



## Urinblæretumorer

### *Betænkning*

Dansk Blærecancerudvalg  
af 1993

Ad hoc-redaktion:

Torben Krarup  
Karsten Nielsen  
Hans Wolf

**INDHOLDSFORTEGNELSE**

Indledning	1
Forekomst	1
Ætiologi og patogenese	2
Blærecancersygdommens naturhistorie	2
Prognostiske faktorer	2
T-kategori	2
N- og M-kategori	3
Tumorgrad	3
Sekundær carcinoma in situ	3
Molekylærbiologiske ændringer	3
Blæretumorsygdommens symptomatologi	3
Makroskopisk hæmaturi	3
Mikroskopisk hæmaturi	3
Undersøgelser med henblik på klassifikation i TNM-systemet	4
UICC's klassifikationsregler, Fourth Edition, 2nd revision 1992	4
Ændrede klassifikationsregler i forhold til UICC 1978	4
T-klassifikation	5
Uretrocystoskopi	5
Bimanuel eksploration	5
Biopsi/tumorresektionsprocedure	5
Cytologisk undersøgelse af urin og blæreskyllevand	6
Billeddiagnostik	7
Urografi	7
Transabdominal ultralyd	7
Endoluminal ultralyd	7
CT-skanning	7
MR-skanning	7
N-klassifikation	8
Billeddiagnostik	8
Lymfeknudestatus	8
M-klassifikation	8
Behandling og kontrol af blæretumorer	8
Ikke-invasive blæretumorer	8
T <sub>a</sub> -tumor	8
T <sub>is</sub> -tumor (carcinoma in situ per se)	9
Invasive blæretumorer	9
T <sub>1</sub> -tumor (bindevævsinvasiv tumor)	9
T <sub>2</sub> -T <sub>4b</sub> -tumor (muskelinvasiv tumor)	10
Primær behandling	10
Sekundær behandling	11
Kontrol	12
Registrering og diagnosekodning	13
Henvisning og visitation	13
Ændringer i forhold til 1982-betænkningen	13

**INDLEDNING**

I 1982 publicerede Dansk Urologisk Selskabs »Blærecancerudvalg af 1978« den såkaldte »Blærecancerbetænkning af 1982« (Ugeskr Læger 1982; 144: 1063-74). Urologer og urologisk interesserede kirurger i Danmark har i de forløbne 14 år været bekendt med betænkningens indhold og i det væsentlige fulgt dens retningslinier vedr. diagnostik, behandling og kontrol af patienter med blæretumorer. Betænkningen har således dannet hovedreference for håndteringen af denne patientgruppe i Danmark.

Det tidligere blærecancerudvalg ændredes i 1992 til »Dansk Uro-onkologisk Udvalg«, som med Dansk Urologisk Selskabs generalforsamlings accept sammen med Dansk Selskab for Cytologi og Patologisk Anatomi og Dansk Selskab for Onkologi i foråret 1993 nedsatte »Blærecancerudvalget af 1993«.

Kommissoriet var at revidere og opdatere blærecancerbetænkningen af 1982.

Således fik »Blærecancerudvalget af 1993« følgende sammensætning:

*Fra Dansk Urologisk Selskab:* Afdelingslæge *Jesper Eldrup*, overlæge, dr.med. *Torben Krarup* (formand), overlæge, dr.med. *Hans Henrik Meyhoff*, overlæge, dr.med. *Søren Mommsen*, overlæge, dr.med. *Kenneth Steven*, overlæge, dr.med. *Bent L. Sørensen* og professor, overlæge, dr.med. *Hans Wolf*. *Fra Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi:* Overlæge dr.med. *Thomas Horn*, overlæge, dr.med. *Karsten Nielsen* og overlæge *Henrik Starklint*. *Fra Dansk Selskab for Onkologi:* Overlæge, dr.med. *Svend Aage Engelholm*, afdelingslæge, dr.med. *Claus Kamby* og professor, overlæge, dr.med. *Hans von der Maase*.

Som ad hoc tilkaldt konsulent vedr. billeddiagnostik har udvalget benyttet overlæge, dr.med. *Karen Damgaard-Petersen*.

Udvalget har afholdt i alt ni møder i perioden 17.8.1993-18.6.1996. Udvalget delte sig primært i undergrupper med hver sit emnekompleks. Disse undergrupper har produceret skriftlige bidrag, som er diskuteret i hele udvalget. I august 1994 nedsattes en redaktionskomité bestående af *Torben Krarup*, *Karsten Nielsen* og *Hans Wolf* med henblik på at sammenskrive delarbejderne til den egentlige »Blærecancerbetænkning af 1996«.

**FOREKOMST**

Antal nyregistrerede blæretumorer har i Danmark været jævnt stigende, siden cancerregistreringen begyndte i 1942 og frem til 1988, hvor der blev registreret 1.638 nye tilfælde. Der er sket en fordobling af antallet hvert tiende år. Efter 1988 er både antal nye tilfælde og incidens stagnerende eller faldende. Forholdet mellem mænd og kvinder, der får blæretumor, er 3:1.

Hos mænd er blæretumorsygdommen den tredje hyppigste tumorsygdom i incidens (hudtumor undtaget), kun overgået af lungecancer og prostatacancer. Tillige er blæretumor den mest prævalente tumorsygdom med 10.347 personer i 1990, heraf 25,3% kvinder.

Sygdommen er hos begge køn hyppigst i alderen 60-79 år med aldersgennemsnit 66-67 år. Danmark har sammen med Sydafrika og England verdens højeste hyppighed af blære-

tumorer, og i de andre skandinaviske lande er hyppigheden betydelig lavere end i Danmark.

I Københavnsområdet forekommer uroteliale tumorer to gange hyppigere end i landområder, således at der ikke alene globalt, men også inden for det enkelte land er betydelig variation i hyppighed.

På grundlag af sygdommens udvikling i incidens og mortalitet synes prognosen for patienter med blæretumorer at være forbedret herhjemme. Noget tilsvarende fremgår af amerikanske blærecancerstatistikker.

På diagnosetidspunktet er ca. 50% af blæretumorerne ikke-invasive (T<sub>a</sub>-tumorer, benigne blæretumorer) og 50% invasive (T<sub>1-4b</sub>-tumorer, maligne tumorer). Af disse er ca. halvdelen bindevævsinvasive (T<sub>1</sub>-tumorer) og halvdelen muskelinvasive (T<sub>2-4b</sub>-tumorer).

Histologisk er blæretumorer i Danmark i langt overvejende grad transitiocellulære tumorer (>95%). De resterende få procent er planocellulære carcinomer, adenokarcinomer eller mesenkymale tumorer.

#### **ÆTIOLOGI OG PATOGENESE**

Cigaretrykning, erhvervsmæssig eksposition for aromatiske aminer og andre kemikalier samt *Schistosoma haematobium* (bilharziose) er globalt kendte årsager til blæretumorer. I Danmark formodes det, at ca. 50% af blæretumorerne kan tilskrives tobaksrykning, og at 10% er erhvervsmæssigt betinget.

Ligeledes anses det antineoplastiske stof cyclophosphamid samt medicinsk anvendelse af fenacetin at udgøre en risiko.

Da det er kendt, at udviklingen af blæretumorer foregår over lang tid – måske 20-30 år – er en erhvervsanamnese og tobaksanamnese vigtig.

Patogenesen formodes at være en direkte påvirkning af urotelcellernes DNA efter metabolisk aktivering af karcinogenet. Den metaboliske aktivering, som foregår i leveren, er genetisk reguleret og bestemmende for individets risiko for at få blærecancer efter eksposition. Da latenstiden er lang, kan sammenhængen mellem eksposition og opståelse af blærecancer være vanskelig at erkende.

I Danmark forudgås planocellulært karcinom ofte af en mangelrig tilstand med keratiniserende planocellulær metaplasia, som i meget lang tid er uden dysplasi.

#### **BLÆRECANCERSYGDOMMENS NATURHISTORIE**

En blæretumor fremtræder ved diagnosen enten som en godartet, ikke-invasiv tumor (ca. 50%) eller som en ondartet, invasiv voksende tumor (ca. 50%). Den godartede, ikke-invasive blæretumor, som sædvanligvis er en transitionalcelletumor, er oftest højt differentieret (grad I-II), og det er karakteristisk, at få (ca. 10%) af disse tumorer i forløbet bliver invasivt voksende, når de recidiverer. De invasivt voksende transitionalcelletumorer, der oftest er lavt differentierende (grad III-IV), samt adenokarcinomer og planocellulære carcinomer har til gengæld stor progressions- og spredningstendens.

Efter primær fjernelse af en blæretumor er der risiko for recidiv. Det kan være et lokalt recidiv eller en ny tumor et helt andet sted i blæren, i urethra, i de øvre urinvejs urotel eller i prostata. Ikke-invasive tumorer recidiverer i ca. 50% af tilfældene, invasive tumorer endnu hyppigere (ca. 70%). Me-

dens de primært ikke-invasive, højt differentierede tumorer oftest bevarer deres differentieringsgrad og sjældent invaderer det underliggende væv, har de primært lavt differentierede blæretumorer vedvarende et stort invasionspotentialt med risiko for lokal progression og metastasering.

Recidivtendensen hænger sammen med, at blæretumorsygdommen ofte er en panurotelial sygdom, hvor fokale dysplastiske områder kan danne eksofytiske tumorer. Dette har været vanskeligt at dokumentere ved de højt differentierede tumorer, hvorimod den panuroteliale lidelse ved de lavt differentierede og invasivt voksende tumorer kan dokumenteres ved, at man tager forudlokaliserede slimhindebiopsier andre steder i blæren («selected site biopsies»). I sådanne biopsier ses i mere end 50% af tilfældene dysplastiske urotelforandringer eller regulært carcinoma in situ (flad uroteldysplasi grad III). Sådanne dysplastiske forandringer kan ikke altid afsløres ved biopsi, men kan så sandsynliggøres ved positiv urincytologisk undersøgelse efter tumorresektion. Carcinoma in situ kan også findes uden samtidig eller tidligere eksofytisk tumor, såkaldt primært carcinoma in situ (carcinoma in situ per se). Tilstedeværelsen af både ledsagende og primært carcinoma in situ er prædiktiv for recidiv og progression. På den anden side kan carcinoma in situ bestå i flere år før udvikling af invasiv cancer.

De senere års fremskridt inden for molekylærbiologien har bidraget til et klarere billede af de uroteliale tumors udvikling.

Det er tænkeligt, at fastlæggelse af deletions- og mutationsmønstret i den enkelte tumor i fremtiden kan have betydning for både behandling og prognose af den enkelte patient.

Det invasivt voksende blærekarcinom har et stort metastaseringspotentialt, således at tumor på diagnosetidspunktet ofte ikke er lokaliseret til blæren alene, men har lymfeknudemetastaser eller fjernmetastaser. Jo dybere tumor infiltrerer blærevæggen, des større er risikoen for, at der er metastaser. Således er dyb muskelinvasion ledsaget af metastaser i 40-50% af tilfældene. Dette har store prognostiske implikationer, da metastasering for øjeblikket er uforenelig med overlevelse på længere sigt. Den kliniske diagnostik og behandling har som hovedformål at finde og behandle tumor, medens den endnu er lokaliseret, hvad enten behandlingen er kirurgi eller stråler.

#### **PROGNOSTISKE FAKTORER**

Blærecancersygdommens prognose afhænger af dens dybdevækst i blæren (T-kategori), tilstedeværelse af metastaser (N- og M-kategori), differentieringsgrad, sygdommens udbredelse i urotelet og omfanget af molekylære/genetiske ændringer. Disse faktorer er i stor udstrækning indbyrdes afhængige, således at kun T-kategori og N, M-kategori som oftest er uafhængige variabler i multivariansanalyser.

#### **T-KATEGORI**

Patienter med transuretralt behandlede ikke-invasive blæretumorer (T<sub>a</sub>) har stort set samme overlevelsesrate som normalbefolkningen. Overlevelsen for patienter behandlet for invasive tumorer er nøje relateret til tumors dybdevækst i blæren. Allerede ved overfladisk invasion (T<sub>1</sub>) falder femårsoverlevelsen til 80% pga. recidiv og progression. Inden for denne kategori er overlevelsesraten afhængig af, hvor-

vidt tumor, første gang den ses, er invasivt voksende i den papillomatøse tumors grundstok eller i den egentlige lamina propria. Femårsoverlevelsen for T<sub>is</sub> er ca. 50%. Prognosen for muskelinvasiv blærecancer er endnu alvorligere, idet femårsoverlevelsen efter behandling af T<sub>2</sub>-tumorer er 25-75%, T<sub>3</sub>-tumorer 15-60% og T<sub>4</sub>-tumorer 0-20%.

#### N- OG M-KATEGORI

Den alvorlige prognose for muskelinvaderende tumorer er betinget af den nære sammenhæng mellem T-kategori og tilstedeværelsen af lymfeknudemetastaser (N-kategori) og fjermetastaser (M-kategori), idet dissemineret sygdom som hovedregel er uforenelig med overlevelse på længere sigt.

Femårsoverlevelsen ved N<sub>+</sub>-sygdom er 0-20%, medens den mediane overlevelse ubehandlet ved M<sub>+</sub> er 3-5 måneder.

#### TUMORGRAD

Der er tydelig sammenhæng mellem differentieringsgraden af transitionalcelletumorer og patientoverlevelse. I mange opgørelser er tumorgrad imidlertid ikke en selvstændig prognostisk variabel, hvilket er betinget af, at primære grad I-tumorer praktisk taget aldrig og primære grad II-tumorer sjældent er invasivt voksende, hvorimod grad III- og IV-tumorer som hovedregel er invasive.

Ca. 20% af grad II ikke-invasive tumorer (T<sub>a</sub>), som recidiverer, vil progredierte (ca. 10% af alle T<sub>a</sub>, grad II-tumorer). Denne gruppe har således et uforudsigeligt forløb, både hvad angår recidiv og progression, selv om multiplicitet, størrelse og udseende har prognostisk betydning. Der er gjort mange anstrengelser for at forudsige forløbet af denne type transitionalcelletumorer (cytologisk opdeling i grad IIa og IIb, flowcytometrisk DNA-analyse, deletion af ABO-blodtypeantigener, stereologisk måling af kernevolumina osv.). Sådanne undersøgelser har som regel en prognostisk betydning, men har hidtil ikke vundet indpas i klinisk praksis i Danmark. De få primære T<sub>a</sub> grad III- og IV-tumorer recidiverer ofte (mere end 70% af tilfældene), ligesom de ved recidiv progredierer til invasiv cancer.

Prognosen for denne tumortype adskiller sig ikke fra primære T<sub>1</sub>-tumorer.

#### SEKUNDÆRT CARCINOMA IN SITU

Forekomsten af ledsagende carcinoma in situ ved T<sub>1</sub>-tumorer er en vigtig prognostisk faktor både for recidiv, progression og overlevelse. De fleste tumorer med ledsagende carcinoma in situ vil recidivere. Ca. halvdelen af patienterne vil inden for fem år få en muskelinvasiv eller metastaserende blærecancer, og langt de fleste vil progredierte, hvis patienterne følges i mere end ti år. Ved strålebehandling af blærecancer er tilstedeværelsen af ledsagende carcinoma in situ ligeledes en betydningsfuld prognostisk faktor både for recidiv og overlevelse.

#### MOLEKYLÆRBIOLOGISKE ÆNDRINGER

Der er næppe tvivl om, at påvisning af molekylærbioologiske og kromosomale ændringer i tumor i fremtiden vil kunne anvendes til prognostisering af blærecancersygdommen. Der er således allerede nu undersøgelser, der viser, at påvisning af mutationer i P53-genet (et tumorsuppressorgen)

– fx ved immunhistologisk undersøgelse af såkaldt P53-protein intranukleært – ikke alene reflekterer tumorkategori ved diagnose, men i multivariansanalyser også er en uafhængig prognostisk variabel, uafhængig af grad, T-kategori og N, M-kategori.

#### BLÆRETUMORSYGDOMMENS SYMPTOMATOLOGI

Hovedsymptomet ved blæretumorer er hæmaturi, idet omkring 80% af patienterne debuterer med makroskopisk, evt. monosymptomatisk, hæmaturi. Makroskopisk hæmaturi er i sig selv et væsentligt og hyppigt symptom i almindelig klinisk praksis, og 10-20% af patienter med makroskopisk hæmaturi viser sig at have en tumor i urinvejene. Flertallet af disse vil være blæretumorer.

Omkring 20% af blæretumorpatienter har irritative blæresymptomer, hvoraf 50% er inficerede. Det kan dreje sig om prostatismerter, pollakisuri, dysuri, supra-/retropubiske smerter eller ubehag mv. Disse symptomer vil ofte simulere banale cystitissymptomer hos kvinder og prostatismer hos mænd og er årsag til en betydelig forsinkelser af korrekt diagnostik og behandling hos mange blæretumorpatienter.

Kun sjældent debuterer blæretumorsygdommen med symptomer, der kan tilskrives lokalt avanceret eller metastaseret sygdom: Ensidige flanksmerter, underkstremitetslymfødem, lungesyntomer, leversyntomer, knoglesmerter.

#### MAKROSKOPISK HÆMATURI

Alle patienter med *makroskopisk hæmaturi* skal derfor undersøges mhp. påvisning eller udelukkelse af en tumor i urinvejene. »Fuld urologisk udredning« i denne sammenhæng kræver som et minimum i.v. urografi og cystoskopi – ved negative undersøgelser tillige urincytologisk undersøgelse. Nogle centre anvender urincytologisk undersøgelse i alle tilfælde. Udvalget er af den opfattelse, at ultralydskanning af nyrene ikke kan erstatte urografi, især da mindre urotelcelletumorer i øvre urinveje derved vil unddrage sig diagnostik.

#### MIKROSKOPISK HÆMATURI

*Mikroskopisk hæmaturi (stixhæmaturi)* udgør et konstant eller stigende problem i almen og urologisk praksis. På den ene side kendes nedre grænse for normaludskillelse af erythrocytter i urin ikke med sikkerhed, om end det angives, at 95% af en normalbefolkning udskiller otte erythrocytter per synsfelt v. 400 × forstørrelse. På den anden side har de fleste klinisk-kemiske afdelinger af ressourcemæssige grunde ladet urinmikroskopi erstatte af stixmetoden til påvisning af erythrocyturi. Følsomheden ved stixmetoden angives at svare til positiv reaktion ved 5-10 erythrocytter per synsfelt. Det er imidlertid en kendsgerning, at stixmetoden er behæftet med mange falsk positive resultater, fx hvis tidsfrist og aflæsningssteknik ikke overholdes. Nylige undersøgelser tyder på, at stixundersøgelse og urinmikroskopi er ligeværdige, såfremt stixaflysning foretages korrekt af en øvet aflæser.

Falsk negativ stixundersøgelse forekommer også, fx hos patienter der indtager C-vitamin. Ideelt burde alle positive stixundersøgelser verificeres ved regelret urinmikroskopi,

men dette er næppe realistisk. Udvalget anbefaler derfor følgende retningslinier for udredning:

Stixhæmaturi samtidig med irritative blæresymptomer i fravær af urinvejsinfektion (negativ for nitrit og leukocytter): Udredning som ved makroskopisk hæmaturi.

Tilfældigt opdaget, asymptomatisk stixhæmaturi: Patienter >50 år samt risikogrupper (tobak, erhvervssekspotion) udredes som ved makroskopisk hæmaturi. Patienter <50 år bør ved gentagen stixhæmaturi (2-3 positive undersøgelser med ugers interval) have gjort urincytologisk undersøgelse og urografi, evt. flexcystoskopi.

## UNDERSØGELSER TIL KLASSIFIKATION I TNM-SYSTEMET

Enhver nydiagnosticeret blæretumorpatient bør undersøges på en måde, som tillader den mest nøjagtige klassifikation i TNM-systemets kategorier. I mange tilfælde drejer det sig om få og simple undersøgelser (T<sub>a</sub>-tumor), men med tiltagende invasionspotentiale stiger også graden af den kompleksitet, hvormed patienterne bør undersøges.

Formålet med at beskrive den enkelte patients sygdom i T-, N- og M-kategorier er dels, at disse udgør vigtige prognostiske faktorer, dels at der derved skabes et standardiseret grundlag for valg af behandling.

### UICC'S KLASSIFIKATIONSREGLER, 4. UDGAVE, 2. REVISION 1992

Det er udvalgets opfattelse, at *UICC's klassifikationsregler, 4. udgave, 2. revision 1992*, skal følges. Disse er nedenfor gengivet bortset fra histologisk gradering, R-klassifikation og gruppering i stadier.

#### Rules for Classification

The following are the procedures for assessment of the T, N and M categories:

**T categories** Physical examination, imaging, endoscopy and biopsy

**N categories** Physical examination and imaging

**M categories** Physical examination and imaging

#### Regional Lymph Nodes

The regional lymph nodes are the nodes of the true pelvis which essentially are the pelvic nodes below the bifurcation of the common iliac arteries. Laterality does not affect the N classification.

#### TNM Clinical Classification

T – Primary Tumour

The suffix (m) should be added to the appropriate T category to indicate multiple tumours. The suffix (is) may be added to any T to indicate presence of associated carcinoma in situ.

T<sub>X</sub> Primary tumour cannot be assessed

T<sub>0</sub> No evidence of primary tumour

T<sub>a</sub> Non-invasive papillary tumour

T<sub>is</sub> Carcinoma in situ: »flat tumour«

T<sub>1</sub> Tumour invades subepithelial connective tissue

T<sub>2</sub> Tumour invades superficial muscle (inner half)

T<sub>3</sub> Tumour invades deep muscle or perivesical fat

T<sub>3a</sub> Tumour invades deep muscle (outer half)

T<sub>3b</sub> Tumour invades perivesical fat

(i) Microscopically

(ii) Macroscopically (extravesical mass)

T<sub>4</sub> Tumour invades any of the following: Prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall

T<sub>4a</sub> Tumour invades prostate, uterus, vagina

T<sub>4b</sub> Tumour invades pelvic wall, abdominal wall

#### pTNM Pathological Classification

The pT, pN and pM categories correspond to the T, N and M categories.

#### N – Regional Lymph Nodes

N<sub>X</sub> Regional lymph nodes cannot be assessed

N<sub>0</sub> No regional lymph node metastasis

N<sub>1</sub> Metastasis in a single lymph node 2 cm or less in greatest dimension

N<sub>2</sub> Metastasis in a single lymph node more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes, none more than 5 cm in greatest dimension.

N<sub>3</sub> Metastasis in a lymph node more than 5 cm in greatest dimension

#### Distant Metastasis

The definitions of the M categories for all urological tumours except prostate are:

#### M – Distant Metastasis

M<sub>X</sub> Presence of distant metastasis cannot be assessed

M<sub>0</sub> No distant metastasis

M<sub>1</sub> Distant metastasis

Tabel 1. Summary.

Urinary bladder	
T <sub>a</sub> . . . . .	Papillary non-invasive
T <sub>is</sub> . . . . .	In situ: »flat tumour«
T <sub>1</sub> . . . . .	Subepithelial connective tissue
T <sub>2</sub> . . . . .	Superficial muscle (inner half)
T <sub>3</sub> . . . . .	Deep muscle or perivesical fat
T <sub>3a</sub> . . . . .	Deep muscle (outer half)
T <sub>3b</sub> . . . . .	Perivesical fat
T <sub>4</sub> . . . . .	Prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T <sub>4a</sub> . . . . .	Prostate, uterus, vagina
T <sub>4b</sub> . . . . .	Pelvic wall, abdominal wall
N <sub>1</sub> . . . . .	Single <2 cm
N <sub>2</sub> . . . . .	Single ≥2 to 5 cm, multiple ≤5 cm
N <sub>3</sub> . . . . .	>5 cm

## ÆNDREDE KLASSIFIKATIONSREGLER

### I FORHOLD TIL UICC 1978

I Blærecancerbetænkning af 1982 er der redegjort for UICC's TNM-klassifikation fra 1978, og denne har dannet grundlag for undersøgelse og kategorisering af blærecancerpatienter siden da, uanset at UICC publicerede 4. udgave i 1987.

Nedenfor redegøres derfor for de vigtigste ændringer imellem klassifikationsreglerne fra 1978 og den ovenfor givne fra 1992.

*Generelt:* Systemet er forenklet.

*Vedr. T-kategori:* Palpationskriteriet er bortfaldet, og invasionskriteriet er nu eneafgørende for placering i T-kategori. Imidlertid er udvalget af den opfattelse, at omhyggelig bimanuel palpation er lige så vigtig ved den kliniske vurdering, som den altid har været.

*Vedr. N-kategori:* Reglerne anfører nu udelukkende lymfeknuder regionalt (of the true pelvis) og ikke som tidligere også jukstaregionalt. Lateralitetskriteriet er bortfaldet, og N-kategorien afgøres udelukkende af regionale lymfeknuder størrelse og antal.

*Vedr. M-kategori:* Ingen ændringer bortset fra forslag til hvorledes M<sub>1</sub> kan specificeres.

Reglernes histopatologiske gradering er ikke aftrykt, fordi disse refererer til WHO's graderingssystem, og udvalget anbefaler, at *Bergkvists* graderingssystem fra 1965 fortsat skal følges. Endelig går udvalget ikke ind for »stage grouping«, hvorfor disse regler ikke er aftrykt.

Korrekt placering af den enkelte patients sygdom i TNM-kategorier kræver en kombination af kliniske, endoskopiske og billeddiagnostiske undersøgelser. Disse skal samtidig redegøre for tumors histologiske type og differentieringsgrad.

I det følgende redegøres for udvalgets rekommandationer vedr. diagnostiske procedurer. For helhedens skyld inkluderes under beskrivelsen af T-klassifikationen tillige udvalgets synspunkter vedr. anvendelse af frysemikroskopi, undersøgelse af cystektomi præparater samt anvendelse af cytodiagnostik på urin og skyllevand.

## T-KLASSIFIKATION

Ifølge UICC's regler er de nødvendige procedurer klinisk undersøgelse, billeddiagnostik, endoskopi og biopsi.

Udvalget anbefaler, at alle patienter mhp. T-klassifikation får foretaget i.v. urografi, cystoskopi og bimanuel eksploration i universel eller evt. epidural/spinal anæstesi med biopsi og/eller transuretral tumorresektion (TURB, TURV). I mange tilfælde vil dette indgreb tillige være den definitive behandling af blæretumorpatienten (T<sub>a</sub>-tumorer, visse T<sub>1</sub>-tumorer), og det histologiske materiale er nødvendigt til fastlæggelse af T-kategorien. Mange urologer foretager desuden cytologisk undersøgelse af urin og/eller blæreskyllevand i forbindelse med den primære undersøgelse.

I nogle tilfælde yder billeddiagnostik værdifulde bidrag til T-klassifikationen.

## Uretrocystoskopi

Eksofytiske tumorer kan iagttages og beskrives. Carcinoma in situ (primært eller ledsagende) kan ikke altid iagttages. Synlige tumorer beskrives med hensyn til deres størrelse, antal, lokalisation og udbredelse. Desuden beskrives, om de er papillifere eller solide, stilkede eller bredbaserede, ulcererende eller nekrotiske. Der bør udvises særlig omhyggelighed med hensyn til beskrivelse af forvæggen, som ofte er vanskeligt tilgængelig for endoskopi og bioptisk procedure. Udseendet af ikketumor bærende blæreslimhinde beskrives. Pars prostatica urethrae samt hele resten af urethra bør ligeledes beskrives. Det anbefales at indføre cystoskopet under visuel kontrol for ikke ved blind indføring at »fræse« evt. uretraltumorer bort.

## Bimanuel palpation

Selv om palpationskriteriet er bortfaldet som led i T-klassifikationen, er omhyggelig bimanuel eksploration fortsat en vigtig og uundværlig undersøgelse til afgørelse af teknisk operabilitet. Anæstesi er nødvendig ved den primære vurdering af patienter med invasive tumorer, dels for at sikre udtagning af tilstrækkeligt materiale til histologisk vurdering, dels for at sikre tilstrækkelig relaxsation til bimanuel palpation. Universel anæstesi med muskelrelaxsation er at foretrække frem for epidural og spinal anæstesi, fordi disse to anæstesiformer ikke omfatter muskelrelaxsation og derved ikke beskytter mod »obturatoriusspjæt« og ej heller giver ideelle forudsætninger for den bimanuelle palpation.

Palpationen bør foregå på tom blære før og efter tumorresektion. Hvis tumor kan palperes, beskrives det, om den er hård eller blød, fikseret eller mobil, sammenhængende med eller fri af prostata, vagina, uterus.

Det bør noteres, om eksplorationsbetingelserne er gode eller dårlige. Dårlige betingelser er sædvanligvis adipøse patienter, dårlig anæstesi, tumorlokalisering i forvæggen (retropubisk).

## Biopsi/tumorresektionsprocedure/histologisk undersøgelse

Afgørende for en blæretumors biologiske adfærd og hermed også valg af terapi er:

1. Den histologiske grad og differentiering.
2. Tilstedeværelse og udstrækning af invasiv vækst.
3. Tilstedeværelsen af dysplasi eller carcinoma in situ.

For at sikre, at disse krav til histopatologisk diagnostik imødekommes, er en standardiseret procedure nødvendig.

Udvalget anbefaler følgende procedure

1. Tumor resekeres, om muligt fuldstændigt. Alt materiale sendes i præparatglas med neutral buffet formalinopløsning mhp. bedømmelse af nedennævnte parametre.
2. Der foretages resektionsbiopsi fra resektionsfladen mhp. bedømmelse af tumorresektionens radikalitet.
3. Biopsier fra ikketumor bærende del af blæreslimhinden (»selected site biopsies«) tages med kold tang. (Kan undlades såfremt operatøren bedømmer det som en højt-differentieret T<sub>a</sub>-tumor. Viser histologien noget andet, tages »selected site biopsies« ved næstfølgende kontrolcystoskopi):

- fra forvæg
- fra bagvæg
- lateralt for venstre ureterostium
- lateralt for højre ureterostium
- fra trigonum
- fra pars prostatica urethrae (colliculus-nært)

I forbindelse med den beskrevne procedure har udvalget følgende bemærkninger i sammenligning med tilsvarende procedure i 1982-betænkningen:

Der tages ikke »kold biopsi« fra hovedtumor, den anbefales nu umiddelbart resekeret. Resektion er ofte ikke alene diagnostisk, men terapeutisk. Dette er først dokumenteret, når mikroskopisk undersøgelse foreligger, men urologen har ofte en klar fornemmelse af, hvilket T-stadium det

drejer sig om. Resektionsfladebiopsien anbefales nu taget med resektionssslynge og ikke med kold biopsitang. Herved øges repræsentativiteten af materialet, idet det tilstræbes, at hele fladen fjernes. Ved anvendelse af ren skærestrøm og hurtig arbejdsgang minimeres koagulationsnekroser i det fjernede væv. Sværere koagulationsnekroser vanskeliggør histopatologisk vurdering.

Ved den primære vurdering skal følgende oplysninger foreligge efter den histologiske undersøgelse af resektionsmateriale og »selected site biopsies« eller cystektomi præparater:

Ad resektionsmateriale og »selected site biopsies«  
Resektionsmateriale

1. Hvorvidt der foreligger en eksofytisk, papillifer tumor eller en solid tumor, evt. en kombination.
2. Hvorvidt lamina propria og tunica muscularis er repræsenteret.
3. Klassifikation af tumor: Hvorvidt der foreligger
  - a) uroteltumor
  - b) uroteltumor med planocellulær eller glandulær metaplasia
  - c) inverteret papillom
  - d) planocellulært karcinom
  - e) adenokarcinom
  - f) andet.
4. Uroteltumors cellulære differentieringsgrad efter *Bergkvist*.
5. Hvorvidt der foreligger dysplasi eller carcinoma in situ i slimhinden.
6. Dybdevækst (invasion)
  - a) i papillifere grundstokke
  - b) i lamina propria; om muligt skelnes mellem superficiel og dyb lamina propria-invasion
  - c) i tunica muscularis; om muligt skelnes mellem superficiel og dyb muscularis-invasion
  - d) Invasion i perivesikalt fedtvæv.
7. Karinvasion: Lymfekar og/eller blodkar.
8. Ved evt. resektionsfladebiopsi anføres, om denne indeholder muskulatur eller ej, og om der foreligger tumor.
9. Biopsi/resektat fra urethra vurderes med henblik på evt. urotelial dysplasi, carcinoma in situ eller invasiv cancer, både opstået fra overflade og/eller prostataudførselsgang.

»Selected site biopsies«

Hvorvidt disse indeholder dysplasi, carcinoma in situ eller tumor. Som regel er ledsagende dysplasi/carcinoma in situ ikke synligt i cystoskopet. »Selected site biopsies« repræsenterer seks procedurebestemte steder i blæren. Den diagnostiske sikkerhed for hele blæreslimhinden ved denne procedure er ukendt. Noget tyder på, at den diagnostiske sikkerhed for at påvise ledsagende dysplasi/carcinoma in situ øges, såfremt »selected site biopsies« suppleres med/erstattes af 2 gange urincytologisk undersøgelse 2-4 uger efter blæretumorresektion.

Ad cystektomi præparat

Detaljeret beskrivelse eller tegning/fotografi er nødvendig, for at man kan redegøre for den topografiske fordeling af læsioner.

1. Tumor: Vurderes med henblik på klassifikation, gradering (*Bergkvist*), dybdeindvækst og evt. karinvasion (lymfekar/blodkar).
2. Snit svarende til »selected site biopsies«: Vurderes med henblik på udbredelse af dysplasi og/eller carcinoma in situ.
3. Ureteres: Vurderes med henblik på forekomst af dysplasi, carcinoma in situ, evt. tumor.
4. Urethra: Vurderes med henblik på dysplasi, carcinoma in situ, evt. tumor.
5. Prostata: Vurderes med henblik på transitiocellulære, fladeformede forandringer i prostatas udførselsgange, hvis muligt må der skelnes mellem et karcinom udgået fra udførselsgang i prostata og indvækst af primært blærekarcinom. Prostata undersøges for evt. samtidig forekomst af prostatakarcinom.
6. Vurdering med henblik på evt. invasiv vækst i vesicula seminalis.
7. Vurdering af eventuelle lymfeknuder.

Vedrørende invasion

Tunica muscularis propria sender ofte grupper og strøg af glatmuskelbundter op i det subepiteliale bindevæv (lamina propria). Disse grupper findes oftest i området omkring ureterostierne. En egentlig lamina muscularis mucosae findes ikke i blæren. Disse glatmuskelsnipper kan udgøre et diagnostisk problem, idet blæretumorer ofte findes i nærheden af ureterostierne, og infiltration i det subepiteliale bindevæv (lamina propria med indvækst i eller op ad disse muskelsnipper) svarer ikke til tumorindvækst i tunica muscularis propria, men kan forveksles hermed.

Vedrørende ureteres

Dysplasi eller carcinoma in situ forekommer hos 10% af patienter med invasiv blæretumor. Forandringerne ses hyppigst i distale del af ureteres. Frysemikroskopi kan derfor anvendes med henblik på frie resektionsrande ved anastomosering.

Vedrørende urethra

Forekomst af dysplasi eller carcinoma in situ i den uretrale mucosabiopsi indikerer – hos patienter der tilbydes cystektomi – at der samtidig bør foretages uretrektomi. Derimod er den prædiktive værdi af transitiocellulær dysplasi i prostatas udførselsgange utilstrækkeligt belyst og indikerer ikke i sig selv uretrektomi.

Peroperativt kan frysemikroskopi fra urethras resektionslinie anvendes. Tilstedeværelse af transitiocellulært carcinoma in situ indikerer samtidig uretrektomi.

Udvalget finder i øjeblikket ikke belæg for at kræve nyere metoder (morfometri, DNA-analyse, kromosomanalyse, onkogenanalyse mv.) anvendt i den patoanatomiske klassifikation. Disse bør evalueres i særlige studier.

*Cytologisk undersøgelse af urin og blæreskyllevand*

Urincytologisk undersøgelse er kun anvendelig til diagnostik af uroteliale tumorer og dysplasier med en differentieringsgrad II og derover. Ved grad 0-I er cytologisk diagnostik usikker. Ved lavt differentierede tumorer, derimod, er den diagnostiske sikkerhed 85-100%.

Der er almindelig enighed om, at skyllevæske giver bedre cytomorfologi end ladt urin.

Med hensyn til udvalgets rekommandation for anvendelse af cytodiagnostik ved primær vurdering og kontrol af blæretumorpatienter henvises til de respektive afsnit i denne Betænkning. Rekommandationerne kan sammenfattes således:

- Cytodiagnostik kan/skal indgå i udredning af alle nye patienter med hæmaturi og/eller mistænkt blæretumor – i hvert fald ved negativ cystoskopi.
- Cytodiagnostikkens betydning for kontrol af blæretumorpatienter øges i takt med, at denne kontrol udlægges til ambulant regi uden anæstesi (flexcystoskopi, transabdominal ultralydskanning).
- Ledsagende dysplasi eller carcinoma in situ påvises formentlig sikrere ved urincytologi 2 gange et par uger efter radikal TURB end ved »selected site biopsies«.
- Urincytologisk undersøgelse på strålebehandlede patienter er for svær at tyde og anbefales ikke.
- Alle cystektomerede patienter skal have gjort urincytologisk undersøgelse én gang årligt.
- Efterladt urethra tilrådes undersøgt med skyllevandscytodiagnostik én gang årligt.
- Ureterurinundersøgelse af øvre urinveje er ikke så præcis som blæreurinundersøgelse. Sensitiviteten er lav, men ved positivt fund er specificiteten høj. Alt i alt er erfaringerne ret små.

#### Materialets art

1. Ladt urin  
Morgenurin er uanvendelig og skal bortkastes. Patienten skal i tiden før prøveaflevering drikke rigeligt og bevæge sig meget. Tilblanding fra præputialrum, fossa navicularis og vulva skal undgås.
2. Kateterurin  
Mindre egnet end ladt urin. Kun aktuel for patienter der ikke selv kan lade vandet.
3. Cystoskopiurin  
Opsamles selvstændigt inden skyllevæsken laves. Urinmængden er ofte ringe, og urinen kan have været længe i blæren.
4. Skyllevæske  
Isotonisk saltvand spules i blæren gennem cystoskopet, efter at blæren er tømt for urin og inden biopsi eller resektion. Glycin er uegnet til dette formål.

Standardisering af prøvetagning har stor betydning for materialets egnethed til cytodiagnostik. Det anbefales, at der træffes lokale aftaler med de samarbejdende patologifdelinger.

Det er vigtigt, at et patologisk institut får tilbudt et passende volumen af cytodiagnostiske undersøgelser på urin og skyllevand for at kunne opretholde en præcis og nøjagtig rutine. Omkring 1.200 undersøgelser på årsbasis synes at være passende.

#### Billeddiagnostik

##### Urografi

Alle patienter har som led i udredningen mhp. blæretumor diagnosen fået foretaget i.v. urografi.

Ultralydskanning af øvre urinveje kan ikke erstatte uro-

grafi. Urografi har betydning for belysning af morfologi, herunder især urotelets tilstand, funktion og afløbsforhold i øvre urinveje. Urografiens betydning for T-klassifikation af en blæretumor er begrænset. Ureterstase tyder ofte på invasiv tumor.

##### Transabdominal ultralyd

Kan anvendes til vurdering af overfladisk blærevæg og overfladiske, eksofytiske tumorer. Med hensyn til vurdering af mere avancerede T-stadier er metoden for unøjagtig og anbefales ikke. Hovedanvendelsesområdet er kontrol af patienter med T<sub>a</sub>-tumorer i forbindelse med urincytologisk undersøgelse.

##### Endoluminal ultralyd

Endovesikal (evt. -rektal) ultralydskanning i forbindelse med cystoskopi har mistet sin betydning for fastlæggelsen af T-kategori i takt med udvikling af CT og MR, som er rent ikke-invasive metoder. Transuretral ultralydskanning angives at have en sensitivitet for invasivitet af tumorer i stadium T<sub>1</sub>-T<sub>3a</sub> på 90% og en specificitet på 76%, dvs. at T<sub>1</sub>-tumorer tillægges for højt stadium i 24% af tilfældene, og  $\geq$ T<sub>2</sub>-tumorer for lavt stadium i 10%. Undersøgelsen anbefales ikke.

##### CT-skanning

Tillader detaljeret fremstilling af samtlige strukturer i det undersøgte område. Rigeligt intraabdominalt fedt er en fordel i vurdering af tumorgennemvækst og lymfeknudestatus. CT har den fordel ved vurdering af T-stadiet, at resten af abdomen, dvs. lever, retroperitoneum samt glandelstatus i bækkenet, kan evalueres i samme arbejdsgang. Ulempen er, at CT ikke kan adskille de forskellige lag i blærevæggen og dermed ikke skelne imellem stadier fra T<sub>1</sub> til T<sub>3a</sub>. Derimod er CT værdifuld til vurdering af tumorer med gennemvækst og udvækst i omgivelserne. Det angives, at op til 17% af patienter med T<sub>3b</sub>-T<sub>4</sub>-sygdom vurderes i for lavt stadium og 18% af patienter med T<sub>1</sub>-T<sub>3a</sub> i for højt stadium.

##### MR-skanning

MR-skanning har en meget stor opløsningsevne i det lille bækken, og da endvidere snitplanerne kan lægges vilkårligt, fremstiller MR i højere grad end CT overgang fra blærebund til prostata og vagina. En ulempe er, at kontraststoffer til MR endnu ikke er optimale, hvorfor resten af abdomen ikke undersøges samtidig i samme omfang som ved CT. T<sub>1</sub>-vægtede sekvenser er bedst til påvisning af ekstravesikal tumorspredning, medens T<sub>2</sub>-vægtede billeder er bedst til demonstrering af tumorindvækst i omgivende organer. Sensitiviteten for påvisning af ekstravesikal tumorvækst angives til 92% med en specificitet på 95%, altså 8% for lavt og 5% for højt stadium.

##### Udvalgets konklusion:

I praksis har det ikke den store konsekvens med sikkerhed at kunne adskille T-kategorier i området T<sub>2</sub>-T<sub>3b</sub>. Det praktiske problem er som regel at kunne skelne imellem, hvorvidt en blæretumorpatient er teknisk operabel eller ej, altså at adskille T<sub>2-4a</sub>-tumorer fra T<sub>4b</sub>-tumorer (fikserede tumorer). Til dette formål er MR-skanning ultralyd og CT overlegen, og udvalget anbefaler anvendelse af MR, hvor det er

muligt, ellers CT til hjælp i fastlæggelse af T-kategori når dette ikke skønnes muligt med cystoskopi, bimanuel palpation og histologi alene: ved vanskeligt palpable tumorer dybt i forvæggen, adipøse patienter etc.

#### N-KLASSIFIKATION

Ved invasive tumorer, hvor radikal behandling kan blive aktuell, anbefaler udvalget, at der som hovedregel foretages undersøgelser med henblik på fastlæggelse af, om patienten har N<sub>0</sub>- eller N<sub>+</sub>-sygdom.

Den regionale lymfedrænage fra urinblære og fra prostata involverer de samme sekundære pelvine lymfeknuder.

Lymfeknudemetastaser er direkte korreleret til blærecancerpatientens T-kategori. Ved pT<sub>1</sub>-tumor i blæren har ca. 10% af patienterne lymfeknudemetastaser på diagnose-tidspunktet. Ved pT<sub>2</sub> og pT<sub>3-4a</sub> er de tilsvarende tal 20%, respektive 40%, medens praktisk taget alle patienter med kategori pT<sub>4b</sub> har lymfeknudemetastaser.

Primært involveres lymfeknuder i det perivesikale fedt, sekundært spredes til lymfeknuder i fossa obturatoria, langs a. hypogastrica og langs vasa iliaca externa. Yderligere spredning sker til lymfeknuder langs vasa iliaca communis og op langs aorta.

Ved en evt. radikal cystektomi fjernes de perivesikale lymfeknuder. N-diagnostikken retter sig derfor imod de øvrige, primært i obturatoria- og hypogastricaregionen.

#### Billediagnostik

Lymfografi er invasiv og unøjagtig og må betragtes som obsolet. Ultralyd, CT og MR har hver deres fordele og ulemper. For alle tre gælder det, at detektionskriteriet er de respektive lymfeknuders størrelse, hvorimod billederne ikke kan differentiere imellem hyperplasi, inflammation eller metastatisk sygdom. Ultralyd har den fordel frem for CT og MR, at der ved positivt fund i samme arbejdsgang kan foretages vejledt biopsi. I en sådan situation er specificiteten høj, men sensitiviteten angives så lav som ca. 50%. Tilsvarende lav sensitivitet har CT. MR har den fordel frem for CT, at kontrast ikke anvendes. Erfaringerne er hidtil begrænsede. MR har en rapporteret sensitivitet på 50-100% med en specificitet på op imod 100%.

CT og højteknologisk MR er ligeværdige ved lymfeknudediagnostik i retroperitoneum.

#### Lymfeknudestatus

Såfremt billediagnostik inkl. mikroskopisk verifikation har påvist N<sub>+</sub>-sygdom, er der ikke indikation for lymfadenektomi. I modsat fald anbefales det for de centre, der kun ønsker at cystektomere N<sub>0</sub>-patienter, at gå videre med lymfadenektomi, såfremt patientens blæretumor er af kategorien T<sub>2-4a</sub>.

Ved lymfadenektomi tilstræbes det at fjerne alle lymfeknuder i fossa obturatoria samt langs vasa hypogastricae og iliaca ext.

Såfremt patientens blæretumor er lateraliseret, lymfadenektomeres kun på den relevante side. Hvis blæretumor sidder i midtplanet, vælges en side som lymfadenektomeres ren, og materialet sendes til frysemikroskopi. Ved negativt svar fortsættes på den modsatte side. Filosofien bag denne procedure er, at lymfadenektomien på relevant side er gjort

færdig ved efterfølgende cystektomi, hvilket teknisk letter indgrebet betydeligt. Lymfadenektomi kan foretages åbent ved retroperitoneal adgang eller laparoskopisk. Valget imellem disse metoder må bero på lokal ekspertise.

#### M-KLASSIFIKATION

Fjernmetastaser ved blærecancersygdom sker hovedsagelig til fjerne lymfeknuder, knogler, lever og lunger, men spredning til huden og penis kan også forekomme.

Hypigheden af fjernmetastaser kendes ikke og er langt vanskeligere at fastslå end lymfeknudemetastaser. Det vides, at ca. 30% af de patienter, der cystektomeres for blærecancer af kategori pT<sub>3</sub>, dør af fjernmetastaser inden to år. Disse patienter har altså haft mikrometastaser på operationstidspunktet.

Det forhåndenværende diagnostiske armamentarium til metastasescreening er en kombination af almindelig klinisk undersøgelse, blodbiokemi og billeddiagnostik, og det drejer sig derfor om en temmelig grov screening. Der eksisterer ingen billeddiagnostiske, biokemiske eller immunologiske metoder til at detektere mikrometastaser.

Mistanke om fjernmetastaser kan fremgå af omhyggelig anamnese og klinisk undersøgelse samt forhøjet alkalisk fosfatase.

Der undersøges for lungemetastaser med rutinerøntgen af thorax, om nødvendigt suppleret med CT.

Der undersøges for levermetastaser med ultralyd eller CT, hyppigt i samme arbejdsgang hvori billeddiagnostik mhp. lymfeknudestatus foretages.

Positive billeddiagnostiske fund bør altid søges verificeret ved perkutan billedvejledt bioptering.

Såfremt alkalisk fosfatase er forhøjet eller patienten har knoglesmerter, undersøges for knoglemetastaser ved knoglescintigrafi, evt. suppleret med knoglerøntgen. Udvalget anbefaler imidlertid, at undersøgelsen for knoglemetastaser sker på speciel mistanke og ikke som rutine.

#### BEHANDLING OG KONTROL AF BLÆRETUMORPATIENTER IKKE-INVASIVE BLÆRETUMORER

##### T<sub>a</sub>-tumor

##### Primær behandling

Den primære undersøgelse og behandling af overfladiske benigne blæretumorer (T<sub>a</sub>) vil ofte foregå samtidigt og omfatter som hovedregel: Uretrocystoskopi, »selected site«-biopsitagning, transuretral tumorresektion (TURB, TURV) og/eller elkoagulation, resektionsfladebiopsi, bimanuel palpation og/eller gynækologisk undersøgelse.

Ved små, stilkede tumorer, som kan fjernes fuldstændigt ved resektionen, og som af operatøren skønnes at tilhøre kategorien T<sub>a</sub> grad I-II, kan »selected site«-biopsitagning og resektionsfladebiopsi undlades. Drejer det sig mod forventning om en pT<sub>1</sub>-tumor eller grad III-tumor, bør »selected site«-biopsier tages ved den efterfølgende kontrol.

Supplerende behandling (intrakavitær kemo- eller immunterapi) er som regel ikke indiceret ved tumorer af kategori T<sub>a</sub>.

##### Recidivbehandling

Som ved primær behandling.

**Kontrol**

Kontrolprocedurerne for patienter med blæretumor af kategori T<sub>a</sub> har til formål så tidligt som muligt at udskille de ca. 50% af patienterne, som vil få vedvarende recidiver, og hermed de ca. 10% som vil progrediere i T-kategori og/eller cellulær differentiering. Urografi er foretaget i forbindelse med den primære udredning af patienten. Rutinemæssig kontrolurografi anbefales ikke. Se i øvrigt under T<sub>1</sub>-tumor.

Kontrolregimerne kan indrettes på forskellig vis afhængigt af lokale muligheder og under hensyntagen til ressourceforbruget. Et kontrolskema som nedenstående kan anbefales:

1. Ved primær solitær T<sub>a</sub> grad I-II tumor:  
Kontrolcystoskopi efter fire måneder og efter et år, evt. i lokalnæstese og med fleksibelt cystoskop. Evt. kan transabdominal ultralyd og urincytologi anvendes som kontrolundersøgelse. Kan evt. afsluttes efter et års recidivfrihed og ved negativ urincytologi.
2. Ved primært multiple T<sub>a</sub> grad I-II tumorer:  
Kontrolcystoskopi, anæstesiforberebet efter fire måneder. Hvis uden recidiv kontrol efter et år og herefter én gang årligt, evt. i lokal anæstese med fleksibelt cystoskop. Transabdominal ultralydskanning i forbindelse med urincytologi kan anvendes som kontrolundersøgelse. Kan evt. afsluttes efter tre års recidivfrihed og negativ cytologi.
3. Ved T<sub>a</sub> grad III tumor, ved dysplasi grad II eller carcinoma in situ i »selected site biopsies« og/eller positiv urincytologi: Kontrol som ved T<sub>1</sub>-tumor.

**T<sub>is</sub>-tumor (carcinoma in situ per se)**

Behandling af carcinoma in situ

Behandling af carcinoma in situ i blæren, såvel primær som sekundær, er BCG-skylning, medmindre en evt. ledsagende tumor indikerer cystektomi. Intravesikal kemoterapi fx med mitomycin kan også anvendes.

Der instilleres som regel en ampul BCG opløst i 50 ml isoton NaCl. Patienten forsøger at holde væsken i blæren i om muligt 120 minutter. Behandlingen bør ikke iværksættes før ca. tre uger efter tumorresektion eller biopsitagning. Der gives som regel en serie på seks skylninger med en uges interval.

1-2 måneder senere foretages kontrolcystoskopi med »selected site biopsies« og urincytologisk undersøgelse. Hvis der fortsat er carcinoma in situ eller positiv urincytologi, kan der gives en anden serie med 3-6 skylninger med 1-2 ugers interval, idet dog yngre, ikke responderende patienter bør tilbydes cystektomi. Hvis der ved cystoskopen påvises invasiv voksende tumor, tilbydes patienten cystektomi.

1-2 måneder efter anden serie foretages igen cystoskopi, og påvises der carcinoma in situ, tilbydes patienten cystektomi.

Hos patienter med komplet respons, vurderet som normale »selected site biopsies« og normal urincytologisk undersøgelse, foretages kontrolcystoskopi fire måneder senere, hvor man gentager urincytologisk undersøgelse og evt. biopsier. Hvis der fortsat er komplet respons ved denne kontrol, tages der fremover kun biopsier ved positiv urincytologi, der ikke kan forklares ved tilstedeværelse af en tumor i blære eller øvre urinveje.

Muligvis kan vedligeholdelsesbehandling efter primært respons bedre resultatet af BCG-behandling på længere sigt. Et vedligeholdesskema kunne være tre ugentlige instillationer efter tre måneder og efter seks måneder og her efter én instillation hver sjette måned i tre år.

Ved påvisning af carcinoma in situ i urethra prostatica foretager man transuretral resektion af prostata, dels for at vurdere graden af prostataaffektion, dels for at åbne for blærehalsen. Inden stillingtagen til BCG-behandling af carcinoma in situ i blæren kræves således nøje kendskab til tilstedeværelsen af carcinoma in situ i urethra prostatica og prostatas udførselsgange, og om der er stromal invasion i prostata. Hvis der alene påvises carcinoma in situ, kan BCG-behandling tilbydes, medens stromal invasion (T<sub>4a</sub>) indikerer cystektomi.

Der kan opstå komplikationer til instillationsbehandling med BCG, dels lokale, irritative blæresymptomer, dels generelle komplikationer, bl.a. feber, influenzalignende symptomer, BCG-pneumonitis, hepatitis og sepsis, som kan optræde flere måneder efter behandling. Disse sidste alvorlige komplikationer behandles med antituberkuløse midler, evt. kombineret med prednison.

**INVASIVE BLÆRETUMORER****T<sub>1</sub>-tumor (bindevævsinvasiv tumor)***Primær behandling*

Den primære undersøgelse og behandling er som anført for de overfladiske T<sub>a</sub>-blæretumorer. Ved klinisk skønnet T<sub>1</sub>-tumor (operatørens vurdering) tages altid »selected site biopsies« og resektionsfladebiopsi, hvori der skal foreligge blæremuskulatur, for at man med sikkerhed kan afgrænse T<sub>1</sub>-tumor fra T<sub>2</sub>-tumor.

Som hovedregel anses transuretral blæretumorresektion (TURB) af nydiagnosticerede T<sub>1</sub>-tumorer at være sufficient primær behandling.

Hvis den primære undersøgelse og behandling viser T<sub>1</sub>-tumor med invasion i det subepitelliale bindevæv (og ikke blot i den papillifere bindevævsgrundstok), multiple T<sub>1</sub>-tumorer eller T<sub>1</sub>-tumor med invasion i blodkar, lymfespalterum eller nervegrene, bør primær cystektomi overvejes. Påvist ledsagende dysplasi grad II eller carcinoma in situ styrker yderligere denne indikation.

Ved ledsagende urotelatyperi, hvor cystektomi ikke tilbydes som primær behandling, bør intravesikal behandling med BCG eller evt. kemoterapeutikum overvejes.

Det er udvalgets opfattelse, at patienter med T<sub>1</sub>-tumorer af en sådan art, at radikal cystektomi bør overvejes, skal evalueres på det uroonkologiske center, hvor også den definitive behandling og efterfølgende kontrol foregår.

*Recidivbehandling*

Ved recidiv af T<sub>1</sub>-tumor in loco samt ved recidiv af ny T<sub>1</sub>-tumor og/eller ledsagende carcinoma in situ efter intravesikal BCG eller kemoterapi bør patienten vurderes med henblik på cystektomi.

*Kontrol*

Såfremt der ved primærbehandlingen er tvivl om resektionens radikalitet, dvs. mangel på fri muskulatur i resektionsfladebiopsien, skal der foretages re-resektion efter 4-6 uger.

Ved T<sub>1</sub>-tumor, hvor primær cystektomi ikke skønnes

indiceret, tilrådes kontrolcystoskopi hver fjerde måned, anæsthesiforbereget, kombineret med urincytologisk undersøgelse og evt. nye »selected site biopsies«.

Positiv urincytologi uden synligt tumorrecidiv og normal urografi vil altid indicere nye multiple biopsier. Vedvarende positiv urincytologi ved negative biopsier prædikerer senere forekomst af ledsagende carcinoma in situ eller evt. tumorrecidiv eller urotelsygdom i øvre urinveje; i sådanne tilfælde samt ved recidiv af carcinoma in situ bør kontrollen fortsætte hver fjerde måned.

Såfremt der ikke opstår synligt recidiv i blæren og ved negativ urincytologi, kan patienten kontrolleres i lokal anæstesi med fleksibelt cystoskop hver sjette måned indtil to års recidivfrihed. Herefter kontrol én gang årligt. Kan evt. afsluttes efter fem års recidivfrihed.

*Øvre urinveje:* Ved den primære udredning af patienten er der foretaget i.v. urografi. Ved blæretumor af kategori T<sub>1</sub> (og T<sub>a</sub>) anbefales ikke rutinemæssig kontrolurografi. Urografi foretages på særlig indikation, fx recidiverende multiple blæretumorer, hæmaturi uden synlig patologi i blæren, vedvarende positiv urincytologi ved normal cystoskopi og negative »selected site biopsies« samt evt. forud for intravesikal BCG eller kemoterapi for carcinoma in situ.

### **T<sub>2</sub>-T<sub>4b</sub>-tumor (muskelinvasive tumorer)**

Holdningen til behandling af potentielt kurable muskelinvasive blæretumorer har skiftet gennem de sidst forløbne decennier. Den udvikling, vi herhjemme og i væsentlige dele af Vesteuropa har været vidne til, har således medført ændring i behandlingsstrategien fra strålebehandling alene og strålebehandling efterfulgt af cystektomi til cystektomi alene, nu også eksperimentierende med cystektomi i forbindelse med adjuverende eller neoadjuverende kemoterapi. Medens der ikke kan påvises forskelle i overlevelsen efter de tre behandlingsprincipper, forholder det sig anderledes mht. recidivmønsteret. Efter strålebehandling alene vil flertallet af de patienter, der dør af sygdommen, have såvel fjernmetastaser som lokalt recidiv. Efter cystektomi får kun få patienter recidiv in loco, men dør i helt overvejende grad af fjernmetastaser. Cystektomi er således den behandlingsform, der medfører bedst lokal tumorkontrol, og fremtidige behandlingsprincipper må koncentrere sig om at fjerne subkliniske fjernmetastaser, som antages at være dannet på et tidligt tidspunkt i sygdommens naturhistorie.

#### *Primær behandling*

Udvalget finder det afgørende at fremhæve, at vurdering af patienter med muskelinvasiv blærecancer med henblik på kurativ behandling – herunder stillingtagen til begrebet »cystektomiegnethed« – kun kan finde sted på det uroonkologiske center, hvor også den definitive behandling og efterfølgende kontrol, herunder kvalitetsstyring, foregår.

T<sub>2</sub>-T<sub>4a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>-patienter er potentielt kurable og bør tilbydes cystektomi, hvis de i øvrigt er cystektomiegnede (se nedenfor). De fleste centre ønsker således N-kategorien klarlagt ved lymfadenektomi, men enkelte ønsker at medtage N<sub>x</sub>-patienter som cystektomiegnede. Patienter, der ikke findes egnede til eller ikke ønsker cystektomi, tilbydes strålebehandling.

T<sub>2</sub>-T<sub>4b</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>, dvs. patienter med lokoregional avanceret sygdom, tilbydes ligeledes strålebehandling. Prognosen for

T<sub>4b</sub>-sygdom har dog så dårlig en prognose, at disse patienter også kan tilbydes kemoterapi (se nedenfor: »sekundær behandling«).

M<sub>x</sub> samt patienter med recidiv efter strålebehandling eller cystektomi kan tilbydes pallierende strålebehandling. Disse patienter kan også tilbydes kemoterapi i protokollert regi, men udvalget finder ikke rutinemæssig systemisk behandling indiceret. Ved inkomplet tumorsvind eller lokalrecidiv efter strålebehandling kan cystektomi (»salvage«-cystektomi) overvejes, såfremt patientens sygdom inden strålebehandling var kategoriseret som T<sub>2</sub>-T<sub>4a</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>. Cystektomi til N<sub>x</sub>-patienter anbefales generelt ikke, men kan i visse tilfælde komme på tale som pallierende behandling.

#### **Cystektomiegnethed**

Selv om patienter er kategoriseret som N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>, er de ikke nødvendigvis cystektomiegnede. Årsagen hertil kan være konkurrerende lidelser, specielt hjerte-lunge-sygdom, og den operative risiko skal vurderes omhyggeligt præoperativt. Generelt tåler mænd over 70 år cystektomi dårligere end kvinder, og mænd over 72 år er almindeligvis cystektomiuegnede.

#### **Cystektomi**

Ved invasiv blærecancer skal indgrebet foretages som radikal cystektomi. Det vil sige, at blæren med peritoneum og perivesikalt fedtvæv fjernes tillige med lymfeknuderne langs iliacakar, hypogastricakar og i fossa obturatoria. Som hovedregel vil lymfadenektomien være gjort færdig på en af siderne i forvejen i forbindelse med den præoperative, diagnostiske lymfeknudestatus.

Hos kvinder fjerner man genitalia interna en bloc med blæren for at sikre tilstrækkelig radikalitet og oftest tillige urethra.

Hos mænd medtages prostata og vesiculae i præparatet – nervebevarende teknik kan forsøges anvendt, såfremt radikaliteten ikke kompromitteres – og det anbefales at udføre frysemikroskopi fra urethras resektionsrand.

#### **Uretrektomi**

Den præoperative vurdering skal så vidt muligt indeholde tilstrækkelig information til, at man kan planlægge, om der skal foretages cystourektomi, også så at man kan diskutere blæresubstitutionsoperation eller urostomi med patienten. Forekomst af dysplasi eller carcinoma in situ i biopsien fra pars prostatica urethrae indikerer i reglen, at urethra fjernes sammen med blæren. Det kan forekomme, at denne biopsi er negativ, men at frysemikroskopi fra urethras resektionslinie er positiv, således at urethra må fjernes alligevel. Derfor bør patienten altid være forberedt på, at indgrebet af forskellige grunde alligevel kan ende med urostomi.

Uretrektomi bør som hovedregel udføres hos kvinder, i hvert fald såfremt der er tumorvækst nær blærehalsen. Den største radikalitet opnår man ved at medtage en strimmel af vaginas forvæg, hvorved hele urethra fjernes.

På mænd foretager man uretrektomien ved at fjerne hele corpus spongiosum urethrae gennem incision i perineum.

#### **Urinafledning**

Patienterne bør forud for cystektomien informeres omhyggeligt om de mulige former for urinafledning og være med

til selv at vælge imellem blæresubstitution, kontinent (reservoir) eller inkontinent (conduit = Brickerblære) urostomi. De to første metoder bør i dag tilstræbes, men afgørelsen må træffes af patient og urolog i fællesskab, og mange – især ældre – lever lige så godt med Brickerblære som med reservoir eller blæresubstitut.

#### Kurativ strålebehandling

Ved strålebehandling alene gives almindeligvis en stråledosis på 2 Gy/fraktion fem gange om ugen til en totaldosis på 60 Gy, dvs. over seks uger. Det bestrålede område omfatter blæren, det perivesikale væv og de regionære lymfeknuder i det lille bækken. Strålebehandling af de regionære lymfeknuder gives pga. risikoen for tilstedeværelse af mikrometastaser, men det kan diskuteres, hvorvidt dette område med potentiel mikroskopisk sygdom skal bestråles til fuld dosis, eller om strålefeltet efter 40-46 Gy kan indskrænkes til alene at omfatte blæren og det perivesikale væv. Der er således flere data, som tyder på, at man ikke opnår en forbedret overlevelse ved at give fuld strålebehandling til de regionære lymfeknuder sammenlignet med en dosis på 40-46 Gy, og omvendt reduceres morbiditeten signifikant ved reduktion af strålefeltet efter fx 46 Gy. Hvad angår behandlingsvarigheden, er der data, der tyder på, at behandlingsresultaterne forringes, såfremt varigheden overskrider 5-6 uger. Der bør derfor ikke anvendes planlagt »splitcourse«-behandling, og strålebehandling bør gennemføres uden pauser. Behandlingsresultaterne kan muligvis forbedres ved, at der gives totaldosis på mindre end seks uger, hvilket man kan gøre ved at give mere end fem ugentlige fraktioner.

Pga. bivirkninger bør der udvises tilbageholdenhed med at tilbyde intenderet kurativ behandling til patienter over 75 år. Hvis patienterne ikke skønnes at kunne gennemføre kurativ bestråling, kan der til patienter med symptomer gives pallierende strålebehandling (se nedenfor).

#### Præoperativ strålebehandling efterfulgt af cystektomi

Ved præoperativ strålebehandling gives almindeligvis 40 Gy over fire uger med samme fraktionering og feltstørrelse som ved intenderet kurativ strålebehandling givet alene uden efterfølgende cystektomi. Det er aldrig i randomiserede undersøgelser vist, at kombinationsbehandling medfører en bedre overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene eller med cystektomi alene, hvorfor kombinationsbehandling ikke anvendes mere.

#### Neoadjuverende/adjuverende kemoterapi i forbindelse med lokoregional behandling af muskelinvasiv blærecancer

Mellem 30 og 60% af patienterne får metastaser uden for det lille bækken – uanset valg af radikal lokal/regionær behandling. Hos hovedparten opstår metastaserne inden for 18 måneder efter påvisning af primær tumor. Det må antages, at der ofte er mikrometastaser på det tidspunkt, hvor der diagnosticeres en muskelinvasiv blæretumor. Det vil derfor ud fra et behandlingsmæssigt synspunkt kun være muligt at forbedre prognosen væsentligt ved en supplerende effektiv systemisk behandling.

*Neoadjuverende kemoterapi* (dvs. inden cystektomi eller strålebehandling) har til hovedformål at fjerne mikrometa-

staser og at medføre tumorsvind inden definitiv behandling. En ulempe er usikkerhed mht. behandlingsrespons, samt at man hos de patienter, der ikke responderer på kemoterapien, reelt udsætter den potentielt kurative lokoregionale behandling.

Ved anvendelse af kombinationskemoterapi – som i de fleste tilfælde indeholder cisplatin og methotrexat – er der opnået komplet remission hos 22-33% af patienterne. Vurdering af, hvorvidt der er totalt tumorsvind i blæren, er imidlertid usikker, og der foreligger ingen undersøgelser, der dokumenterer, at flere patienter ved neoadjuverende kemoterapi kan bevare blæren, og – som det væsentligste – endnu ingen randomiserede undersøgelser som viser, at neoadjuverende kemoterapi kan forbedre overlevelsen. Der har i en stor europæisk undersøgelse ikke kunnet påvises nogen overlevelsesgevinst ved anvendelse af cisplatin, methotrexat og vinblastin som neoadjuverende kemoterapi for strålebehandling og/eller cystektomi. Et igangværende dansk projekt (DAVECA) undersøger, om overlevelsen forbedres ved, at der gives neoadjuverende kemoterapi forud for intenderet kurativ strålebehandling eller cystektomi.

De relativt høje responsrater har øget interessen for blærebevarende behandling, specielt i form af strålebehandling til patienter i komplet remission efter neoadjuverende kemoterapi.

*Adjuverende kemoterapi* (dvs. efter cystektomi eller strålebehandling) har den fordel, at man kan nøjes med at behandle de patienter, som ved operation findes at have ekstravesikal sygdom. Ulempen er, at behandlingsresponsen ikke kan vurderes.

Der foreligger kun få undersøgelser af effekten af adjuverende kemoterapi. Der er to – om end små – undersøgelser, som tyder på, at adjuverende kemoterapi med henholdsvis cisplatin/adriamycin/cyclophosphamid og methotrexat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (M-VAC) efter radikal cystektomi kan forbedre overlevelsen sammenlignet med radikal cystektomi alene. Begge undersøgelser kan kritiseres, og der kan ikke på nuværende tidspunkt drages valide konklusioner, hvad angår effekten af adjuverende kemoterapi.

Man må således afvente resultaterne fra en række randomiserede undersøgelser til belysning af effekten af neoadjuverende og adjuverende kemoterapi. Indtil da bør kemoterapi i forbindelse med den primære lokale/regionære behandling af muskelinvasiv blærecancer kun foregå i randomiserede undersøgelser, der inkluderer en kontrolgruppe, som ikke får kemoterapi.

#### Sekundær behandling

##### Palliativ strålebehandling

Symptomlindrende strålebehandling mod tumor i det lille bækken kan gives på en eller flere indikationer: Smerter, blødning, tyngdefornemmelse, indvækst i nerveplexus eller naboorganer. Ved lymfødeme kan fysiurgisk lymfedrænage forsøges. Behandlingen gives med store enkeltfraktioner til en totaldosis på 20-30 Gy over 1-2 uger. Symptomlindring observeres hos 50-75% af patienterne, mest udtalt for patienter med hæmaturi og smerter. Palliativ strålebehandling gives også mod smertende knoglemetastaser, medullært tværnitssyndrom, CNS-metastaser og andre symptomgivende metastaser.

Behandlingen gives med store enkeltfraktioner til en totaldosis på 20-30 Gy over 1-2 uger.

#### Kemoterapi

De mest effektive enkeltstoffer er cisplatin og methotrexat, som begge medfører en kortvarig responsrate på op mod 30-35% (sjældent komplet remission) og overlevelse på 8-12 måneder. Kombinationsbehandling med cisplatin og methotrexat øger responsraten. M-VAC-regimet anses af mange for at være det mest effektive regime med responsrater på op til 72% med en median overlevelse på op til 38 måneder. Imidlertid er denne behandling klart mere toksisk end andre regimer, og M-VAC er ikke i randomiserede undersøgelser vist at være mere effektiv end andre cisplatin-methotrexatkombinationer. Kemoterapi til metastaserende blærecancer er fortsat af forsøgsmæssig karakter og bør almindeligvis kun foregå inden for rammerne af protokolerede undersøgelser.

#### Kontrol

Kontrollen af patienter, der er behandlet med kurativt sigte for muskelinvasiv blærecancer, har til formål på den ene side at diagnosticere recidiver og komplikationer, som kan behandles radikalt, og på den anden side – hos patienter med urinafledning eller blæresubstitut – at kontrollere nyrefunktion, afløbsforhold fra øvre urinveje, øvre urinvejes uroteltilstand samt funktionen af »conduit«, reservoir eller blæresubstitut. Rutinemæssig screening for fjernmetastaser anbefales ikke, da der ikke kan tilbydes kurativ behandling.

Det er udvalgets opfattelse, at den fortsatte kontrol af patienterne skal foregå på det uroonkologiske center, hvor den præoperative vurdering og den definitive behandling har fundet sted.

#### Kontrol efter cystektomi

##### Efterladt urethra

Patienter, som ikke i forbindelse med cystektomi har fået fjernet urethra, har risiko for uretralt recidiv. Det drejer sig både om patienter med Brickerblære eller reservoir (blindlukket urethra) og om patienter med blæresubstitut (fungerende urethra). Den blindlukkede urethra kontrolleres bedst med skyllevandscytologisk undersøgelse en gang årligt, evt. uretroskopi en gang årligt, hvilket også tilrådes patienter med blæresubstitut. I tilfælde af blodigt udflåd fra urethra eller hæmaturi skal der altid foretages uretroskopi. Recidivbehandlingen er uretrektomi, hvis recidivet er operabelt, ellers strålebehandling.

##### Øvre urinvejes uroteltilstand

Især patienter, som har haft multiple papillomatøse tumorer i blæren, har risiko for recidiv i øvre urinveje. Symptomet er hæmaturi. Det anbefales at foretage urincytologisk undersøgelse en gang årligt, ved positiv cytologi og/eller hæmaturi også urografi. Se i øvrigt nedenfor under »vurdering af urinafledning«.

Ved ensidigt recidiv i øvre urinveje foretages om muligt nefroureterektomi; ved bilateralt recidiv kan bilateral nefroureterektomi med efterfølgende hæmodialyse overvejes, såfremt patienten ikke har fjernmetastaser.

#### Vurdering af urinafledning

Det drejer sig om at vurdere afløbsforholdene fra nyrer til en blæresubstitut, kontinent reservoir eller »conduit«. Der anbefales renografi tre måneder postoperativt, evt. også urografi, og derefter en gang årligt. Evt. kan man alternere mellem urografi og renografi. Herved opdages også konkrementdannelser i øvre og nedre urinveje.

Afløbet fra øvre urinveje bør være lige så godt som inden cystektomien. Ved forværring må det afgøres, om afløbshindringen er organisk (ureteranastomosestenoser) eller funktionel (dysfunktion af blæresubstitut, kontinent reservoir eller »conduit«), og om operativ korrektion er indiceret.

#### Vurdering af blæresubstitut og kontinent reservoir

Disse konstruktioner vil som hovedregel være tildannet af detubulariseret tarm og er i princippet lavtrykssystemer. Kontrollen har til formål at belyse trykforhold, evt. forekomst af reflux til øvre urinveje, tømningsforhold samt mulig konkrementdannelse på metalclips. Forværrede afløbsforhold fra øvre urinveje tyder ofte på dysfunktion eller dårlig tømning. Det samme gælder inkontinens, kateteriseringsbesvær eller stranguri/overløbsinkontinens. Kontrollen omfatter residualurinmåling og »cystometri«, hvorved både kapacitet, trykforhold og tømningsforhold belyses. Dette bør gøres ca. tre måneder postoperativt og derefter regelmæssigt i henhold til individuelle patientbehov.

#### Urinafledning til huden

Hudproblemer i forbindelse med kontinent eller inkontinent urostomi løses af de urologiske specialafdelinger og uroterapeuter. Stomal dysfunktion hos Brickerblærepatienter med stenose i hud-fascie-niveau kan true øvre urinveje og disponerer til symptomatiske urinvejsinfektioner. Brickerblæreskrumpning forekommer især hos bestrålede patienter.

#### Urinvejsinfektion

Bakteriuri er et hyppigt fund hos alle cystektomerede patienter. Antibiotisk behandling er aktuel ved symptomatisk/febril urinvejsinfektion samt ved kronisk infektion med ureasedannende bakterier. I visse tilfælde kan lavdosis-langtidsbehandling tilrådes. I svære tilfælde må det undersøges, om der kan påvises og behandles en årsag i øvre eller nedre urinveje.

#### Metabolisk acidose

Anvendelse af tarm til rekonstruktion af urinvejene indebærer resorption af brintion og risiko for udvikling af en kronisk hyperkloræmisk acidose. Langsomt udviklende almen symptomer, vægttab, træthed, dårlig appetit, tørst, polypnø, stigende S-kreatinin og elektrolytderangement indikerer dette. Det tilrådes at kontrollere S-standardbikarbonat tre måneder postoperativt samt mindst en gang årligt eller efter behov. Behandlingen er væskeelektrolytterapi samt korrektion af acidosen med bikarbonattabletter.

#### Vitamin B<sub>12</sub>-malabsorption

Vitamin B<sub>12</sub>-mangel udvikles i løbet af måneder til år hos en stor del af de patienter, hos hvem ileum er anvendt til konstruktion af urinreservoir. Ventrikelresektion forøger risikoen for vitamin B<sub>12</sub>-malabsorption. P-cobalamin eller måske bedre P-metylmalonat bør derfor følges regelmæssigt

og substitution indsættes, før der optræder manifesterede symptomer, da disse ikke altid regredierer efter behandling.

#### Kontrol efter strålebehandling

#### Kontrol efter intenderet kurativ strålebehandling

Det ovenfor anførte vedr. øvre urinvejes uroteltilstand mv. gælder generelt ved recidivfrihed. Man bør udføre cystoskopi ca. fire måneder efter strålebehandlingens afslutning for at vurdere behandlingseffekten. Ved resttumor/inkomplet tumorsvind tages der stilling til, om cystektomi (»salvage«-cystektomi) kan tilbydes (se ovenfor). Hvis ikke er der som regel ikke indikation for rutinemæssig kontrol, men hæmostaserende TURB gøres efter behov. Patienter med komplet tumorsvind følges cystoskopisk fx med seksmånedersintervaller, som gradvis øges.

Der er ikke indikation for rutinemæssig kontrol efter palliativ strålebehandling.

### REGISTRERING OG DIAGNOSEKODNING AF BLÆRETUMORER

Ved registrering af blæretumorer er forekomsten af invasion *uden hensyntagen til tumors differentieringsgrad* grundlaget for malignitetskriteriet. Alle ikke-invasive blæretumorer (T<sub>a</sub>) registreres derfor som benigne, og alle bindevevsinvasive blæretumorer (T<sub>1</sub>) såvel som muskelinvasive blæretumorer (T<sub>2-4b</sub>) registreres som maligne. Tumorer registreres altid efter det værste stadium i forløbet.

Ved diagnosekodning benyttes en af diagnoserne *D09.9 carcinoma in situ vesicae urinariae*, *D30.3 neoplasma benignum vesicae urinariae* eller *C67.9 neoplasma malignum vesicae urinariae* som aktionsdiagnose. Diagnosenumrene *C67.0-C67.8* med reference til lokaliseringen af den maligne blæretumor benyttes ikke.

#### Kodning ved primære fund

- Kodning for diagnoseteksten begynder med et bogstav i parentes, som refererer til arten af den efterfølgende kode: (A) aktionsdiagnose, (B) bidiagnose, (H) henvisningsdiagnose, (G) grundmorbus, (+) tillægskode. Benyttes to diagnoser til at betegne én tilstand (fx sekundært carcinoma in situ), indledes koden til første diagnosetekst med (A) for aktionsdiagnosen, der betegner den værste tilstand af de to diagnoser, medens anden diagnose påhæftes som bidiagnose, og koden til denne diagnosetekst indledes derfor med (B).
- Efterfølgende bogstav i koden angiver hovedgruppen i SKS (Sundhedsvæsenets Klassifikations System), aktuelt D for diagnose, som refererer til ICD-10 koden.
- Herefter følger ICD-10 koden.

Tabel 2. ICD-10 koden.

Neoplasma malignum vesicae urinariae (malign)	(A)DC67.9
Neoplasma benignum vesicae urinariae (benign)	(A)DD30.3
Carcinoma in situ vesicae urinariae (CIS)	(A)DD09.0
Malign tumor + CIS (sekundært CIS)	(A)DC67.9 (B)DD09.0
CIS + benign tumor (sekundært CIS)	(A)DD09.0 (B)DD30.3

### HENVISNING OG VISITATION

Behandlingsmønstret har i det seneste decennium ændret sig hen imod en mere aggressiv kirurgisk holdning med ønske om at kunne tilbyde flere patienter radikal cystektomi. Med det sigte at forbedre prognosen for blæretumorpacienter er det udvalgets opfattelse, at samtlige blæretumorpacienter skal behandles af urologer. Det er endvidere udvalgets opfattelse, at alle patienter, hos hvem radikal behandling kan komme på tale (visse T<sub>1</sub>- samt T<sub>2-4a</sub>-tumores), umiddelbart skal henvises til det uroonkologiske center, hvor også den definitive behandling og den efterfølgende kontrol foregår. Ved et uroonkologisk center forstås udvalget en grenspecialiseret urologisk afdeling med lands-/landsdelsfunktion og et formaliseret samarbejde med et patologisk institut og en onkologisk afdeling.

### ÆNDRINGER I FORHOLD TIL 1982-BETÆNKNINGEN

I de forløbne 14 år, siden »Urinblæretumorer, betænkning fra Dansk Urologisk Selskabs blærecancerudvalg af 1978« blev aftrykt i Ugeskrift for Læger, har den faglige udvikling medført ændret holdning og nye muligheder i den daglige håndtering af patienter med urinblæretumorer. Da 1982-betænkningen stedse har været danske urologers referenceprogram, resumeres nedenfor de væsentligste ændringer i den reviderede 1996-betænkning.

Til prognostiske faktorer henregnes ud over TNM-kategori, differentieringsgrad og sygdommens udbredelse i urotetelet (ledsagende dysplasi eller carcinoma in situ) nu også molekylærbiologiske ændringer.

Udvalget har besluttet at følge UICC's TNM-klassifikationsregler, 4. udg., 2. revision, fra 1992. Generelt er systemet forenklet sammenlignet med tidligere. Vedr. T-kategorier er palpationskriteriet bortfaldet, og invasionskriteriet er enefagørende. Vedr. N-kategori er lateraltetskriteriet bortfaldet, og antal samt størrelse af lymfeknudemetastaser i det lille bækken er enefagørende.

Også proceduren vedr. cystoskopi og biopsi er betydeligt forenklet: Tumor resekeres om muligt i bund, der tages resektionsbiopsi fra resektionsfladen samt »selected site biopsies«. Peroperativt ved cystektomi kan frysemikroskopi fra ureteres og urethras resektionslinie anvendes.

Et nyt afsnit beskriver, hvorledes moderne billeddiagnostik (CT, MR, ultralyd) kan anvendes ved fastlæggelse af TNM-kategorier. Desuden omtales operativ fastlæggelse af lymfeknudestatus.

Holdningen til behandling af invasive blæretumorer er ændret hen imod en tidligere indsættende radikal kirurgisk behandling. Nogle T<sub>1</sub>-tumorer tilrådes behandlet med cystektomi, enten primært eller ved recidiv efter primær TURB. Alle patienter med muskelinvasive, teknisk operable, metastasefri tumorer skal vurderes med henblik på radikal cystektomi. Cystektomiuegnede patienter tilbydes strålebehandling. Strålebehandlingens plads ved primær kurativ behandling er mindre fremtrædende end tidligere. BCG-skylning omtales ved behandling af primært eller ledsagende carcinoma in situ.

Nye operative teknikker (blæresubstitution, kontinent stomi), som har til formål at forbedre livskvalitet efter cystektomi, beskrives.

---

Desuden omtales rationale for mulig fremtidig neoadjuverende kemoterapi som led i radikal behandling.

Særlige afsnit beskriver kontrolregier for patienter behandlet for blæretumorer af forskellige kategorier. Detaljert beskrives anbefalet kontrol af øvre urinveje, funktion og dysfunktion af reservoirer, »conduits« og blæresubstitutter, efterladt urethra samt blodbiokemi.

I et nyt afsnit beskrives, hvorledes Blærecancerudvalget anbefaler diagnosekodning.

Endelig angives udvalgets rekommandationer vedr. henvisning og visitation, idet alle patienter, for hvem radikal behandling kan komme på tale, umiddelbart skal henvises til et uroonkologisk center.

**Postbesørget avis  
(8050 Apx.) 57032**

Adressemærkaten er udskrevet fra  
Lægeforeningens edb-register.  
Adresseændringer mv. bedes meddelt  
til DADL, Registreringsafdelingen,  
Esplanaden 8 C, 1263 København K.  
(Benyt venligst ændringsmeddelelsen  
i Ugeskrift for Læger).