect of intravesical mitomycin C on the recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow-up. *J Urol* 1996; 155: 1233-8.
- 56) Oosterlinck W, Kurth KH, Schroeder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R, EORTC. A prospective European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomised 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: 749-52.
- 57) Bouffieux CH, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw H, Sylvester R. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitiocellular cell bladder carcinoma: results of 2 EORTC randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 1995; 153: 934-41.

- 58) Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C. European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 105-12.
- 59) Zieger K, Olsen PR, Wolf H, Højgaard K. Long term follow-up of superficial invasive bladder carcinoma with or without concomitant epithelial atypia. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 52-9.
- 60) Holmäng S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relation among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages TA and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995; 153: 1823-6.
- 61) Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, TIS and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994; 151: 31-6.
- 62) Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, Groshen S, Lieskovsky G, Boyd SD, Skinner DG. Radical cystectomy for high-risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995; 76: 833-9.
- 63) Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, Rassweiler J, Jocham D, Eisenberger F, Tauber R, Stenzl A, Hofstetter A. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus light endoscopy. *J Urol* 2002; 168: 475-8.
- 64) Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991; 146: 316-8.
- 65) Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: A prospective cohort study. *J Urol* 1997; 157: 800-4.
- 66) Hermann GG, Horn T, Steven K. The influence of the level of lamina propria invasion and the prevalence of P53 nuclear accumulation on survival in stage T1 transitional cell bladder cancer. *J Urol* 1998; 159: 91-4.
- 67) Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: A reference standard for high grade, invasive bladder cancer. *Br J Urol* 2003; 92: 12-7.
- 68) Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002; 41: 440-8.
- 69) Montie JE. Against bladder sparing surgery. *J Urol* 1999; 162: 452-7.
- 70) Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer (Cochrane Review), In: *The Cochrane Library*, 2002; 1: 1-15.
- 71) Gschwend JE, Fair WR, Vieweg J. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: Contemporary results and remaining controversies. *Eur Urol* 2000; 38: 121-30.
- 72) Osen I, Fosså SD, Majak B, Røtterud R, Berner A. Prognostic factors in muscle-invasive bladder cancer treated with radiotherapy: an immunohistochemical study. *Br J Urol* 1998; 81: 862-9.
- 73) Fossa SD, Waehre H, Aass N, Jacobsen AB, Olsen DR, Ous S. Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients. *Cancer* 1993; 72: 3036-43.
- 74) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-75.
- 75) Sengeløv L, von der Maase H. Radiotherapy in bladder cancer. *Radiother Oncol* 1999; 52:1-14.
- 76) Malmström P-U, Wijkström H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 1124-9.

- 77) Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M. Intravesical bacillus calmette-guerin in Ta and T1 bladder cancer (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: art. no. CD001986.
- 78) Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999; April; 161: 1120-3.
- 79) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168 : 1964-70.
- 80) Det Danske Cochrane Center, 2004, personal communication.
- 81) Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG. Complications of bacillus calmette-guirin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 135: 272-4.
- 82) Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000; 163; 1124-9.
- 83) Palou J, Laguna P, Millan-Rodriguez F, Hall RR, Salvador-Bayarri J, Vicente-Rodriguez J. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol* 2001; 165: 1488-91.
- 84) Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: Extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998; 160: 2015-20.
- 85) Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon JP, Schulman C. Complications for radical cystectomy. *Eur Urol* 2001; 39: 79-84.
- 86) Jensen KM-E, Månsson W, Bakke A xxx. Reconstructive urology in the Nordic countries: A hospital questionnaire survey. *Scand J Urol Nephrol* ??????
- 87) Månsson A, Månsson W. When the bladder is gone: Quality of life following different types of urinary diversion. *World J Urol* 1999; 17: 211-8.
- 88) Horenblas S, Meinhardt W, Ijzerman W, Moonen LFM. Sexuality preserving cystectomy and neobladder: Initial results. *J Urol* 2001; 166: 837-40.
- 89) Schmidt JD, Hawtrey CE, Flocks RH, Culp DA. Complications, results and problems of ileal conduit diversion. *J Urol* 1973; 109: 210-6.
- 90) Marshall FF, Leadbetter WF, Dretler SP. Ileal conduit parastomal hernia. *J Urol* 1975; 114: 40-2.
- 91) Sullivan JW, Grabstald H, Whitmore WF Jr. Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: Review of 336 cases. *J Urol* 1980; 124: 797-801.
- 92) Middleton AW Jr, Hendren WH. Ileal conduit in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1979. *J Urol* 1976; 115: 591-5.
- 93) Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH. Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later: Analysis of complications pyelography, renal function and bacteriology. *J Urol* 1975; 114: 289-95.
- 94) Richie JP. Intestinal loop urinary diversion in children. *J Urol* 1974; 111: 687-9.
- 95) Studer UR, Danuser H, MertzVW, Springer JP, Zingg EJ. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an efferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol* 1995; 154: 49-56.
- 96) Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried H-W, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: Complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* 1999; 161: 422-

- 97) Mills RD, Studer UR. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol* 1999; 161: 1057-66.
- 98) Sengeløv L, Klintorp S, Havsteen H, Kamby C, Hansen SL, von der Maase H. Treatment outcome following radiotherapy in elderly patients with bladder cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 53-8.
- 99) Fokdal L, Høyer M, Meldgaard P, von der Maase H. Long-term bladder, colorectal, and sexual function after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004; 51: 139-45.
- 100) Henningsohn L, Wijkstrom H, Dickman PW, Bergmark K, Steineck G. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2002; 62: 215-25.
- 101) Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, Roberts JT, Graham JD, Hoskin PJ, Fosså SD, Uscinska BM, Parmar MKB. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 379-88.
- 102) Logothetis CJ, Dezeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCAS chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-5.
- 103) Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghaven D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-73.
- 104) von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3: 11-9.
- 105) von der Maase H, Sengeløv L. Chemotherapy in locally advanced and metastatic bladder cancer. *Am J Cancer* 2005; 4: 1-13.
- 106) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large randomized multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068-77.
- 107) Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI **XXX**. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3173-81.
- 108) Sengeløv L, Kamby C, Geertsen P, Andersen LJ, von der Maase H. Predictive factors of response to cisplatin-based chemotherapy and the relation of response to survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46: 357-64.
- 109) Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, Roychowdhury D, Dogliotti L, Seymour L, Kaufmann D, Moore M. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002; 7: 153-7.
- 110) Vale C and Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927-34.
- 111) Sengeløv L, von der Maase H. Kemoterapi til radikal behandling af patienter med muskelinvasiv blærecancer. *Ugeskr Læger* 2005; 167: 749-51.