

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft

Heftets tittel: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft

Utgitt: 04/2013

Bestillingsnummer: IS-1934
978-82-8081-276-6

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling sykehustjenester
Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 08
www.helsedirektoratet.no

Nettadresse: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/>

Forfatter: Rolf Wahlqvist, Avdeling for Urologi, Oslo Universitetssykehus

Redaksjonskomite:
Jens Høstmark, Urologisk avdeling, Haukeland
Universitetssykehus, Helse Bergen
Oddvar Mestad, Urologisk avdeling, Stavanger
Universitetssykehus
Sophie Fosså, Kompetansesenter for seneffekter, Kreft- og
kirurgiklinikken, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Carl Langberg, Onkologisk avdeling, Kreft- og kirurgiklinikken,
Oslo universitetssykehus

Forord

Mange medisinske faggrupper har i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009) (1) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppenes anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppenes anbefalinger.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er spesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi og patologi. De vil også være av interesse for allmennleger, pasienter og pårørende. Handlingsprogrammet vil etter hvert suppleres med veiledning for allmennpraktikere, sykepleiere og andre faggruppers arbeid med kreftpasienter. Målet er å dekke hele pasientforløpet.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker dr. Rolf Wahlqvist for stor innsats i utarbeidelsen av de nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med blærekreft. Vi håper retningslinjene vil være et nyttig arbeidsredskap for spesialister som behandler pasienter med blærekreft.

Innholdet i de nasjonale retningslinjene vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.

Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med blærekreft er publisert 08.04.2013.



Bjørn Guldvog
Helsedirektør

Innhold

Forord	2
Sammendrag av anbefalingene	5
1 Innledning	9
2 Epidemiologi	10
3 Forebygging	11
4 Forløpstider	12
4.1 Vurdering av henvisning: 5 virkedager	12
4.2 Oppstart utredning: 10 virkedager	12
4.3 Oppstart behandling: 20 virkedager	12
5 Diagnostisering	13
5.1 Symptomer	13
5.1.1 Hematuri	13
5.1.2 Vannlatingssymptomer	13
5.2 Utredning	14
5.2.1 Klinisk undersøkelse	14
5.2.2 Bildediagnostikk	14
5.2.3 Skjelettscintigrafi	15
5.2.4 Urinundersøkelser	15
5.2.5 Cystoskopi	16
5.3 Sykdomsklassifisering	17
5.3.1 Stadielinndeling	17
5.3.2 Histologisk vurdering	18
5.3.3 Overfladiske og infiltrerende svulster (praktisk def.)	19
5.3.4 Behandling	21
6 Behandling av lokalisert sykdom /Kurativ behandling	22
6.1 Initialbehandling	22
6.2 Videre behandling	24
6.2.1 Generelt	24
6.3 Behandling av ikke-muskelinfiltrerende sykdom	25
6.3.1 Behandling av TaT1 svulster generelt	25
6.3.2 Behandling av CIS	29
6.3.3 Behandling av høygradig maligne T1 svulster (T1G3)	29
6.3.4 Behandling ved sviktende instillasjonsbehandling	30
6.4 Behandling av muskelinfiltrerende sykdom	31
6.4.1 Radikal cystektomi	31
6.4.2 Strålebehandling	35
6.4.3 Kjemoterapi	37
7 Palliativ behandling av lokalavansert sykdom	40
7.1.1 Behandling av ikke-overgangsepitelcancer	40
8 Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling	41
8.1 Generelt	41
8.2 Kontroll av ikke-muskelinfiltrerende blærekreft etter TUR	41

8.2.1	Cystoskopi	41
8.3	Kontroll etter behandling av muskelinfiltrerende blærekreft	43
8.3.3	Kontroll etter kjemoterapi for avansert blærekreft	43
8.3.4	Kontroll etter radikal cystektomi	43
9	Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene	46
9.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	46
9.2	Kunnskapsbasert prosess	46
9.3	Gradering av kunnskapsgrunlaget	47
9.4	Bakgrunn og arbeidsprosess	47
9.5	Habilitet	48
9.6	Ressursmessige konsekvenser	49
9.7	Oppdatering av retningslinjene	49
	Referanser	50

Sammendrag av anbefalingene

Retningslinjer

Kunnskapsgrunnlagets evidensnivå (A, B, C, D)

Histologisk vurdering

Det anbefales at WHO-systemet fra 2004 anvendes for klassifisering av svulstene.

D

Det anbefales at urologen gjennomgår den histologiske bedømmelsen sammen med patologen, i alle fall hos de pasientene der dette vil kunne få avgjørende betydning for valg av behandling.

D

Diagnostisering

Primærundersøkelser felles for ikke-infiltrerende og infiltrerende svulster:

- CT urografi evt. urografi/ultralyd initialt (før cystoskopi) som ledd i hematuriutredning eller senere bare i utvalgte tilfelle (svulst lokalisert i trigonum).
- Cystoskopi med beskrivelse av følgende forhold ved svulsten: Størrelse, lokalisasjon, evt. multiplisitet, utseende og evt. slimhinneforandringer utenom selve svulsten.

C

D

Supplerende primærundersøkelser ved klinisk indikasjon:

- Urincytologi
- Urinbakteriologi

C

Når blæresvulsten er muskelinfiltrerende og radikalbehandling er indisert, er følgende undersøkelser nødvendige:

- CT thorax førstevalg, alternativt røntgen thorax (lungemetastaser?)
- CT urografi førstevalg, alternativt urografi (hvis abdominal MR/CT ikke utføres)

Transurethral reseksjon (TUR) er initialbehandling hos *alle* pasienter med påvist blæresvulst:

- TUR med bimanuell palpasjon er primærprosedyre ved alle blæresvulster.
- Små svulster reseseres i ett stykke med noe underliggende blærevegg.
- Store overfladiske og alle åpenbart muskelinfiltrerende svulster reseseres fraksjonert (inkludert blærevegg) og med tilsvarende fraksjonert biopsiforsendelse.

D

- Biopsi av unormalt utseende blæreslimhinne og biopsi av urethra posterior ved blærehalssvulst eller mistanke om CIS. C
- Fotodynamisk diagnostikk kan med fordel anvendes for å øke deteksjonsrate av små svulster og CIS og derved redusere hyppighet av tidlige recidiv av ikke-muskeinvasiv sykdom. A
- Enkeltinstillasjon av cytostatika hos alle med antatt ikke-muskelfiltrerende svulst. A
- Re-TUR ved T1G3 eller mistanke om inkomplett primær-TUR. B

Anbefalinger for instillasjonsbehandling

Intravesikale blæreinstillasjonsregimer har som formål å redusere risiko for residiv og om mulig også for progresjon.

- Enkeltinstillasjon med kjemoterapi etter TUR (operasjonsdøgnet) hos alle med tilsynelatende ikke-muskelfiltrerende svulst. Tillegg av vedlikeholdsbehandling er nødvendig ved risikosvulster. A
- BCG gir bedre langtidsbeskyttelse mot residiv enn kjemoterapi, og bare BCG har evne til å redusere progresjonsrisiko.
- Den optimale varigheten av vedlikeholdsbehandlingen etter induksjonsbehandlingen er ikke fastslått, men for BCG anbefales minst 1 år og for kjemoterapi 6-12 måneder.
- BCG er generelt førstevalget, fremfor alt ved høygradige svulster, som har både residiv- og progresjonsrisiko
- Kjemoterapi kan anvendes primært ved lavgradig, residiverende svulstsykdom med lav progresjonsrisiko, samt ved intolerable bivirkninger av eller svikt av BCG-behandling.
- Kjemoterapi må gis i en pH-optimalisert løsning, og væskerestriksjon anbefales for å holde konsentrasjonen av cellegiften i blæren høyest mulig. A
- Ved svikt av instillasjonsbehandling bør radikalbehandling (cystektomi) sterkt overveies. C

Radikal cystektomi

- Radikal cystektomi er anbefalt standardbehandling ved T2-T4a N0-NX M0 og residiverende T1G3 og CIS. A
- Preoperativ systemisk kjemoterapi kan gi en liten overlevelsesgevinst og skal vurderes og diskuteres med pasienter, som vil kunne tolerere slik behandling. A
- Lymfeknudedisseksjon skal utføres og som et minimum med kranial begrensning ved iliaca-bifurkaturen.
- Urethra fjernes primært eller sekundært i utvalgte tilfelle.

Urinavledning/blæresubstitutt

- Behandlingen bør utføres ved sentra med erfaring med de vanligste avledning- eller rekonstruksjonsteknikker. Disse operasjonene bør sentraliseres til steder som utfører D

cystektomi med en viss grad av regelmessighet.

- Pasienter som skal gjennomgå cystektomi må informeres om mulige alternativer for avledning/rekonstruksjon, og det endelige valg av metode må baseres på en konsensus mellom pasient og operatør.

Strålebehandling

- Ekstern strålebehandling alene i kurativ hensikt er mindre effektivt enn radikal kirurgisk behandling, men er et alternativ til pasienter som er uegnet for radikal kirurgi eller ikke ønsker slik operasjon.
- Strålebehandling i palliativ dosering har effekt på særlig svulst-indusert hematuri og blæresmerter. D

Systemisk kjemoterapi

- Neo-adjuvant cisplatinbasert kombinasjonsbehandling (før cystektomi) bør vurderes ved muskelinfiltrerende blærekreft. A
- Adjuvant kjemoterapi bør anvendes innenfor kliniske studier.
- Kjemoterapi ved metastatisk cancer er mest egnet hos pasienter med rimelig god "performance status" (≤ 2) og med tilstrekkelig god nyrefunksjon. A
- MVAC og GC er regimene med best dokumentert effekt i første-linjebehandlingen. A
- Annen-linje kjemoterapi kan vurderes med gemcitabin, vinflunin evt. gemcitabin/paclitaxel hos pasienter med god "performance status". D

Palliativ behandling av lokalavansert sykdom

Ved lokale og lokoregionale symptomer vurderes følgende opplegg:

- Hematuri: Palliativ TURB, palliativ strålebehandling, evt. blæreskyllinger. Radiologisk selektiv embolisering av grener fra arteria iliaca interna til blæren kan vurderes hvis ovennevnte metoder ikke fører frem. Ved stråleindusert cystitt som bakgrunn for hematuri kan hyperbar oksygenering vurderes.
- Lokale smerter: Medikamentell analgetisk behandling, palliativ strålebehandling/kjemoterapi.
- Ureterobstruksjon (m/kreatininstigning): Vurdere ensidig nefrostomi ved bilateral obstruksjon hos pasienter med forholdsvis rimelige leveutsikter og bra allmenntilstand
- Svulst-indusert vesicovaginal fistel: Blærekateter, evt. vurdere bilateral nefrostom.

Behandling av ikke-overgangsepitelcancer

- Småcellede carcinomer metastaserer tidlig og behandles med kjemoterapi som ved småcellet lungecarcinom. C
- Sarkomer behandles ihht. sarkomprotokoller.

- Rene adenocarcinomer og rene plateepitelcarcinomer behandles med kirurgi.
- Blandingstumores behandles som overgangsepitelcarcinomer, men responderer generelt dårligere på kjemoterapi.

Kontroll ved ikke-muskelinvasiv sykdom

- Cystoskopi er gullstandard i oppfølging etter TUR. Første cystoskopikontroll 3 måneder etter TUR hos alle. B
- Ved negativ 3 månederskontroll cystoskoperes pasienter med lav risiko for residiv og progresjon ved måned 9 og deretter årlig i min. 5 år. B
- Pasienter med intermediær og høy risiko for residiv og progresjon uten svulst ved 3 måneders kontrollen, cystoskoperes med følgende intervaller: hver 4. måned i 2 år, hver 6. måned det neste året og hver 9. måned i 18 måneder. Etter 5 år årlig cystoskopikontroll. D
- Årlig bildediagnostikk av de øvre urinveier hos pasienter med høyrisikosvulster.

Kontroll etter strålebehandling

- Pasienten kontrolleres hos onkolog 6 uker etter avsluttet strålebehandling for å vurdere akutte bivirkninger. Deretter årlige kontroller hos onkolog for å vurdere kroniske bivirkninger. Første kontroll hos urolog er vanligvis 3 måneder etter første kontroll hos onkolog. D
- Etter palliativ strålebehandling er hyppigheten av kontroller og spesielt indikasjon for cystoskopi avhengig av pasientens symptomer og nødvendighet av palliativ TUR-B.

Kontroll etter radikalkirurgi

- Kontroll etter cystektomi er rettet både mot oppfølging av kreftsykdommen og mot sikring av en velfungerende urinavledning. D

Kontrollintervaller:

- 3 mndr. – 6 mndr. → → → → 5 år
- Etter 5 år kan oppfølging foretas av fastlege i samsvar med veiledning av et poliklinisk avslutningsnotat. D

1 Innledning

Blærekreft er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatacancer. Majoriteten av pasientene har en svulsttype med svært gode muligheter for helbredelse, men disse pasientene er likevel utsatt for residivrisiko og må som regel kontrolleres på spesialistnivå livet ut. Residivbehandlingen og kontrollopplegget kan være en belastning for pasientene og krever mye ressurser i den urologiske spesialisthelsetjenesten. En mindre andel av pasienter med blærekreft gjennomgår en ressurskrevende radikalbehandling initialt, mens kontrollopplegget etter hvert blir noe enklere for disse pasientene. Alle disse forholdene gjør blærekreft til en svært kostbar sykdom for helsevesenet.

Nettopp fordi behandling og kontroll av denne forholdsvis store pasientpopulasjonen er så differensiert og stadiavhengig og samtidig ressurskrevende, er det behov for nasjonale retningslinjer for utredning, behandling og kontroll av sykdommen.

2 Epidemiologi

Hvert år meldes mer enn 1300 nye tilfelle av kreft i blære, urinrør og urinleder i Norge, hvorav de aller fleste tilfellene er lokalisert til blæren (insidens år 2009: 1335) (2). Insidenstillene viser noe geografisk variasjon. Forholdet mellom menn og kvinner er ca. 3:1. Denne kreftformen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder.

Ved utgangen av 2009 levde 10724 personer i Norge med diagnosen blærekreft (prevalens). Nærmere 60 % av disse (6308) hadde hatt diagnosen i mer enn 5 år, og hele 34 % (3687) hadde levd med sykdommen lengre enn 10 år. For flertallet av pasientene er derfor dette en sykdom med forholdsvis lange utsikter, som bl.a. medfører et langsiktig kontrollopplegg for mange av pasientene.

Ca. 75-85 % av pasientene presenterer seg med svulster som er begrenset til mucosa (stadium Ta-Tis) eller til submucosa (stadium T1). Det er i denne gruppen man finner de fleste langtidsoverlevende. Hos de resterende 15-25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag (muscularis propria) (stadium T2-4) og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene (stadium, N1-3) på diagnosetidspunktet. Dette representerer en langt alvorligere sykdom, som selv etter omfattende behandling, bidrar mest til sykdomsgruppens mortalitet (343 døde i 2009).

3 Forebygging

Blærekreft er forholdsvis unik blant humane svulster ved at mange av dens etiologiske faktorer er kjente. Urologen skal derfor hos den enkelte pasient spesielt være oppmerksom på mulig eksponering for kjente uroteliale carcinogener.

Sigarettrøyking er en bidragende faktor hos ca. 1/3 av pasientene med blærekreft, og røyking tredobler risiko for å utvikle blærekreft (3;4) (evidensgrad C). Spesielt er det mange storrøykere blant pasienter med histologisk høygradig maligne svulster (tidligere grad 3), sammenlignet med de som har mindre aggressive svulster.

Røyking gir høyere mortalitet av blærekreft på lang sikt, selv om den prognostiske effekt av røyking i multivariatanalyser er lavere enn tumors stadium, grad, størrelse og multifokalitet (5). Røykestopp reduserer risiko, men først etter mange år (20-30 år) er risiko nede på gjennomsnittet.

I tillegg er det kjent at blærecarcinogener, som f.eks. aromatiske aminer, finnes innen visse industrier (6). Det er benzen, klorinerte hydrokarboner, forbrenningsprodukter fra olje og kull, kreosot og eksos. Spesielt utsatte er produksjonsarbeidere innen følgende industrier: Grafisk, metallurgisk (jern/aluminium), maling og gummiindustri (evidensgrad C). Yrkeseksponering øker risiko for kreftutvikling med ca. 10-20 %. Yrkesanamnese er derfor viktig.

Det er også en klinisk erfaring at pasienter som tidligere er behandlet for annen kreft med kjemoterapi og/eller bestråling mot bekken har en økt risiko for å få urotelkreft. Det gjelder også for pasienter som har fått immunosuppressiv behandling, f.eks. med cyclofosamid.

4 Forløpstider

Forløpstid beskriver når de forskjellige elementer i et behandlingsforløp (vurdering, utredning og behandling) senest bør starte etter at spesialisthelsetjenesten har mottatt en henvisning.

Forløpstidene er normerende og førende for helseforetakenes organisering og logistikk, og et budskap om hva pasienter med kreft generelt bør forvente av tidsforløp for de ulike ledd i helsehjelpen. Forløpstidene er imidlertid ikke en ny pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester.

Målsetningen med innføringen av forløpstidene er at 80 prosent av pasientene kommer innenfor de foreslåtte forløpstidene.

Innen de fleste kreftformer vil det imidlertid variere hvor aggressiv kreften er og det vil derfor alltid være variasjoner i hastegrad til behandling. Det er behandlende lege/behandlingsteam som må vurdere hva som er medisinsk forsvarlig helsehjelp i det enkelte tilfelle og om pasienten for eksempel trenger raskere behandling enn de normerende forløpstidene.

Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normerende forløpstid for oppstart av første behandling. Dette gjelder spesielt innen noen kreftformer for pasienter med uklare symptomer og uavklarte tilstander.

Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

4.1 Vurdering av henvisning: 5 virkedager

Målsetningen er at henvisningen skal være vurdert av spesialist innen 5 virkedager fra spesialisthelsetjenesten har mottatt henvisningen.

4.2 Oppstart utredning: 10 virkedager

Målsetningen er at utredning i spesialisthelsetjenesten skal være påbegynt innen 10 virkedager fra mottatt henvisning.

4.3 Oppstart behandling: 20 virkedager

Målsetningen er at første behandling skal starte innen 20 virkedager fra mottatt henvisning.

5 Diagnostisering

5.1 Symptomer

Diagnostisering av blærekreft baserer seg vanligvis på at spesifikke symptomer gir mistanke om blæresvulst og at dette følges av diagnostiske tiltak, som består av klinisk undersøkelse, billediagnostikk, urinundersøkelser, cystoskopi og histologisk undersøkelse. Målsettingen med disse tiltakene er å:

1. Bekrefte blæretumorsykdommen
2. Gi grunnlag for klassifikasjon av sykdommen.

For å kunne påvise blærekreft tidlig er det viktig at både allmennleger og folk flest kjenner til symptomene som kan gi mistanke om blærekreft.

5.1.1 Hematuri

De aller fleste pasientene får påvist blærekreft ved at de har smertefri hematuri, enten makro- eller mikroskopisk. Graden av hematuri samsvarer ikke med sykdommens utbredelse. Ved makroskopisk hematuri skal *alltid* pasienten undersøkes med henblikk på blæresvulst, selv om annen årsak til hematuri kan synes nærliggende (unntak: 1. Klinisk cystitt hos unge kvinner, der hematuri opphører umiddelbart etter antibakteriell behandling. 2. Klinikk på steinsykdom der stein bekrefte radiologisk og hematurien opphører etter steinbehandling). Holdningen til utredning av *mikroskopisk* hematuri er fremdeles litt uklar, men pasienter over 50 år bør undersøkes av urolog (7;8). Forekomsten av underliggende malignitet hos pasienter over 50 år med asymptomatisk mikroskopisk hematuri er ca. 5 %, mens den er ca. 10 % ved symptomatisk mikroskopisk hematuri (9).

Screening for asymptomatisk hematuri anbefales ikke fordi den positive prediktive verdi for blærekreft ved mikroskopisk hematuri hos asymptomatiske pasienter er for lav (0,5 %) til å berettiggere generell screening (8;10;11). Screening for mikrohematuri kan imidlertid være aktuelt for risikogrupper innen visse industrier og for storrøykere (se kap.3 Forebygging).

5.1.2 Vannlatingssymptomer

Blærekreft kan også presentere seg med irritative symptomer fra vannlatingen. Slike symptomer kan forekomme ved muskelinvasiv cancer og ved utbredt carcinoma in situ, men praktisk talt aldri ved Ta/T1-svulster alene. Symptomene kan være dysuri, imperiøs trang (urgency) og pollakisuri. Selv om disse symptomene vanligvis indikerer bakteriell cystitt, skal manglende mikrobevekst ved urindyrkning (inkl. tbc-dyrkning) og med vedvarende symptomer alltid lede til utredning med tanke på blærekreft, inkludert carcinoma in situ (12). Ved terapieresistent cystitt skal mulig blærekreft vurderes.

5.2 Utredning

5.2.1 *Klinisk undersøkelse*

Klinisk undersøkelse av bekkenet inkludert rektal eksplorasjon og bimanuell palpasjon anbefales når man undersøker for hematuriproblemstillingen. Imidlertid presenterer inntil 85 % av blærekreftpasientene seg med ikke-muskelinfiltrerende sykdom, og positive funn ved klinisk undersøkelse kan ikke forventes. Bare fremskredne tilfelle av blærekreft vil kunne påvises på denne måten. Derfor vil klinisk undersøkelse spille en begrenset rolle i selve diagnostiseringen, bortsett fra å kunne påvise annen sykdom hos pasienten (13).

5.2.2 *Bildedagnostikk*

Urograf / CT urografi

Større svulster kan sees som fyllingsdefekter i blæren eller kan hindre en symmetrisk utspiling av blæren ved muskelinfiltrerende svulster. Urografi/CT urografi anvendes også for å se etter fyllingsdefekter i de øvre urinveier og hydronefrose, som kan indikere forekomst av uretertumor eller muskelinfiltrerende cancer som affiserer den intramurale delen av ureter. *CT urografi har til tross for større strålebelastning, for en stor del erstattet urografiundersøkelsen* (14). Særlig ved infiltrerende svulster i de øvre urinveier gir CT bedre informasjon enn urografi ((evidensgrad D). Pga. den lave forekomst av positive funn (< 2 % generelt ved Ta-svulster, økende til 7,5 % ved svulster i trigonum) kan det likevel stilles spørsmål ved om bildediagnostikk *rutinemessig* skal inngå i førstegangsutredning av all blærekreftsykdom (15-17) (evidensgrad C). Hvis urografi/CT urografi ikke allerede er utført som ledd i en generell hematuriutredning og svulsten i tillegg ved cystoskopi åpenbart virker ikke-muskelinvasiv og lavgradig, kan urografi/CT urografi utsettes til histologi evt. viser en risikosvulst (T1G3, CIS).

Ultralyd

Ultralyd kan bidra til å visualisere blæretumores. Undersøkelsen kan gjøres transabdominalt (eksternt) på en godt fylt blære eller intrakavitært med ultralydsonde ført inn gjennom et cystoskop/resektoskop. Ekstern ultralyd kan også påvise hydronefrose og er mer pålitelig enn urografi til å påvise og karakterisere parenchymatøse oppfyllinger i nyren. Videre er denne metoden sensitiv for påvisning av levermetastaser. Ultralyd kan derfor være både et alternativ og et supplement til urografi, men er for en stor del erstattet av CT.

Computertomografi (CT) / Magnettomografi(MR)

CT urografi er i ferd med å erstatte urografi i den generelle hematuriutredning (se ovenfor). CT og MR kan begge anvendes til videre utredning når invasiv blæresvulst er påvist hvis det vil kunne få klinisk konsekvens. Formålet er da evaluering av lymfeknutestatus i bekkenet og retroperitoneum samt til vurdering av parenchymatøs- og annen fjernspredning. CT urografi, alternativt urografi, er dessuten nødvendig for anatomisk kartlegging av de øvre urinveier før radikalkirurgi av hensyn til urinavledningen.

Deres praktisk kliniske nytte for bestemmelse av sykdommens lokale utbredelse (T-

stadiet) har vist seg å være mer begrenset og gir forholdsvis lite i tillegg til bimanuell palpasjon i anestesi, selv om påliteligheten har bedret seg med årene. Spesielt vil CT/MR etter TUR kunne gi "overstaging" av tumor pga. TUR-induserte blærevegg- og perivesikale forandringer. Nyere dynamisk MR-teknikk kan redusere feiltolkningen etter TUR (18). For bestemmelse av T-kategori er påliteligheten av MR angitt fra 73 % til 96 % (mean 85 %), MR ligger gjennomsnittlig ca. 20 % over CT (19). Nyttan av CT ligger mest i å kunne påvise ekstravesikal svulstutbredelse (\geq T3b) der påliteligheten ligger på 55-92 % (20). Til tross for sine begrensninger vil CT/MR likevel ha en plass i evaluering av respons av evt. neo-adjuvant kjemoterapi eller av blæresparende behandling.

CT/MR kan påvise forstørrede lymfeknuter, men kan ikke bidra til evaluering av regional mikrometastasing. Disse metodens sensitivitet i påvisning av lymfeknutemetastaser er derfor lav og varierer fra 48 % til 87 % (21-25). Deres nytte er således begrenset til påvisning av betydelig forstørrede lymfeknuter og mulige levermetastaser. Bekkenlymfeknuter > 8mm og abdominale lymfeknuter > 10mm kan betraktes som patologisk forstørrede ved CT/MR (26;27). I tvilstilfelle der en vurderer palliativ cystektomi ved lokalavansert tumor, kan CT/MR anvendes for å vurdere den makroskopiske metastasing utenfor bekkenregionen, som da kan påvirke indikasjonsstillingen. På samme måte kan CT/MR være til hjelp der en er i tvil om operabiliteten av svulsten i bekkenet.

PET-CT

Foreløpig er det ikke grunnlag for rutinemessig anvendelse av PET-CT for å evaluere lymfeknutestatus ved *primærutredning* av blærekreft (28). Derimot kan PET-CT være et verdifullt supplement til å avklare usikre lymfeknutefunn ved ordinær CT-undersøkelse. Dette gjelder i praksis særlig ved spørsmål om tilbakefall av sykdommen.

5.2.3 Skjelettscintigrafi

Den kliniske nytten av rutinemessig skjelettscintigrafi før radikalbehandling av infiltrerende tumorsykdom er tvilsom unntatt når pasienten har symptomer fra skjelettet (29;30).

MR skjelett

Ved usikre funn ved skjelettscintigrafi eller ved skjelettsymptomer kan MR være avklarende og har høyere sensitivitet for påvisning av skjelettmetastaser enn scintigrafi (31;32) (evidensgrad B).

5.2.4 Urinundersøkelser

Bakteriologisk undersøkelse

Denne undersøkelse er nødvendig bare hvis klinikken gir mistanke om assosiert infeksjon.

Urincytologi

Cytologisk undersøkelse av eksfolierte cancerceller i urin kan være nyttig i følgende tilfelle:

- Hematuri uten positive funn ved cystoskopi og bildeundersøkelse av øvre urinveier
- Usikkert cystoskopifunn
- Negativ cystoskopi hos pasient med suspekke urinveissymptomer (CIS?)
- Negativ cystoskopi og mulig svulst i øvre urinveier ved bildeundersøkelse
- Oppfølging av enkelte pasienter (for eksempel CIS)

Undersøkelsen kan gjøres i spontanurin eller i væske fra blæreskylling. Det anbefales at spontanurinen ikke skal være den første morgenurinen, men heller fra en tid på døgnet da pasienten er godt hydrert for å sikre flest mulig celler i urinen (unngå cytolyse). En prøve tatt under pågående makroskopisk hematuri kan være vanskelig å tolke.

Urincytologi er mest pålitelig for påvisning av svulster av høyere malignitetsgrad og CIS. Svulster med lav malignitetsgrad gir positiv urincytologi i langt færre tilfelle. Tolkning av det cytologiske preparat kan være problematisk av flere grunner: Lavt celletall, degenerative/irritative forandringer (for eksempel steinsykdom) og terapiinduserte forandringer (BCG, stråleterapi). Det er derfor viktig at man anvender et laboratorium med erfaring i cytologisk vurdering og gir adekvate kliniske opplysninger til patologen(33) (evidensgrad C).

Molekylære urintester

For å kompensere for urincytologiens svakheter er blæresvulstmarkørtester i urin utviklet. BTA/BTA Stat (blæretumorantigen), NMP 22 (spesifikt kjerneprotein), fibrin degradesjonsprodukter, Immunocyt og UroVision er kommersielt tilgjengelige. Disse og andre tester har, som cytologi, sine svakheter. De fleste av disse testene har bedre sensitivitet enn cytologi for oppdagelse av blærekreft, men spesifisiteten er lavere. Falsk positive prøver vil derfor lede til unødvendige undersøkelser, bla. blærebiopsier. Pr. i dag har ingen av disse nye testene vist tilstrekkelig pålitelighet til å kunne overta for cytologi som supplerende metode for diagnose og oppfølging av blæresvulster (34-37) (evidensgrad B).

5.2.5 Cystoskopi

Den endelige kliniske diagnosen blærekreft vil nesten alltid bygge på cystoskopi, som er en obligatorisk undersøkelse ved mistanke om blæresvulst. Hvis man ved bildediagnostikk, evt. kombinert med positiv cytologi i urin, har påvist blæresvulst, vil man likevel kunne gå rett på primærbehandlingen (TUR).

Cystoskopi-undersøkelsen skal som et minimum gi følgende beskrivelse av svulsttilstanden:

- Svulststørrelse
- Svulstlokalisasjon, evt. multiplisitet
- Svulstens utseende (papillomatøs/solid, stilket/bredbaset)
- Utseende til den øvrige blæreslimhinnen
- Svulst i urethra (pars prostaticae)?

Svulst og annen slimhinnepatologi kan med fordel avmerkes på en standardtegning

Status ved rektaleksplorasjon skal anføres.
For fluoresens-cystoskopi, se under primærbehandling (pkt. 5.1)

Anbefalinger

Generelt:

Ved makroskopisk hematuri skal alltid pasienten undersøkes med henblikk på blæresvulst, selv om annen årsak til hematuri kan synes nærliggende.

Unntak:

1. Klinisk cystitt hos unge kvinner, der hematuri opphører umiddelbart etter antibakteriell behandling.
2. Klinisk steinsykdom der stein bekreftes radiologisk og hematurien opphører etter steinbehandling).

Maksimal ventetid for undersøkelse av pasienter med *makroskopisk* hematuri og mistanke om blærekreft bør ikke overstige 4 uker.

Primærundersøkelser felles for ikke-infiltrerende og infiltrerende svulster:

- CT urografi evt. urografi/ultralyd initialt (før cystoskopi) som ledd i hematuriutredning eller senere bare i utvalgte tilfelle (svulst lokalisert i trigonum).
- Cystoskopi med beskrivelse av følgende forhold ved svulsten: Størrelse, lokalisasjon, evt. multiplisitet, utseende og evt. slimhinneforandringer utenom selve svulsten.
- Klinisk undersøkelse (rektal eksplorasjon/bimanuell palpasjon)

Supplerende primærundersøkelser ved klinisk indikasjon:

- Urincytologi
- Urinbakteriologi

Når blæresvulsten er muskelinfiltrerende og radikalbehandling er indisert, er følgende undersøkelser nødvendige:

- CT thorax, alternativt røntgen thorax (lungemetastaser?)
- CT med intravenøs kontrast i flere faser, evt. dynamisk MR (lokal tumorutbredelse, øvre urinveier, lymfeknute-/perenchymmetastaser)

Supplerende undersøkelser:

- MR skjelett, alternativt skjelettscintigrafi ved skjelettsymptomer, som gir mistanke om metastaser

5.3 Sykdomsklassifikasjon

5.3.1 Stadieinndeling

Et typisk trekk ved blærekreft er et svært stadiedifferensiert behandlings- og kontrollopplegg. Bestemmelse av sykdommens utbredelse og histopatologiske karakteristika er derfor obligatorisk hos enhver pasient med nyoppdaget blærekreft

(”staging and grading”). Cytogenetisk karakteristikk ved molekylærbiologiske teknikker vil nok i fremtiden også høre naturlig med til sykdommens klassifikasjon.

Blærekreftsykdommens *stadium* angis iht. TNM-systemet (tabell 2) (38). Svulstens lokale *kliniske* stadium (T-stadium, figur 1) bestemmes ut fra alle tilgjengelige kliniske parametre. Dette vil kunne være klinisk undersøkelse (inkl. bimanuell palpasjon), cystoskopi, histologisk undersøkelse av TUR-preparatet og resultatet av eventuelle bildediagnostiske metoder. Svulstens lokale *patologiske* stadium (pT-stadiet) vil prinsipielt bare kunne angis etter histologisk undersøkelse av cystektomipreparatet. Et TUR-preparat vil imidlertid kunne angi pT-stadiet for ikke-muskelinfiltrerende svulster (se nedenfor) såfremt muscularis propria er med i preparatet.

5.3.2 **Histologisk vurdering**

Den *histologiske klassifikasjon* baseres på svulstcellenes grad av atypi som igjen bidrar til vevsmønsterets arkitektur og organisasjon. Ca. 95% av blæresvulstene er overgangsepitelcancer (2). De øvrige svulstene utgjøres av adeno- og plateepitelcarcinom, enten som rene slike carcinomer eller som blandingssvulster sammen med overgangsepitelcarcinom. Det forekommer også undergrupper av urotelcarcinom som mikropapillære og såkalte ”nested” carcinoma samt trofoblastdifferensiering av urotelcarcinom. Small cell carcinoma tilsvarende det man finner i lunge forekommer også. Sarkom kan også opptre i blære, men er svært sjelden.

I mange år (fra 1973) har WHO sitt klassifikasjons- og graderingssystem vært anvendt som standardssystem (39). Svulstene ble da gradert fra 1-3 avhengig av grad av cellulær atypi og med grad 3 som det mest maligne.

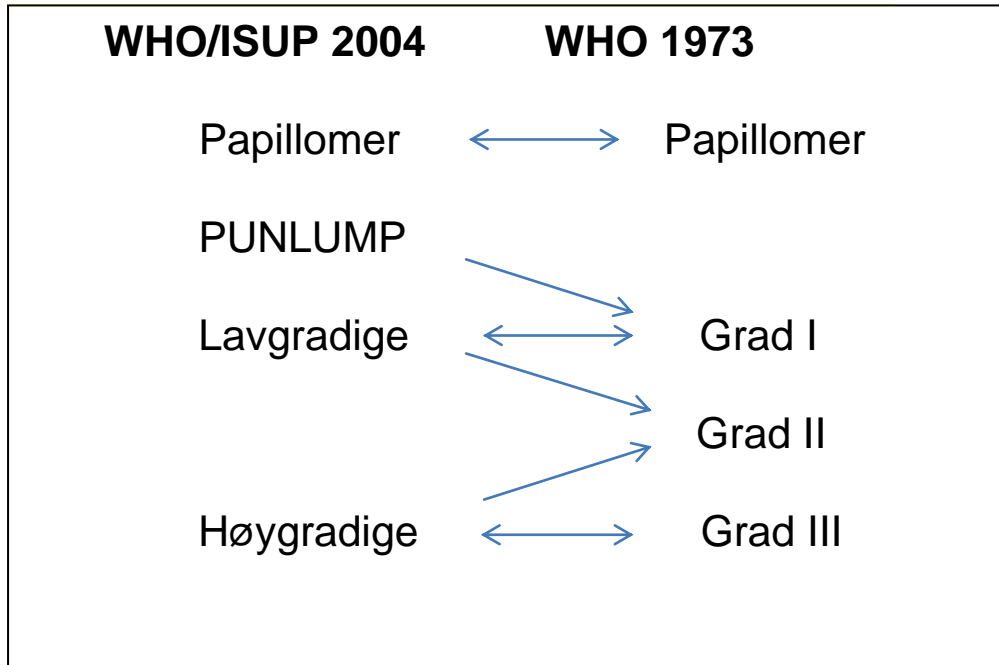
Et nyere internasjonalt klassifikasjonssystem ble i 1998 foreslått i fellesskap av WHO og den internasjonale patologiorganisasjonen (ISUP) (40). Dette forslaget ble publisert av WHO i 2004 (41), og anvendes også i økende utstrekning her i landet og er anbefalt av den norske patologforening i *veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster* (42). Dette systemet graderer de maligne svulstene i to grupper: Svulster med **høy** eller med **lav** malignitetsgrad. Denne inndelingen antas å gi et bedre uttrykk for risikoprofil enn det gamle WHO-systemet, selv om dette ennå ikke er tydelig vist i kliniske studier.

En ny undergruppe av overfladiske svulster har også kommet til. Denne benevnes papillær svulst med lavt malignitetspotensiale (PUNLMP). Cellene i denne svulsttypen viser ingen atypi og har praktisk talt ingen risiko for progresjon, men kan likevel gi opphav til recurrens.

De aller fleste studier som er gjort til nå baseres på 1973-systemet, og det er disse studiene som danner grunnlaget for retningslinjer. EAU anfører derfor at begge klassifikasjonssystemer kan anvendes inntil den prognostiske verdien av 2004-versjonen er sikrere evaluert i prospektive studier. I vårt land bør som et minimum det nyere 1998/2004-systemet anvendes.

I det nyere systemet skiller patologene klart mellom lav- og høygradig tumor. WHO (1973) hadde de tre graderinger: Høyt, middels og lite differensiert (WHO grad 1-3). De fleste svulstene ble gradert WHO grad 2, og dette var i realiteten en veldig heterogen gruppe og hadde derfor en forholdsvis begrenset prognostisk verdi for

den enkelte pasient. I det nyere systemet er det cytormorfometriske kriterier som fordeler de tidligere WHO grad 2-svulstene til enten lavgradige eller høygradige svulster (tabell 1) (43).



Tabell 1: Skjematiske oversikt over sammenhengen mellom nytt (2004) og gammelt (1973) histologisk graderingsystem.

Nettsted med eksempler på praktisk anvendelse av graderingsystem:
www.pathology.jhu.edu/bladder

5.3.3 Overfladiske og infiltrerende svulster (praktisk def.)

En papillomatøs svulst som er begrenset til mucosa, klassifiseres etter TNM-systemet som en Ta-svulst. Svulster som har brutt gjennom mucosas basalmembran og invaderer submucosa, betegnes T1-svulster ("overfladisk infiltrerende"). Svulster med enda dypere vekst enn submucosa er muskelinfiltrerende. Fordi Ta og T1 svulster begge kan fjernes ved TUR, betegnes disse under ett som overfladiske svulster ut fra et behandlingsmessig synspunkt, selv om T1-svulstene rent patologisk anatomisk er infiltrerende. Enkelte mener derfor at *ikke-muskelinfiltrerende* er en riktigere betegnelse for Ta/T1 svulster enn betegnelsen overfladisk. *Flate* svulster som er begrenset til mucosa og ikke vokser gjennom basalmembranen kalles carcinoma in situ (Tis – heretter kalt CIS), hører også med til denne overfladiske svulstgruppen.

CIS kan klassifiseres i tre kliniske undergrupper:

- Primær: Isolert CIS uten tidligere eller samtidig eksofytisk voksende blæresvulst
- Sekundær: CIS hos pasienter med tidligere annen blæresvulst
- Konkomitant (samtidig): CIS samtidig med annen blæresvulst

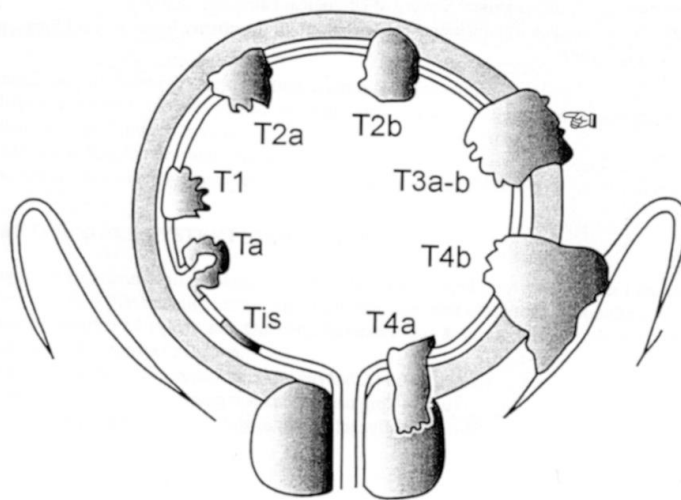
Det er viktig å merke seg at molekylærbiologiske karakteristika og klinisk erfaring har vist at både CIS og T1 svulster generelt har et betydelig mer invasivt (=muskelinvasivt) potensiale enn Ta-svulstene. Til tross for nytt system for histologisk klassifikasjon anvendes i praksis fortsatt betegnelsen T1G3 for T1 svulster med høy malignitetsgrad etter det nye systemet.

Det foreligger også noen lovende prognostiske faktorer basert på histologisk undersøkelse av reseisert vev:

- Noen retrospektive studier viser at T1-svulster som ikke har vokst gjennom muscularis mucosae (T1a) har bedre prognose enn de svulster som har brutt gjennom dette muskellaget (T1b) (44-46) (evidensgrad C).
- Innvekst i lymfe- og blodkar er en ugunstig prognostisk faktor (44;46) (evidensgrad C).
- Den mikropapillære variant av urotelcarcinom har dårligere prognose (47) (evidensgrad C)

Anbefaling

Det anbefales at urologen gjennomgår den histologiske bedømmelsen sammen med patologen, i alle fall hos de pasientene der dette vil kunne få avgjørende betydning for valg av behandling.



T3a mikroskopisk gjennomvekst
T3b makroskopisk gjennomvekst

Figur 1: T-stadium, blærekreft (48)

Tabell 2: TNM 2002 klassifikasjon av blærekreft

TNM	Vekstdybde (T) / Størrelse (N)
TX T0 Ta Tis T1	Primærtumor kan ikke vurderes Ingen påviselig primærtumor Ikke-infiltrerende papillær In situ (intraepitelial): "Flat tumor" Infiltrasjon i submukøst bindevev (lamina propria)
T2 T2a T2b	Muskelinfiltrasjon (mucularis propria) Indre halvdel Ytre halvdel
T3 T3a T3b	Infiltrasjon i perivesikalt vev (gjennomvekst) Mikroskopisk Makroskopisk (ekstravesikal oppfylling)
T4 5.3.4 B e T4a h T4b	Tumor invaderer: Prostata, uterus, vagina, bekkenvegg eller bukvegg Innvekst i prostata, uterus, vagina Innvekst i bekken-/abdominalvegg (fiksert tumor)
a NX n N0 d N1 l N2 i N3	Regionale lymfeknuter kan ikke vurderes Ingen regionale lymfeknutemetastaser Metastase i solitær lymfeknute i "det lille bekken" Metastaser i flere lymfeknuter i "det lille bekken" Metastaser i nivå med iliaca communis-karene
n g MX M0 M1	Fjernmetastaser kan ikke vurderes Fjernmetastaser foreligger ikke Fjernmetastaser foreligger

6 Behandling av lokalisert sykdom /Kurativ behandling

6.1 Initialbehandling

Transurethral reseksjon (TUR) er initialbehandling hos *alle* pasienter med påvist blæresvulst. Denne prosedyren har to hovedhensikter:

- Diagnostisk:
Gi materiale til *histologisk* undersøkelse som bidrag til bestemmelse av sykdommens *klassifisering* (T-stadium og gradering), som igjen gir grunnlag for valg av videre behandling.
- Terapeutisk:
Fullstendig fjernelse av *ikke-muskelinfiltrerende* svulster
Palliativ reseksjon av *muskelinfiltrerende* svulster.

Følgende momenter er viktige ved TUR-prosedyren:

Bimanuell palpasjon under anestesi skal gjøres for å kjenne om en palpabel oppfylling i relasjon til blæren foreligger og om denne i så fall er bevegelig eller fiksert i forhold til bekkenveggen (49;50). Bimanuell palpasjon kan med fordel gjøres både før og etter TUR, men skal i alle fall alltid gjøres etter reseksjon. Palpabel svulst etter reseksjon øker sannsynligheten for at muskelinfiltrerende svulst foreligger ($\geq T2$).

Reseksjonen skal utføres slik at svulstvevet bevares best mulig for histologisk undersøkelse og slik at svulstens relasjon til blærens vegglag kan bedømmes. Varmeskade av representative svulstområder bør unngås (ta store nok biter, minimaliser strømstyrken og unngå bruk av "blandingsstrøm"). Små overfladiske svulster reseseres i ett stykke med noe underliggende blærevegg. Ved større overfladiske og ved klinisk infiltrerende svulst reseseres den eksofytiske svulsten og den underliggende blæreveggen hver for seg, og sendes som separate prøver til histologisk undersøkelse. Vevet rundt kanten av reseksjonstomten kan også reseseres og sendes som egen fraksjon.

Biopsier i tillegg til svulstreseksjonen skal tas av visuelt suspekte slimhinneområder. Biopsi av pars prostatica urethrae helt ned til colliculus, fortrinnsvis tatt med reseksjonsslynge, er indisert ved mistanke om CIS og ved klinisk infiltrerende svulst i blærehalsnivå (51;52) (evidensgrad C). Slik biopsi ned til colliculusnivå skal også tas hvis svulst og pasient er slik at cystektomi med ortotopt blæresubstitutt kan tenkes å bli den videre behandling. Tilfeldige blærebiopsier hos pasienter med solitære papillomatøse svulster er kontraindisert fordi det ikke gir noen tilleggsinformasjon, men også fordi biopsiesjoner av mucosa kan være lokalisasjon for implantasjon av celler fra selve svulsten.

Post-TUR intravesikal kjemoterapi: Enkelt-instillasjon av kjemoterapi umiddelbart etter TUR anvendes ved papillære svulster, som endoskopisk bedømmes som ikke-

muskelinfiltrerende. (kfr. kap. 6.2.1).

Bruk av fotodynamisk diagnostikk – PDD (fluoresens-cystoskopi):

Ved cystoskopi/TUR i hvitt lys vil enkelte maligne lesjoner ikke bli oppdaget, enten fordi de er små og overses eller fordi de i praksis er usynlige i hvitt lys.

Fluoresenscystoskopi anvender blått lys og et fotosensibiliserende porfyrinbasert stoff (hexaminolevulinat, HAL), som instilleres i blæren og akkumuleres særlig i maligne celler. Områdene med slik akkumulasjon vil gi rød fluoresens som kontrast til en blå bakgrunn når slimhinnen belyses med blått lys. Ved denne teknikken kan man hos ca. 20-30 % av pasientene oppdage tilleggslesjoner, særlig CIS, som ikke er synlige i hvitt lys (53-55) (evidensgrad B). Dette gir mer komplett TUR og kan hos enkelte pasienter også avdekke behov for tilleggsbehandling. Nyttene av fluoresensveiledet TUR for reduksjon av residiv på kort sikt (9-12 måneder) er tidligere vist for substansen 5-aminolevulinat, ALA (ikke registrert i Norge) i mindre randomiserte studier (56-58), mens effekten på progresjonsfri overlevelse ennå ikke er vist. To nye større randomiserte studier med litt ulik design og pasientpopulasjon har vist en absolutt reduksjon i kortsiktig recidivfrekvens med HAL på hhv. 9 % og 16 % (59;60) (evidensgrad A) Metoden som etter hvert finnes ved de fleste norske urologiske avdelinger, kan anvendes rent diagnostisk ved poliklinikk, men til nå har den mest vært benyttet under operasjon (TUR) der man samtidig har mulighet for å biopsere/resesere de fluoreserende lesjonene. Teknikken er aktuell ved Ta/T1-svulster, men det er fortsatt uavklart om den skal anvendes rutinemessig hos absolutt alle, som skal gjennomgå TUR for antatt ikke-muskelinfiltrerende svulst. Likevel bør anvendelse sterkt overveies ved hyppig recidiverende Ta/T1-svulstsykdom (høygradige svulster), ved multiple svulster og fremfor alt ved mistanke om CIS, som ved mistenkelige lesjoner synlig i hvitt lys og ved positiv cytologi uten endoskopiske funn i hvitt lys.

Den histologiske undersøkelse av TUR-preparatet skal gi svar på følgende forhold:

Svulsttype (overgangsepitel-, adeno-, plateepitel-, småcellet carcinom, evt. blandingssvulster)

Svulstcellenes gradering (lavgradig/høygradig malignitet, evt. WHO grad 1-3)

Svulstens dybdevekst:

- Innvekst i submucosa: Helst bør patologen kunne si om innveksten foreligger i kun overfladiske del eller i det dypere lag av submucosa (gjennombrudd av muscularis mucosae?).
- Innvekst i muscularis propria: Selv om det ikke er beskrevet slik innvekst, **skal patologen alltid bemerke om det er muscularis propria med i preparatet** (61). Det er viktig at innvekst i muscularis mucosa skilles fra innvekst i muscularis propria.
- Innvekst i lymfe-/karspalter?

Etter initialbehandlingen foretas en klinisk TNM-klassifisering på bakgrunn av:

Histologi av TUR-preparatet

Bimanuell palpasjon

Utførte supplerende undersøkelser (bildediagnostikk)

Re-TUR:

Hos en betydelig andel av pasientene med Ta-T1 svulster påviser en svulster ved 1. gangs kontroll etter TUR (62;63) (evidensgrad B). Det kan skyldes inkomplett reseksjon eller ny tumor (64). I tillegg er T1G3 tumores likevel muskelinfiltrerende i ca. 10 % av tilfellene (65;66). Av disse grunner er re-TUR indisert, vanligvis innen 4-6 uker etter første TUR, særlig i følgende situasjoner:

- Usikkerhet om første TUR var komplett
- Manglende muskulatur i preparatet hos pasienter der mer avansert T-stadium vil få behandlingsmessige konsekvenser
- T1G3 (prinsipielt alle)

Ved diagnosesetting skal TNM og grad anføres i journal/epikrise.

TNM-klassifiseringen og graderingen, sammen med pasientens alder, allmenntilstand og evt. kompliserende lidelser danner grunnlaget for valg av videre behandling.

Anbefalinger for TUR:

- **TUR med bimanuell palpasjon er primærprosedyre ved alle blæresvulster.**
- **Små svulster reseseres i ett stykke med noe underliggende blærevegg.**
- **Store overfladiske og alle åpenbart muskelinfiltrerende svulster reseseres fraksjonert (inkludert blærevegg) og med tilsvarende fraksjonert biopsiforsendelse.**
- **Biopsi av unormalt utseende blæreslimhinne og biopsi av urethra posterior ved blærehalssvulst eller mistanke om CIS.**
- **Enkeltinstillasjon av cytostatika hos alle med antatt ikke-muskelfiltrerende svulst.**
- **Re-TUR ved T1G3 eller mistanke om innkomplett primær-TUR.**

6.2 Videre behandling

6.2.1 Generelt

Etter initialbehandling skal det være klart om blæresvulsten er ikke-infiltrerende (Ta), infiltrerende i submucosa (T1), muskelinfiltrerende (T2-T4) eller om det foreligger samtidig eller primær carcinoma in situ (CIS). Videre behandling og oppfølging er forskjellig for disse fire gruppene.

Generelt gjelder følgende forhold:

Ta: Behandlingen skal rettes mot forebygging av residiv. *Progresjon* til mer avansert T-stadium er sjelden (unntatt ved høygradig malign gradering).

T1G3: Denne kategori har stor risiko for *residiv* og *progresjon*, og BCG-instillasjoner er standard primærbehandling etter TUR-B.

Primær CIS: Dette er potensielt en høygradig malign sykdom, som i de fleste tilfelle kan behandles med BCG instillasjoner.

Papillær svulst med samtidig CIS er som primær CIS, og behandles med BCG blæreskylling etter fjerning av papillær svulst.

≥T2: Cystektomi er standardbehandlingen.

N+ og M1-sykdom: Disse kategorier krever annen behandlingsstrategi i samarbeid med onkolog.

6.3 Behandling av ikke-muskelinfiltrerende sykdom

6.3.1 Behandling av TaT1 svulster generelt

Videre behandling av disse svulstene baseres på vurdering av risiko for residiv og progresjon. Faren for residiv av TaT1-svulster er velkjent. Risikoen for progresjon til invasiv sykdom er lav for de fleste pasienter, men er opp mot 50 % for T1G3 svulster, som utgjør ca. 10 % av TaT1-svulstene.

Risiko for residiv og progresjon vurderes ut fra kliniske og histologiske data som foreligger etter initialbehandlingen (prognostiske faktorer).

Prognostiske faktorer

Risiko for residiv og progresjon vurderes ut fra følgende faktorer:

- Antall svulster på diagnosetidspunktet (multiplisitet)
- Residivhastighet (residiv 3 mnd. etter TUR).
- Størrelsen på svulsten: Jo større svulst (> 3 cm), desto større risiko for residiv.
- T-stadium
- Tilstedeværelse av CIS
- Histologisk grad.

Det er ikke nødvendigvis en sammenheng mellom risiko for residiv og risiko for progresjon. Svulster med høy residivrisiko kan ha lav progresjonsrisiko, mens andre svulster kan ha høy risiko for både residiv og progresjon.

For utvikling til muskelinvasiv sykdom (*progresjon*) er histologisk grad og T-stadiet spesielt viktige risikofaktorer. Tumor i blærehalsen er ugunstig, særlig fordi tumorvekst er lett å overse i denne lokalisasjon.

Til hjelp for risikovurdering kan følgende tabeller utarbeidet av EORTC anvendes (basert på databaser fra EORTC-studier) (67): Se neste side.

Table 3: Weighting used to calculate recurrence and progression scores

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

Table 4: Probability of recurrence and progression according to score

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

Progression score Progression	Probability of progression at 1 year (95% CI)		Probability of progression at 5 years (95% CI)	
	<u>risk group</u>			
0	0.2%	(0%-0.7%)	0.8%	(0%-1.7%)
<u>Low risk</u>				
2-6	1%	(0.4%-1.6%)	6%	(5%-8%)
<u>Intermediate risk</u>				
7-13	5%	(4%-7%)	17%	(14%-20%)
<u>High risk</u>				
14-23	17%	(10%-24%)	45%	(35%-55%)
<u>High risk</u>				

Elektronisk kalkulator for disse tabellene er tilgjengelig på:

<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>

Adjuvante instillasjonsbehandlingsregimer:

Intravesikale blæreinstillasjonsregimer har som formål å redusere risiko for residiv og om mulig også for progresjon. Følgende praktiske opplegg er aktuelle:

- *Enkelt-instillasjon av kjemoterapi umiddelbart etter TUR ved alle papillære svulster <T2. Metaanalyse har vist at en enkelt instillasjon med epirubicin (80 mg) eller mitomycin C (40 mg) gitt etter TUR reduserer den relative risiko for residiv med 24,2 % (fra 48,4 % til 36,7 %) de første 1-2 år etter TUR (68) (evidensgrad A). Resultatet var signifikant for single svulster. For multiple svulster var recidivreduksjonen enda større, men pga lavere pasientantall var resultatet bare nesten signifikant. To nyere studier har bekreftet dette (69;70). Det foreligger ikke data fra prospektive studier, som viser samme effekt på residivsvulster.*

Et slikt opplegg anbefales derfor ved alle svulster som ved TURB bedømmes til å være TaT1 svulster. Forsiktighet må imidlertid utvises ved blæreperforasjon eller nesten-perforasjon og ved behandlingstrengende postoperativ blødning pga fare for bivirkninger (71). Det er helt avgjørende at behandlingen gis innen 24 timer (71), og instillering på selve operasjonsdagen bør tilstrebes (72) (evidensgrad B).

Medikamentet innstilles, kateteret stenges i 1-2 timer (evt. anticholinergika ved blæretenesmer) og åpnes deretter. Cytostatikaavfall håndteres etter sykehusets retningslinjer.

- *Adjuvante instillasjonsregimer for risikosvulster*
Disse regimer består av en *induksjonskur* (vanligvis 6 ukentlige instillasjoner) og en *vedlikeholdskur* (forskjellige opplegg over 1-3 år) med BCG eller cytostatika. Spesielt for BCG er anvendelse av et slikt vedlikeholdsregime en forutsetning for å oppnå en fordelaktig effekt av BCG (73-76) (evidensgrad A) **BCG er standardpreparatet** da det både kan redusere risiko for residiv og forhindre, eller i det minste, utsette progresjon (77;78) (evidensgrad A). BCG har også dokumentert en langsiktig effekt, opptil 15 år (78).

Kjemoterapi kan forhindre residiv, men ikke progresjon (79) (evidensgrad A), BCG har mer toksisitet enn kjemoterapi, men alvorlig toksisitet forekommer hos mindre enn 5 % av pasientene og behandles effektivt praktisk talt hos alle (80) (evidensgrad A). Dosereduksjon av BCG ser ut til å redusere forekomsten av moderate bivirkninger, men ikke av de alvorlige. Pga faren for systemisk absorpsjon skal BCG-instillasjon ikke gis i de første 2 uker etter TUR, ved makroskopisk hematuri eller rett etter traumatisk kateterisering/cystoskopi. Videre ser full BCG-dose ut til å være mer effektivt ved multifokal tumorsykdom enn redusert dosering (81;82) (evidensgrad A).

Indikasjoner for slik behandling er:

- 3 episoder med svulstmanifestasjon i løpet av 18 mndr.
- Førstegangs T1, høygradig malign (T1G2/3)
- Primær CIS, evt. konkomitant CIS i flere lokalisasjoner.
- Multiple residiverende svulster ved første eller andre kontroll etter TUR, spesielt hvis det var multiplisitet primært eller primærsvulsten var stor (≥ 3 cm)

For øvrig anbefales å anvende EORTC risikotabeller/-kalkulator (se ovenfor) som veiledning for indikasjonsvurdering hos den enkelte pasient.

Induksjonskur gjennomføres hos alle disse. Inntil 50 % av de som ikke responderer på induksjonskuren, responderer på en induksjonskur nummer 2. Den optimale varigheten av vedlikeholdsbehandlingen er uavklart, men min. 1 år anbefales. Gjennomføring av full vedlikeholdskur over inntil 3 år må veies opp mot svulstens risikoprofil og mot tolerabilitet (bivirkninger). Generelt bør en ta sikte på at pasienter med høyrisikosvulster (T1G3, CIS) får full vedlikeholdsbehandling.

Kjemoterapi vurderes ved:

- Residiverende lavrisikosvulster (lav malignitetsgrad /grad 1-2).
- Intolerable bivirkninger ved BCG
- Manglende respons på BCG ved Ta-svulster ("cross over")
- Kontraindikasjoner til BCG

Kjemoterapi bør ellers pga. gunstigere tolerabilitet også overveies fremfor BCG hos eldre pasienter der man ikke åpenbart har behov for den langsiktige effekten som

BCG kan gi. Valget mellom kjemoterapi og BCG bestemmes også av hva man ønsker å redusere, residiv eller progresjon. For optimalisering av effekten av intravesikal kjemoterapi synes konsentrasjonen av cellegiften i blæren å være viktigere enn instillasjonstiden (83) (evidensgrad A). Derfor anbefales væskerestriksjon om morgenen på behandlingsdagen. Det er også viktig å administrere cellegiften i en løsning med pH som er optimal for substansen.

Røykere bør sterkt oppfordres til å slutte å røyke (→ evt. røykeavvenningskurs), og arbeidsmiljøtiltak i risikoutsatt virksomhet bør vurderes.

6.3.2 **Behandling av CIS**

CIS kan ikke kureres av en endoskopisk operasjon alene. Valget står mellom BCG eller cystektomi uten at det foreligger konsensus om hvilken av disse behandlingene som skal anbefales. Tidlig cystektomi gir meget god sykdomsspesifikk overlevelse, men opptil 40-50 % av pasientene vil da bli overbehandlet (84)

Det er derfor grunnlag for å holde BCG som standard initialbehandlingen av *primær* carcinoma in situ. Etter induksjonskuren med 6 ukentlige behandlinger oppnår 83-93 % av pasientene komplett remisjon (negative urincytologier, evt. negativ histologi) (85;86) (evidensgrad B). Hvis urincytologi og blærebiopsier fortsatt viser CIS etter denne kuren, kan en ny 6-ukers kur forsøkes, og ytterligere noen pasienter vil da oppnå komplett remisjon. Vedlikeholdsbehandling i inntil 36 mnd. anbefales for å hindre recidiv av denne svulsttypen med spesielt høy risiko (87).

Kjemoterapi har ikke dokumentert god nok effekt ved CIS, sammenlignet med BCG. Ved simultan CIS med papillær svulst, fjernes svulstene først og behandling gis deretter som ved primær CIS.

Ved primær CIS vil ca. 50 % av pasientene få progresjon til muskelinfiltrerende sykdom til tross for primær respons på BCG (85;87), og mellom 11 % og 21 % vil dø av sykdommen innen 5-7 år etter initialt komplett respons (85;88) (evidensgrad B). Hvis remisjon ikke oppnås senest etter den andre induksjonskuren eller det kommer et tidlig recidiv, er cystektomi evt. med urethrektomi indisert.

CIS i prostaticke del av urethra kan behandles med intravesikal BCG, men TUR av prostata på forhånd anbefales da dette vil bedre eksponeringen av BCG i aktuelle område av urethra (89) (evidensgrad C). Hvis det også foreligger CIS i det prostaticke gangsystemet, skal cystektomi vurderes (89) (evidensgrad C).

6.3.3 **Behandling av høygradig maligne T1 svulster (T1G3)**

T1G3 blæresvulster har en stor tendens til progresjon (27- 48 %), og noen vil derfor anbefale tidlig cystektomi (primært). Likevel er det vist at 50 % av pasientene vil kunne beholde blæren hvis man velger et blæreinstillasjonsregime med BCG. Særlig ved liten svulst (< 3cm) og uten samtidig CIS, vil flertallet beholde blæren sin over en 10-årsperiode (90) (evidensgrad B). Hvilke T1G3 svulster som trenger tidlig cystektomi er ikke entydig definert. Følgende faktorer kan imidlertid bidra til å velge cystektomi (91) (evidensgrad C):

- Solid bredbaset svuls
- Svulstdiameter >3cm
- Svulst i prostatadelen av urethra

- Multifokalitet
- Hydronefroser
- Dyp submucosa-invasjon (T1b)
- T1-svulst ved re-TURB
- T1G3 – residiv under BCG-behandling
- Raskt innsettende, multiple høygradige Ta-recidiv under BCG-behandling
- Samtidig forekomst av CIS

Når ovennevnte standardbehandling ikke er aktuelt, kan radioterapi diskuteres med onkolog.

6.3.4 Behandling ved sviktende instillasjonsbehandling

Svikt av adjuvant intravesikal behandling er ikke entydig definert. Likevel er det åpenbart at progresjon til muskelinfiltrerende sykdom er en behandlingssvikt, som indiserer radikalbehandling (cystektomi) i de fleste tilfellene.

Forekomst av høyere malignitetsgrad, høyere T-stadium (Ta → T1) og av CIS under behandlingen er også tegn på utilstrekkelig effekt av instillasjonsbehandlingen. Et residiv, selv med samme grad og T-kategori, etter både 3 og 6 måneder vil svært sjelden respondere på videre intravesikal behandling (92) (evidensgrad C). Ved residiv allerede etter 3 måneder vil bare ca. 1/5 oppnå komplett remisjon på videre behandling. Ved terapissvikt kan skifte fra BCG til kjemoterapi da gi komplett remisjon.

Ved høygradige papillære svulster skal man imidlertid være forsiktig med å bruke tid på sekundære instillasjonsopplegg da progresjon og metastasering kan forekomme før man innser at radikal cystektomi er nødvendig.

Det kan ta noe tid for å opparbeide immunrespons ved BCG-behandling, men det er uavklart hvor lenge man kan tillate seg å vente på slik respons i klinikken. Likevel anbefales radikal cystektomi hvis BCG ikke har hatt effekt 6 måneder etter behandlingsstart. Cystektomi kan også vurderes ved recidiv av overfladiske svulster hver 3. måned, selv med instillasjonsbehandling og særlig hvis behandlingen har medført redusert blærekapasitet med tilhørende symptomer.

Anbefalinger for instillasjonsbehandling

- **Enkeltinstillasjon med kjemoterapi etter TUR (operasjonsdøgnet) hos alle med tilsynelatende ikke-muskelinfiltrerende svulst. Tillegg av vedlikeholdsbehandling er nødvendig ved risikosvulster.**
- **BCG gir bedre langtidsbeskyttelse mot residiv enn kjemoterapi, og bare BCG har evne til å redusere progresjonsrisiko.**
- **Den optimale varigheten av vedlikeholdsbehandlingen etter induksjonsbehandlingen er ikke fastslått, men for BCG anbefales minst 1 år og for kjemoterapi 6-12 måneder.**
- **BCG er generelt førstevalget, fremfor alt ved høygradige svulster, som har både residiv- og progresjonsrisiko**

- **Kjemoterapi kan anvendes primært ved lavgradig, residiverende svulstsykdom med lav progresjonsrisiko, samt ved intolerable bivirkninger av eller svikt av BCG-behandling.**
- **Kjemoterapi må gis i en pH-optimalisert løsning, og væskerestriksjon anbefales for å holde konsentrasjonen av cellegiften i blæren høyest mulig**
- **Ved svikt av instillasjonsbehandling bør radikalbehandling (cystektomi) sterkt overveies.**

6.4 Behandling av muskelinfiltrerende sykdom

Generelt er radikal cystektomi gull-standard ved behandling med kurativ intensjon av muskelinfiltrerende blærekreft. Selv om det kan være vanskelig å sammenligne, har en Cochrane-analyse, basert på eldre materialer, antydnet en overlevelsesgevinst av kirurgi fremfor stråleterapi (93) (evidensgrad A). Ekstern strålebehandling anvendes derfor hos pasienter som enten ikke er egnet for radikaloperasjon eller ikke ønsker å gjennomgå et slikt inngrep. Annen blæresparende behandling som TUR + kjemoterapi er ikke godt nok dokumentert til å kunne anbefales som kurativ behandling.

Pasienter som ikke kan behandles kurativt pga sykdomsutbredelse, allmenntilstand eller komorbiditet, behandles palliativt.

6.4.1 Radikal cystektomi

Indikasjoner:

Radikal cystektomi er standardbehandling av muskelinfiltrerende blærecancersykdom, men er også aktuelt ved enkelte høyrisikogrupper av ikke-muskelinfiltrerende sykdom:

- Muskelinfiltrerende blæresvulst T2-4a N0-Nx M0.
- Høyrisiko ikke-muskelinfiltrerende svulster:
 - T1G3
 - BCG-resistent CIS
- Ekstensiv papillær overfladisk Ta-svulst-sykdom, som ikke kan kontrolleres med blærekonserverende behandling (TURB).

Ved høyrisiko ikke-muskelinfiltrerende svulster T1G3 og CIS kan cystektomi velges enten primært eller etter at intravesikal instillasjonsbehandling har vist manglende effekt. Hvilken strategi som velges er avhengig av flere kliniske faktorer (se kap. 6.2) samt pasientens egen innstilling.

Cystektomi kan utføres trygt også hos eldre pasienter (>75-80 år) (94).

Komplikasjonsfrekvens er mer avhengig av komorbiditet og allmenntilstand enn av alder i seg selv. Likevel har pasienter over 80 år økt morbiditet ved cystektomi, men ikke økt mortalitet (94).

Mens man tidligere ikke gjorde cystektomi hvis regional lymfeknutemetastasing forelå, har klinisk praksis vist at cystektomi kan være et nyttig palliativt inngrep i slike situasjoner.

Såkalt "salvage cystectomy" er indisert hos utvalgte pasienter som ikke har respondert på eller som residiverer etter stråleterapi. Dette er pasienter som primært

ikke var medisinsk egnet (komorbiditet) eller som selv ikke ønsket cystektomi. Ved svikt av blærekonserverende behandling (stråler) er da enkelte villige til å ta større risiko og gjennomgå cystektomi.

Hos en betydelig andel av cystektomerte pasienter (ca 30 %) er det et misforhold mellom klinisk og patologisk staging (95;96). Dette gjelder spesielt pasienter med klinisk T2-tumor. Forekomst av regional lymfeknutemetastasing har sammenheng med T-stadiet og varierer fra mindre enn 10 % ved T1 til vel 30 % ved T3-4.

Tidspunktet for cystektomi synes å ha prognostisk betydning. En forsinkelse av radikaloperasjon utover 90 dager etter primærdiagnosen gir en høyere andel av pasienter med ekstravesikal svulstvekst (81 vs 52 %) (97) og også redusert residivfri- og total overlevelse (98).

Vedr. neoadjuvant/adjuvant kjemoterapi vises til kap. 6.4.3.

Teknikk:

Radikal cystektomi omfatter fjernelse av blæren, og prostata og vesiculae seminales hos menn, og uterus og adnexae hos kvinner (99). Indikasjonen for urethrektomi er kontroversiell og er blitt noe innskrenket, sannsynligvis pga. anvendelse av ortotopt blære-substitutt. For tiden anbefales urethrektomi hvis tumor er lokalisert til blærehals hos kvinner og til pars prostatica urethrae hos menn, særlig hvis tumor infiltrerer i det subepiteliale prostatisk stroma. Evt. kan urethrektomi utføres i en senere seanse. Ved primær CIS (utbredt sykdom) anbefales urethrektomi.

Distale del av ureteres fjernes, og det anbefales frysesenitt av reseksjonskanten for å se om CIS foreligger (99;100). I så fall reseseres ureteres så langt proksimalt man kan av hensyn til urinavledningen.

Radikal cystektomi omfatter også disseksjon av de regionale lymfeknuter, som gir prognostisk informasjon. Det er flere uavklarte forhold rundt denne delen av operasjonen, bla. om intensjonene, disseksjonens anatomiske utbredelse og hvordan funn av patologiske lymfeknuter skal påvirke den øvrige delen av operasjonen.

Funn av lymfeknutemetastaser gir generelt en dårligere prognose. Likevel er det rapporter som indikerer at lymfeknutedisseksjon *kan* være terapeutisk (relativ bedring av prognosen), særlig hvis begrenset metastasing foreligger (101-106). Det er vist retrospektivt og prospektivt at det ikke foreligger lymfeknutespredning utenfor bekkenet hvis bekkenlymfeknutene er frie for tumor (107) (evidensgrad C) Lymfeknutedisseksjon var i mange år begrenset til fossa obturatoria En mulig terapeutisk effekt har oppmuntret til en mer utvidet disseksjon, Det er i litteraturen beskrevet ulike utstrekninger av slik utvidet disseksjon, som da kan omfatte områdene lateralt for ilaca externa karene, rundt iliaca communis-karene opp til eller forbi aortabifurkaturen samt presakralt vev. Betydningen av utvidet lymfeknutedisseksjon for prognosen synes å være størst ved organlokalisert sykdom (\leq T2). Dokumentasjonen er foreløpig ikke sterk nok til at det generelt kan anbefales utvidet lymfeknutedisseksjon. Likevel vil de fleste sentra i dag gjøre en disseksjon opp til nivå med ureterkryssingen av iliacakarene. En sammenlignende studie mellom 2 store cystektomisentra, som anvender disseksjon til hhv. ureterkryssingen og til kranialt for aortabifurkaturen viser samme total

residivfrekvens (38 %) for de to disseksjonsfeltene (108).

Et annet forhold ved lymfeknudedisseksjonen er at den vil kunne avdekke behovet for adjuvant kjemoterapi, gitt enten i studiesammenheng eller på individuelt grunnlag (kfr. kap.6.4.3). Funn av patologiske lymfeknuter peroperativt *kan* påvirke valg av operativ strategi. Dette gjelder både gjennomføringen av cystektomi og valg av urinavledning. Likevel vil vanligvis cystektomi gjennomføres hvis det er teknisk mulig, mens evt. omgjøring av strategi til enklere urinavledning må avgjøres individuelt. Denne mulighet må pasienten være informert om på forhånd.

Laparoskopisk cystektomi, evt. robotassistert, har vist seg mulig både hos menn og kvinner (109;110). De fleste vil da velge å utføre urinavledningen ekstrakorporalt (109). Det er foreløpig ikke tilgjengelige data som viser om denne teknikken er bedre eller dårligere enn konvensjonell cystektomi mht. pasientens livskvalitet og sykdomsspesifikke- eller totaloverlevelse.

Morbiditet og mortalitet:

Den operative mortaliteten er på 1-3 %, Tidlig-morbiditet (innen 3 måneder) er ca 30 % (111;112), og det er ingen forskjell på cystektomi for ikke-muskelinvaiv og muskelinvasiv cancer (113). Langtidsmorbiditet er mest knyttet til forhold ved urinavledningen. Risiko for erektil dysfunksjon er høy og aldersavhengig, men inngrepet kan gjøres med nervesparende intensjon hos enkelte pasienter, ikke minst for å spare bekkenbunnsinnervasjon hos pasienter, som skal ha ortotopt blæresubstitutt.

Overlevelse:

5-års total overlevelse er 40-60 % og har ikke bedret seg vesentlig i nyere tid. Mikrometatstaser på operasjonstidspunktet er sannsynligvis bakgrunnen for disse nedslående tallene. Tumors lokale stadium (T-stadium) og lymfeknutestatus er uavhengige prediktive faktorer for overlevelse (114). Fem-års overlevelse relatert til p-stadiet viser følgende tall: 75 % for pT1, 63 % for pT2, 31 % for pT3 og 21 % for pT4. Foreligger lymfeknutespredning, er tallene enda dårligere. Likevel må overlevelsestallene fra litteraturen tolkes med forsiktighet da det bl.a. kan være forskjell på hva slags behandling pasientene har fått som tillegg til kirurgien ved residiv av sykdommen.

Preoperativ strålebehandling kan gi en "down-staging" av blæresvulsten (115-117) (evidensgrad A), men har ikke vist noen overlevelsesgevisnt (118;119) (evidensgrad B). Studier av neo-adjuvant kjemoterapi har vist sprikende resultater, men siste metanalyse viser en 5 - 8 % bedring av 5-års totaloverlevelse (120;121) (se 5.4.4 Kjemoterapi). Internasjonalt (europeiske retningslinjer) har disse resultatene ikke gitt grunnlag for en *generell* anbefaling av neo-adjuvant kjemoterapi, men det er anbefalt at slik behandling skal vurderes og diskuteres med pasienten når muskelinvasiv sykdom, NOM0, foreligger. Pasientene må da ha performance status <2 og tilnærmet normal nyrefunksjon (122;123). Dette støttes av ledende autoriteter både fra onkologisk og urologisk side (124;125). Gevinsten synes størst ved $\geq T3$, men det er pga utilstrekkelig statistisk signifikans uavklart om behandlingen skal reserveres disse stadiene (124).

Anbefalinger vedrørende radikal cystektomi

- **Radikal cystektomi anbefales ved T2-T4a N0-NX M0 og residiverende T1G3 og CIS.**
- **Ingen preoperativ strålebehandling.**
- **Preoperativ systemisk kjemoterapi kan gi en liten overlevelsesgevinst og skal vurderes og diskuteres med pasienter, som vil kunne tolerere slik behandling.**
- **Lymfeknudedisseksjon skal utføres og som et minimum med kranial begrensning ved ureters kryssing av iliacakarene.**
- **Urethra fjernes primært eller sekundært i utvalgte tilfelle.**

Urinavledning ved radikal cystektomi

For tiden er det 3 ulike prinsipper som anvendes for konstruksjon av nytt urinsystem etter cystektomi:

- Ileumavledning (kutan ureteroileostomi – Bricker)
- Kontinent urostomi
- Ortotopt blæresubstitutt

Livskvaliteten til pasienter operert med disse metodene er generelt god. Valg av metode for nytt urinsystem må gjøres i samråd med pasienten. Pasienten må forstå hva den valgte metoden vil innebære av praktiske forhold i det daglige liv. Kontraindikasjoner til kontinent urostomi og blæresubstitutt er nevrologiske og psykiatriske lidelser, kort leveutsikt og nedsatt nyre- og leverfunksjon. Ved kronisk tarmsykdom (for eksempel diarè- og malabsorpsjonstilstander) eller ved tidligere utbredte tarmreseksjoner, bør ikke slike metoder velges. Ved kontinent urostomi må pasienten dessuten være motivert for å lære selv-katerisering. Kontraindikasjoner til ortotopt blæresubstitutt er svulst i pars prostatica urethrae, utbredt CIS, tidligere høy stråledose mot bekkenet, lengre urethrastrikturer og svekket urethral sfinkter (126). Blæresubstitutt må også frarådes hvis pasienten ikke er villig til å akseptere muligheten for inkontinens eller for selvkateterisering.

Ileumavledning

Ileumavledning er en pålitelig metode med veldokumentert effekt. Ved langtidsoppfølging vil imidlertid ca. 20 % av pasientene utvikle stomakomplikasjoner, som ofte kan behandles konservativt. Over tid vil ca. 30 % av de øvre urinveier bli dilaterte (127-130). Komplikasjonsfrekvensen øker med tiden. I en pasientserie hadde 45 % av pasientene en komplikasjon etter 5 år, mens tilsvarende tall etter 15 år var 94 % (128). Forandringer i de øvre urinveier og urolithiasis er de vanligste langtidskomplikasjonene.

Kontinent urostomi

Følgende elementer inngår i konstruksjon og anvendelse av en kontinent urinavledning:

- Detubulering av tarmsegmentet for å lage et lavtrykkreservoir (tarmen omgjøres fra et rør til en sekk)
- Anti-refluks- og kontinensmekanismer
- Selv-kateterisering

Flere ulike varianter av kontinente urostomier er beskrevet med bruk av ileumsegment eller ileocealsegment. Tidlige og sene komplikasjoner til disse avledningene er rapportert. Senkomplikasjoner er ureterstriktur, inkontinens, kateteriseringsproblemer. Stein i reservoaret forekommer hos ca. 10 % (131;132). Metabolske komplikasjoner (hyperkloremisk metabolsk acidose) kan forekomme og korrigeres medikamentelt.

Blærerekonstruksjon (ortotopt blæresubstitutt)

Blærerekonstruksjon ved bruk av tarm koplet til pasientens egen urethra, har vært anvendt mest hos menn, men de seneste år også hos kvinner. Pasienten tømmer blæren ved bruk av bukpresse, men i like stor grad ved relaksasjon av bekkenbunnen eller ved intermitterende kateterisering. Langsiktige komplikasjoner er nattlig- og dagtidsinkontinens (hhv. 20-30 % og 8-10 %), ureterointestinal stenose (3–18 %), metabolske forstyrrelser og vitamin B12 mangel (133;134). Recidivforekomst i gjenværende urethra er lav både hos menn og kvinner (1,5-7 %) (133;135)

Manglende eller ufullstendig tømning kan forekomme (4-12 %), slik at selvkateterisering likevel blir nødvendig på lengre sikt.

Anbefalinger vedrørende urinavledning/blæresubstitutt

- **Behandlingen bør utføres ved sentra med erfaring med de vanligste avledning- eller rekonstruksjonsteknikker. Disse operasjonene bør sentraliseres til steder som utfører cystektomi med en viss grad av regelmessighet.**
- **Pasienter som skal gjennomgå cystektomi må informeres om mulige alternativer for avledning/rekonstruksjon, og det endelige valg av metode må baseres på en konsensus mellom pasient og operatør.**

6.4.2 Strålebehandling

Preoperativ strålebehandling kan gi en "down-staging" av blæresvulsten (115-117) (evidensgrad B), men har ikke vist noen overlevelsesgevisnt (118;119) (evidensgrad B). Pasienten bør før behandling informeres om intensjonen er kurativ eller palliativ. Kurativ strålebehandling kan være aktuelt for T1-T4 Nx-N0 M0 overgangsepitelcarcinomer. Kurativ stråleterapi har i større materialer gitt 5-års total overlevelse mellom 30 og 60 % og 5-års cancer-spesifikk overlevelse på 20-50 %, avhengig av om strålebehandlingen ga komplett respons eller ikke (136-140) Det er viktig å fremheve at dette er selekterte pasienter som er uegnet for cystectomi, ofte på grunn av komorbiditet, og mange dør av andre årsaker. Imidlertid vil f.eks. ca. 60 % av pasienter med T3-tumores ha fjernmetastaser ved tilbakefall.

Strålereaksjoner som presenterer seg tidlig er hovedsakelig fra tarm og kan således gi diare og blod i avføring. Hyppig vannlating og dysuri er vanlig under behandlingen. Disse akutte bivirkningene er ofte av forbigående karakter. Pasientene har også risiko for senreaksjoner i bestrålt område. Permanent redusert blærekapasitet forekommer, og hematuri og dysuri kan vedvare. Likeledes kan tarmkomplikasjoner oppstå i form av endrede avføringsvaner, og tarmobstruksjon kan oppstå.

Ereksjonssvikt forekommer relativt hyppig. For pasienter uten svulst etter moderne strålebehandling er risikoen for alvorlige senkomplikasjoner fra blære og tarm i størrelsesorden <5 % (136;141-145). Inflammatorisk tarmsykdom og tidligere bekkenkirurgi med adheranseutvikling øker risiko for normalvevskomplikasjoner og må derfor tas hensyn til.

Behandlingsprinsipper:

Kurativ stråleterapi kan gis som preoperativ behandling eller alene som definitiv behandling til pasienter med muskelinfiltrerende blærekreft uten påviste lymfeknute- eller fjernmetastaser.

Palliativ strålebehandling kan f. eks. redusere smerter og hematuri

Preoperativ stråleterapi

Preoperativ strålebehandling har ikke vist noen overlevelsesgevinst og inngår derfor ikke i noe standardopplegg, selv om den har vist bedret lokal kontroll. Derimot vil en anbefale preoperativ stråleterapi med 4 Gy x 5 dersom det planlegges partiell blæreseksjon (146). Hensikten er da å redusere risiko for implantasjonsmetastaser. Dette er pasienter som ofte er eldre, har tumor i blæretaket og som ikke har cancer in situ-forandringer. Indikasjonen for slik behandling vil imidlertid være svært sjelden, og indikasjonsstillingen vil være basert på en individuell vurdering.

Radikal stråleterapi

Radikal stråleterapi kan vurderes ved \geq T2-tumores, men også ved selekterte T1G3-tumores uten påviste metastaser og hvor cystectomi ikke er aktuelt pga komorbiditet eller pasientønske. I Norge anvendes hovedsakelig ekstern stråleterapi, men ved enkelte utenlandske sentra anvendes brachyterapi for mindre avanserte tumores. Ekstern strålebehandling gis på basis av CT-basert doseplan. Tre eller fire-felts teknikk benyttes. Spesielle hensyn må tas for å redusere bestrålt tarmvolum, men en må også ta hensyn til organbevegelse når behandlingsmarginer planlegges. Fraksjonering er 2 Grey (Gy) daglige fraksjoner x 32, dvs. totaldose 64 Gy. Det er viktig å unngå pauser i behandlingen, og det er antatt at en forlengelse av behandlingstiden fra 40 til 55 dager vil redusere lokal kontroll fra 50 % til 5 %.

Konkomitant kjemoterapi

Flere studier antyder at cisplatin-holdige regimer gitt under strålebehandling øker lokal kontroll med komplett respons hos 60-80 % av pasientene, men det er usikkert om behandlingen gir bedret overlevelse (147-150).

Palliativ strålebehandling

Palliativ strålebehandling mot urinblære kan gis med 2 felts teknikk forfra - bakfra. Fraksjonering kan variere ut fra pasients tilstand og tumors biologiske vekst. Alternativ fraksjonering kan være 2 Gy x 25, 3 Gy x 10, 4 Gy x 5 eller 7 Gy x 3. Palliativ strålebehandling for metastaser fraksjoneres avhengig av metastaselokalisasjon.

Anbefalinger vedrørende strålebehandling

- **Ekstern strålebehandling alene er mindre effektivt enn radikal kirurgisk behandling, men er et alternativ til pasienter som er uegnet for radikalkirurgi eller ikke ønsker slik operasjon.**
- **Strålebehandling i palliativ dosering har effekt på særlig svulst-indusert hematuri og blæresmerter.**
- **Preoperativ strålebehandling anbefales ikke for å bedre overlevelsen ved radikalkirurgi.**
- **Preoperativ strålebehandling gir "down-staging" av muskelinfiltrerende svulster etter 4-6 uker.**

6.4.3 Kjemoterapi

Kjemoterapi ved blærekreft er aktuelt ved metastatisk sykdom eller som ledd i radikalbehandlingen. I sistnevnte situasjon kan kjemoterapi gis som induksjonsterapi for å gjøre en inoperabel tumor operabel, eller gis til pasienter med operable svulster enten *før* (neoadjuvant) eller *etter* (adjuvant) radikalbehandling.

Lokalavansert cancer (T4b, evt. N1) hos yngre pasienter med god allmenntilstand bør diskuteres med onkolog med tanke på systemisk kjemoterapi etterfulgt av cystektomi hvis klinisk "downstaging" oppnås (151;152).

Kjemoterapi ved overgangsepitelcancer gis hovedsakelig i form av gemcitabine/cisplatin-kurer (GC) eller M-VAC kurer. Ca. 60-70 % av svulstene har vist seg kjemoterapifølsomme. Bivirkningene er benmargshemming med fare for febril leukopeni, samt kvalme. Doxorubicin gir håravfall, og cisplatin er oto- og nefrotoksisk. En må ta hensyn til komorbiditet og f.eks ikke anvende doxorubicin ved uttalt hjertesykdom. Ved hjerte- og nyresvikt er cisplatin ofte kontraindisert på grunn av væskebelastning under kurene samt nyretoksisitet. Forøvrig vises til Cytostatikaboken (153).

Neoadjuvant kjemoterapi

Kjemoterapi før cystektomi er aktuelt ved muskelivasiv cancer, NOM0.

Hensikten med slik behandling er å behandle *mikrometastaser* som foreligger på diagnosetidspunktet. Det har vist seg at pasienter som får kjemoterapi *før* cystektomi gjennomsnittlig tolererer høyere doseintensitet og flere kurer enn de som får kjemoterapi *etter* operasjonen (154). Kjemoterapi *før* cystektomi ser ikke ut til å påvirke den kirurgiske komplikasjonsfrekvensen (155). Ulempen med neo-adjuvant behandling er en forsinkelse av operasjonen hos de pasienter som ikke har effekt av kjemoterapi. Derfor bør det gjøres en responseevaluering (CT/MR) midtveis i behandlingsperioden, slik at pasienter, som ikke responderer, kan gå direkte videre til kirurgi.

Det har gjennom lengre tid vært tvil om gevinsten av neoadjuvant kjemoterapi ved radikalbehandling er godt nok dokumentert og om den er stor nok til å forsvare rutinemessig anbefaling. I den seneste oppdaterte meta-analyse (120;121) er det likevel vist en ca. 5-8 % absolutt fordel for kjemoterapigruppen ved bedring av overlevelse etter 5 år fra 45 % til 50 % (evidensgrad A). Forutsetning for å oppnå denne fordelingen er da at behandlingen gis i form av cisplatinbasert kombinasjonsbehandling og ikke cisplatin alene. Det er for tiden en tendens til at ledende internasjonale autoriteter anbefaler mer bruk av neo-adjuvant kjemoterapi,

selv om gevinsten ikke er mer enn vel 5 % (124;125). Det mest aktuelle opplegget i vårt land vil for tiden være 3 GC-kurer med responsevaluering etter annen kur (se ovenfor). Alternativt, særlig hos yngre pasienter med god performance status og normal GFR, kan høydose MVAC med G-CSF anvendes.

Adjuvant kjemoterapi

Fordelen med å gi kjemoterapi *etter* cystektomi er at man da har sykdommens p-stadium tilgjengelig og kan gi behandlingen til risikogruppene som vil ha mest nytte av behandlingen (pT3-4 og/eller pN+M0). Ulempen er at inntil 30 % av pasientene ikke er i stand til å gjennomgå kjemoterapi med behandling start innen 3 måneder etter cystektomi (156).

To mindre randomiserte studier har antydnet overlevelsesgevinst med adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi for blærekreft (157-159). Særlig syntes fordelene ved lymfeknutemetastaser å være stor (159). Studiene har imidlertid flere statistiske og metodologiske svakheter, og større studier er nødvendig før en generell anbefaling av dette opplegget kan gis.

Kjemoterapi for metastaserende sykdom

Ca. 10-15 % av pasientene med muskelinfiltrerende blærekreft har påvisbare metastaser på diagnosetidspunktet (160). Omtrent halvparten av cystektomerte pasienter vil få tilbakefall av sykdommen, ca. 30 % som bekkenrecidiv og resten som fjernere metastaser. Median overlevelse uten kjemoterapi er da ca. 3-6 måneder (161).

Ved avansert sykdom er cisplatinbaserte kombinasjonsregimer klart bedre enn cisplatin alene. Best dokumentert effekt i første-linjebehandlingen har kurene MVAC (methotrexate/vinblastin/adriamycin/cisplatin) og GC (gemcitabin/cisplatin). Responsraten er nærmere 50 %, og begge regimer forlenger overlevelsen med ca. 14 måneder (162-164) (evidensgrad A). Pasienter med bare lymfeknutemetastaser responderer bedre enn de med organmetastaser (hhv. 30 % og 15 %). Forskjellen på de to regimene er at GC er mindre toksisk enn MVAC (164). Generelt bør pasientene ha ECOG ≤ 2 for at tyngre kjemoterapi skal være aktuelt. Likeledes kreves rimelig god nyrefunksjon (GFR > 45 ml/min) ved cisplatinholdige regimer.

For annenlinje-kjemoterapi foreligger det sparsom dokumentasjon som grunnlag for anbefalinger. For pasienter som har respondert på førstelinjebehandling og som residiverer etter 12 måneder eller senere, er ny kjemoterapi anført som en aktuell strategi (evidensgrad D). Flere substanser er forsøkt, og gemcitabin evt. kombinert med paclitaxel ser ut til å være den mest fordelaktige substans, også i annenlinjebehandlingen (165-169). Vinflunin er imidlertid et nyere preparat med dokumentert effekt anvendt som annenlinjepreparat ved terapivikt på cisplatinbaserte regimer (randomisert mot "best supportive care") (170).

Anbefalinger vedrørende kjemoterapi

- **Neo-adjuvant cisplatinbasert kombinasjonsbehandling bør vurderes ved muskelinfiltrerende blærekreft uten påvisbare metastaser.**
- **Adjuvant kjemoterapi bør anvendes innenfor kliniske studier.**

- **Kjemoterapi ved metastatisk cancer er mest egnet hos pasienter med rimelig god "performance status" (ECOG \leq 2) og med tilstrekkelig god nyrefunksjon.**
- **MVAC og GC er regimene med best dokumentert effekt i første-linjebehandlingen.**
- **Annen-linje kjemoterapi kan vurderes med vinflunin, gemcitabin, evt. gemcitabin/paclitaxel hos pasienter med god "performance status".**

7 Palliativ behandling av lokalavansert sykdom

Ved lokale og lokoregionale symptomer vurderes følgende opplegg:

- Hematuri: Palliativ TURB, palliativ strålebehandling, evt. blæreskyllinger (aluminiumhydroksyd, formalin). Radiologisk selektiv embolisering av grener fra arteria iliaca interna til blæren kan vurderes hvis ovennevnte metoder ikke fører frem. Ved stråleindusert cystitt som bakgrunn for hematuri kan hyperbar oksygenering vurderes (Senter for hyperbar medisin, Haukeland Universitetssykehus, Helse Bergen).
- Lokale smerter: Medikamentell analgetisk behandling, palliativ strålebehandling/kjemoterapi.
- Ureterobstruksjon (m/kreatininstigning): Vurdere ensidig nefrostomi ved bilateral obstruksjon hos pasienter med forholdsvis rimelige leveutsikter og bra allmenntilstand.
- Svulst-indusert vesicovaginal fistel: Blærekateter, evt. vurder bilateral nefrostomi, men nefrostomi har begrenset effekt på urinlekkasjen gjennom fistelen hvis det ikke samtidig også foreligger noe ureterobstruksjon. Dette er derfor en situasjon der palliativ cystektomi *kan* vurderes hos egnet pasient (rimelige leveutsikter, pasient uten fjernmetastaser).

7.1.1 **Behandling av ikke-overgangsepitelcancer**

Småcellede carcinomer metastaserer tidlig og behandles med kjemoterapi som ved småcellet lungecarcinom (cisplatin/etoposid).

Sarkomer behandles ihht. sarkomprotokoller.

Rene adenocarcinomer og rene plateepitelcarcinomer behandles med kirurgi.

Blandingstumores behandles som overgangsepitelcarcinomer, men responderer generelt dårligere på kjemoterapi.

8 Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling

8.1 Generelt

Hyppigheten og type av kontroller for oppfølging av blærekreft retter seg etter:

Svulsttype (ikke-muskelinfiltrerende vs muskelinfiltrerende blærekreft)
Målsetning med primærbehandling (kurativ vs palliativ)
Mulige konsekvenser av patologiske funn (f.eks salvage cystektomi og/eller behandling av komplikasjoner)
Psykososiale faktorer

8.2 Kontroll av ikke-muskelinfiltrerende blærekreft etter TUR

8.2.1 Cystoskopi

Cystoskopi er fremdeles gullstandard i oppfølging etter TUR.

Første cystoskopi etter 3 måneder hos *alle* pasienter

Ufullstendig reseksjon, implantasjon på traumatiserte områder i blæren eller mulighet for en svulstbiologi med raskt recidiv av svulsten, er bakgrunnen for den spesielt høye recidivfrekvensen av overfladisk blærekreft 3 måneder etter TUR. Resultatet av cystoskopi på dette tidspunkt er en meget viktig prognostisk faktor for recidiv og for progresjon (67;171-173) (evidensgrad B). Derfor anbefales en cystoskopikontroll 3 måneder etter TUR for alle pasienter med ikke-muskelinfiltrerende blærekreft. Ved høygradige T1svulster (T1G3) anbefales en re-reseksjon 4-6 uker etter primær-TUR. Inntil 50 % av pasientene vil da ha et positivt resektat, og ca. 10 % vil vise muskelinfiltrasjon i dette (se kap. [6.1](#)).

Hyppighet av senere cystoskopier:

Dette må tilpasses kunnskapen om prognostiske faktorer til tumor (EORTC-tabeller, se kap. [6.3](#)). Det mangler randomiserte studier som grunnlag for hva som er trygge intervaller mellom cystoskopikontroller. Anbefalinger er derfor basert på retrospektiv erfaring (evidensgrad D). I alle studier av ikke-muskelinfiltrerende blærekreft er antallet tilbakefall størst i de første 2 år av oppfølgingen. Deretter blir antall cystoskopier med positive funn stadig færre.

Ved *lav-risiko* svulster (solitær, Ta lavgradig malign/G1, <3 cm) uten tilbakefall etter 3 måneder kan neste cystoskopi vente til 9 måneder og deretter utføres årlig i til sammen 5-10 år pga den svært lave risiko for tilbakefall for disse svulstene. Ved residiv vil >95 % av svulstene ha samme histologi som primærtumor og en forsinket oppdagelse av et slikt residiv vil ikke være noen risiko for pasienten (174-181) (evidensgrad B).

I *høy-risikogruppen* (spesielt T1 høygradig malign/G3 og CIS), som utgjør ca 15% av pasientene er cystoskopi hver 3. måned de første 2 år det vanligste opplegg. Deretter gjøres cystoskopi hver 4. måned i det 3. året, hver 6. måned de neste to år (til 5 år) og deretter årlig. Oppfølgingen av svulster med *middels risiko* ligger noe imellom de to øvrige risikogrupper.

For å forenkle praksis kan følgende intervallopplegg anbefales for *kontrollcystoskopier etter den første 3-månederskontroll* (intervall i måneder etter siste kontroll):

Solitær Ta lavgradig malign (G1) < 3 cm: 6 → årlig i 5-10 år.

De øvrige Ta-T1 (intervall i måneder): 4 – 4 – 4 – 4 – 6 – 6 – 9 – 9 → årlig livet ut

Ved usikre funn kan mellomliggende kontroller utføres.

Ved residiv begynner oppfølgingen i prinsippet som for førstegangstumor.

Hvor lenge skal cystoskopikontrollene fortsette?

Kaplan-Meierkurver for residivfrekvens viser entydig en fallende kurve uten noe platånivå. Tilbakefall opptrer selv etter 10-12 års oppfølging. Pasienter med jevnlig residiv vil fortsette med dette livet ut eller til de cystektomeres. Pasienter med residiv i løpet av de 4 første årene etter TUR, vil residivere livet ut.

De fleste eksperter mener det ut fra litteraturen er rimelig å avslutte kontroll av solitære Ta lavgradige/G1 svulster som ikke har residivert i løpet av 5 år (174-181)- (evidensgrad B). Ved alle de andre svulster anbefales oppfølging livet ut. Forhold som høy alder, dårlig allmenntilstand, komorbiditet og psykososiale forhold kan i praksis gjøre det nødvendig med et mer individuelt oppfølgingsopplegg etter at de første kontrollene har indikert svulstens biologi.

8.2.2 Oppfølging av de øvre urinveier

Urografi/CT urografi:

Utvikling av urotelial svulst i de øvre urinveier under oppfølging av pasienter med ikke-muskelinvasiv blærekreft er generelt svært sjelden (2-4 %), og bildediagnostikk skal derfor ikke rutinemessig utføres (182). Høyere frekvens kan likevel forventes hos utvalgte grupper som røykere, yrkeseksponerte pasienter og hos pasienter med vesico-ureteral refluks eller tumor i ureterostiet. Høyest frekvens (ca. 10 % etter 7 år) kan forventes ved høyrisikosvulster (T1G3 og CIS), og årlig bildediagnostikk er anbefalt hos disse pasientene (183). Indikasjon for bildediagnostikk av de øvre urinveier under oppfølgingen vil derfor være risikobasert., og følgende praktiske retningslinjer for indikasjon kan anbefales:

- Primær CIS
- Svulst i ureterostium
- Høyrisikosvulster (høygradig maligne/grad 3), som recidiverer hyppig
- Positiv cytologi – negativ cystoskopi
- I forløpet av BCG-behandling, første gang ca. 1 år etter behandlingsstart, spesielt for å se etter utvikling av distal ureterstriktur

Anbefalinger for oppfølging av TaT1 blærekreft:

- **Første cystoskopikontroll 3 måneder etter TUR hos alle.**
- **Ved negativ 3 måneders kontroll cystoskoperes pasienter med lav risiko for residiv og progresjon ved måned 9 og deretter årlig i min. 5 år.**
- **Pasienter med intermediær og høy risiko for residiv og progresjon uten svulst ved 3 måneders kontrollen, cystoskoperes med følgende intervaller: hver 4. måned i 2 år, hver 6. måned det neste året og hver 9. måned i 18 måneder. Etter 5 år årlig cystoskopikontroll.**
- **Årlig bildediagnostikk av de øvre urinveier hos pasienter med høyrisikosvulster.**

8.3 Kontroll etter behandling av muskelinfiltrerende blærekreft

8.3.1 Kontroll etter radikal strålebehandling

Pasienten kontrolleres hos onkolog 6 uker etter avsluttet strålebehandling for å vurdere de akutte bivirkninger. Etter kurativ strålebehandling bør pasienten også ha årlige kontroller hos onkolog for å vurdere kroniske bivirkninger.

Første kontroll hos urolog er vanligvis 3 måneder etter første onkologiske kontroll. Følgende forhold skal da evalueres i tillegg til at det utføres undersøkelser på grunnlag av pasientens symptomer:

Respons på strålebehandling (cystoskopi: Ingen svulst vs. rest-svulst)

Symptomer og bivirkninger (blære, tarm)

SR, Serum kreatinin, Hgb, Hvite, Trombocytter, Alkalisk forfatase

Performance status

Cystoskopi gjøres ved de første kontrollene for å evaluere behandlingseffekt, men senere gjøres cystoskopi mer etter symptomer, som for eksempel ved hematuri.

Overføring av kontrollansvaret til fastlege avgjøres individuelt etter ca. 5 år.

Pasienter som kan være kandidater for "salvage cystectomy" (kfr. pkt. 5.3.1)) følges mer systematisk med cystoskopi, evt. supplert med CT/MR, for tidlig å fange opp residiv. Hos disse pasientene bør kontrollene gjentas med 3 måneders intervaller i 2 år, deretter med 6 måneders mellomrom. Det gjøres da cystoskopi ved hver kontroll med henblikk på tumor residiv/progresjon av resttumor.

8.3.2 Kontroll etter palliativ strålebehandling

Etter palliativ strålebehandling er hyppigheten av kontroller og spesielt indikasjon for cystoskopi avhengig av pasientens symptomer og nødvendighet av palliativ TUR-B. Tilbakeføring til fastlege med instruksjon fra spesialist avgjøres individuelt.

8.3.3 Kontroll etter kjemoterapi for avansert blærekreft

Individuell oppfølging.

8.3.4 Kontroll etter radikal cystektomi

Sykdomsprogresjon etter radikal cystektomi

Sykdomsprogresjon kan forekomme lokalt i bekkenet, i regionale og andre nærliggende lymfeknuter eller som fjernmetastaser. Videre representerer gjenværende urotel i de øvre urinveier og/eller urethra et potensiale for tilbakefall av

sykdommen.

Etter cystektomi er det en 5-15 % risiko for residiv av sykdommen i bekkenet. De fleste tilbakefall i bekkenet viser seg i løpet av de første 2 år, og mange kommer etter 6-18 måneder. Likevel kan det oppstå sene bekkenresidiv opptil 5 år etter cystektomi (184).

Svulstens pT-stadium og lymfeknutestatus er mest avgjørende for residivrisiko. Pasienter med bekkenresidiv har en dårlig prognose med median overlevelse fra 4 til 8 måneder til tross for behandling. Behandlingsmodalitetene kan være kjemoterapi, radioterapi og i svært utvalgte tilfelle lokal kirurgi (184). Selv om noen pasienter kan oppnå forlenget overlevelse, må behandlingen regnes som palliativ.

Fjernmetastaser sees hos opptil 50 % av cystektomerte pasienter. De fleste oppdages i løpet av 24 måneder, selv om metastaser er observert mer enn 10 år etter operasjonen. De vanligste steder for fjernmetastaser er lunger, lever og skjelett (185).

Residiv av sykdommen i de øvre urinveier sees nokså sjelden (2-7 %) og oppstår gjerne innen 22-40 måneder etter cystektomi (100;184-186). Rutinemessige kontrollopplegg har vanskelig for å fange opp slike residiv før de presenterer seg med symptomer (hematuri). Imidlertid kan radikal nefroureterektomi gi forlenget overlevelse (168).

Senere urotelial svulst i urethra forekommer hos 5-17 % av pasientene og viser seg vanligvis 1-3 år etter cystektomi. Likevel anses ikke profylaktisk urethrektomi samtidig med cystektomien som nødvendig hos de aller fleste pasientene (evidensgrad D). Den største risikofaktoren for sekundær urethratumor hos menn er infiltrasjon av cancer i det prostatiske stroma (21-64 %) (40;41;187), mens det hos kvinner er cancer i blærehalsen. Studier har vist at sekundær urethrasvulst forekommer sjeldnere etter ortotopisk avledning (0,9-4 %) (188-191) enn etter annen urinavledning (6,4-11,1 %) (188;190). Det er lite data og heller ingen konsensus internasjonalt om behovet for rutineoppfølging av urethra mhp sekundærsvulst. Noen forfattere anbefaler rutinemessig kontroll av urethra med "vaskecytologi" og skopi (189), mens andre stiller spørsmål ved dette (189;192-194). Urethraresidiv i form av CIS kan behandles med BCG (191), men urethrektomi må gjøres ved infiltrerende svulst.

Anbefalte praktiske retningslinjer for kontroll etter radikalkirurgi

Kontroll etter cystektomi er rettet både mot oppfølging av kreftsykdommen og mot sikring av en velfungerende urinavledning. Pasienter som lever lenger enn 36 måneder etter cystektomi, har forholdsvis lav risiko for senere å få tilbakefall av kreftsykdommen. Den potensielle nytten av regelmessig oppfølging er størst i de første 24 måneder etter cystektomi. På lang sikt (etter 5 år) er det derfor kontroll av urinsystemet som blir det viktigste.

Obligatoriske undersøkelser er de som er nødvendige for å sikre en velfungerende urinavledning. Oppfølgingsregimet som er rettet mot tidlig oppdagelse av sykdomsresidiv, er noe mer valgfritt. Det må vurderes ut fra den individuelle

risikoprofil hos pasienten og også på bakgrunn av de mulige terapeutiske konsekvenser.

Da kontrollopplegget nedenfor i tillegg til kreftsykdommen også skal følge urinavledningen, er det tilpasset anbefalingene om oppfølging av urinavledninger, utgått fra Samarbeidsgruppen for rekonstruktiv kirurgi i Nordisk Urologisk Forening.

Kontrollintervaller:

3 mndr. – 6 mndr. → → → → 5 år av urolog/onkolog?

Etter 5 år kan oppfølging foretas av fastlege i samsvar med veiledning av et poliklinisk avslutningsnotat.

Undersøkelser:

- Klinisk us. (palpasjon av abdomen + rektaleksplorasjon)
- Blodprøver: Hgb, Kreatinin, ALP, venøs syre-base-bestemmelse (følges spesielt nøye ved tendens til stigende kreatinin), Vit. B12 (fra 2 år og deretter).
- Rtg.thorax, evt CT thorax hvis CT abdomen gjøres (etter 2 år: Èn gang årlig)
- Urografi etter 3 mndr.som utgangspunkt for senere vurdering av øvre urinveiers funksjon og arkitektur. Hydronefrosetutvikling kan senere overvåkes med ultralyd.
- CT abdomen/bekken m/iv. Kontast gjøres ut fra risikovurdering og symptomatologi kombinert med hvilke konsekvenser et positivt funn vil få. Mer liberal holdning til CT ved lokalavansert svulst og ved positive lymfeknuter ved cystektomi. Symptomer som hematuri, klinisk UVI, flankesmerter vil indisere CT.
- Skopi av urethra og blæresubstitutt, evt. supplert med "vaskecytologi" gjøres på klinisk indikasjon (hematuri, blod fra urethra, blæretømningsproblemer, slimretensjon?)
- Måling av residualurin i blæresubstitutt og bakteriologisk undersøkelse av urin fra substituttet.
- Skopi èn gang årlig av gjenværende urethra hos risikopasienter der man valgte å ikke gjøre urethrektomi (se ovenfor).

9 Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene

9.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

Nasjonal helseplan (2007-2010) (195) klargjør at Helsedirektoratet innenfor rettslige rammer, har en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet er derved eneste aktør som har mandat til å lage nasjonale retningslinjer for helsetjenesten. Nasjonal helseplan gir Helsedirektoratet en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale retningslinjer er ikke rettslig bindende for mottakerne, men skal som faglig normerende langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet i lovverket. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer skal en dokumentere dette og være forberedt til å begrunne sitt valg.

9.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeid onkologiske faggrupper i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere/handlingsprogram.

I dette Nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft har dr. Rolf Wahlqvist og Kunnskapscenteret samarbeidet på følgende måte for å sikre en god håndtering av

kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

- Retningslinjene er basert på en oppdatering og videreutvikling av Handlingsprogram for blærekreft utgitt i 2005 av Norsk Urologisk Cancer Gruppe med Rolf Wahlqvist som forfatter.
- Wahlqvist har i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret vurdert hvilke områder det har vært behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapssenteret. Kunnskapssenteret har i samarbeid med dr. Wahlqvist gjennomgått nåværende faglige anbefalinger med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de er basert på.

9.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I disse retningslinjene har man benyttet følgende graderingsmodell for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes må man, i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget, også legge inn en vurdering av både kost-nytte og andre forhold (klinisk erfaring, skjønn, etikk, osv). Dette er ikke gjort eksplisitt i forbindelse med dette arbeidet, og anbefalingene er derfor ikke gradert.

9.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

Utvikling av nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling er et viktig tiltak

under *Nasjonalt strategi for kreftområdet (2006-2009)* (1). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Dette nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft er utarbeidet på følgende måte:

Rolf Wahlqvist fikk i sin tid av Norsk Urologisk Cancer Gruppe (NUCG) oppgaven å lage et handlingsprogram for blærekreft. Dette ble utgitt i en trykket versjon i 2005, finansiert av Kreftforeningen (196). Når Helsedirektoratet skulle lage et Nasjonalt handlingsprogram for blærekreft var det naturlig å bygge på det handlingsprogrammet som allerede var publisert. Foreliggende handlingsprogram er derfor en betydelig oppdatering av dette.

Handlingsprogrammet er ment som en er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger klinikerne (urologer og onkologer) som behandler disse pasientene må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten. For enkelte forhold er det gitt detaljerte retningslinjer med anbefalinger, mens andre forhold er omtalt på en måte som skal gi klinikerne bakgrunnsinformasjon for å kunne gjøre egne kvalifiserte vurderinger hos enkeltpasienten. Allmennlegen har en svært viktig oppgave ved å fange opp symptomer og tegn som kan gi mistanke om blærekreft så tidlig som mulig, men har ellers begrensede oppgaver i forhold til denne sykdommen. Likevel vil programmet ha interesse for allmennlegen, som ønsker informasjon om spesialistbehandlingen av sine blærekreftpasienter.

I arbeidet med programmet har en for en stor del hatt retningslinjene til den europeiske urologiorganisasjonen (EAU) som modell (28;122;123;197). Handlingsprogrammet er på noen områder mer detaljerte enn disse retningslinjene, og innholdet er tilpasset de synspunkter som er rådende innenfor norske behandlingsmiljøer. Dette harmonerer imidlertid godt med nordiske og øvrige internasjonale holdninger.

I slutfasen av arbeidet har hovedforfatteren fått verdifulle innspill fra en redaksjonskomite bestående av urologene Jens Høstmark og Oddvar Mestad og onkologene Sophie Fosså og Carl Langberg. Onkologene har for det meste skrevet kapitlene om onkologisk behandling, og det har vært full konsensus om hele programmets innhold.

Hovedforfatter Wahlqvist leverte våren 2012 utkast til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft. Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med forfatteren og Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten våren 2012 arbeidet og utkast til retningslinjer ble sendt på høring til Kreftforeningen og dens pasientorganisasjoner, RHFen, Norsk Urologisk Cancer Gruppe (NUCG) og Den norske legeförening. Handlingsprogrammet ble etter dette ferdigstilt i løpet av 2012.

9.5 Habilitet

Helsedirektoratet har vurdert hovedforfatter og bidragsyttere som habile i forhold til utarbeiding av utkast til nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for

diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft.

9.6 Ressursmessige konsekvenser

De forslag som fremlegges ved disse retningslinjene vil ikke føre til økte kostnader for spesialisthelsetjenesten.

9.7 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet er rask. Det kan være behov for å endre retningslinjene fordi det er behandling som er "utdatert" eller at det er behov å starte en prosess med vurdering av aktuell ny og kostbar kreftbehandling.

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres etter følgende prosess:

- En nedsatt redaksjonsgruppe melder fra til Helsedirektoratet om behov for å endre retningslinjene.
- Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.
- De oppdaterte retningslinjene vil foreligge på www.helsedirektoratet.no

Referanser

1. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/kreftstrategi%202006-2009.pdf>.
2. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2009: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2012. Tilgjengelig fra: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2009/>.
3. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjonneland A, et al. Tobacco smoke and bladder cancer--in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006;119(10):2412-6.
4. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89(3):630-9.
5. Aveyard P, Adab P, Cheng KK, Wallace DM, Hey K, Murphy MF. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int* 2002;90(3):228-39.
6. McCahy PJ, Harris CA, Neal DE. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1997;79(1):91-3.
7. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 1989;141(2):350-5.
8. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ, III. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986;256(2):224-9.
9. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol* 1996;78(5):691-6.
10. The periodic health examination: 2. 1984 update. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1984;130(10):1278-85.
11. Eddy D. Guidelines for the cancer-related checkup: Recommendations and rationale. *CA* 1980;30(4):194-240.
12. Cummings KB, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19(3):455-65.

13. Skrabanek P, Walsh A. Bladder cancer : a series of workshops on the biology of human cancer, report no. 13. Geneva: International union against cancer; 1981. UICC Technical report series, vol 60.
14. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006;16(12):2670-86.
15. Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997;157(2):480-1.
16. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol* 1998;160(1):45-8.
17. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174(3):859-61.
18. Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, Witjes JA, Strijk SP, Peters H, et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996;201(1):185-93.
19. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *Eur Radiol* 1996;6(2):129-33.
20. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):1045-54.
21. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(6):1503-7.
22. Kim SH, Choi BI, Lee HP, Kang SB, Choi YM, Han MC, et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990;175(1):45-51.
23. Kim SH, Kim SC, Choi BI, Han MC. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994;190(3):807-11.
24. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994;190(2):315-22.
25. Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):759-66.
26. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, de la Rosette JJ, van der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol* 1999;9(9):1722-36.

27. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991;180(2):319-22.
28. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, et al. Guidelines on non-muscle invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). Arnhem: European Association of Urology; 2011. Tilgjengelig fra: http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer.pdf.
29. Braendengen M, Winderen M, Fossa SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996;77(1):36-40.
30. Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol* 1988;29(2):251-2.
31. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004;233(1):139-48.
32. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol* 2005;55(1):33-40.
33. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41(3):284-9.
34. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003;169(6):1975-82.
35. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, III, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):35-63.
36. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003;61(1):109-18.
37. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47(6):736-48.
38. Urinary Bladder. I: Sobin DH, Wittekind Ch, red. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7. utg. 2010. s. 262-5.
39. Mostofi FK, Sobin LH. *Histologic Typing of Urinary Bladder Tumors*. Geneva: World Health Organization; 1973.
40. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1435-48.

41. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Chevillet J, Gasser T, et al. Non-invasive urothelial neoplasias. I: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, red. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs (World Health Organization classification of tumours). Lyon: IARC Press; 2004. s. 110. Tilgjengelig fra: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/bb7-chap2.pdf>
42. Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster. 2. utg. Oslo: Den norske legeförening; 2012. Skriftserie for leger: Utdanning og kvalitetsutvikling.
43. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE. Papillary Urothelial Neoplasms and Their Precursors. I: Bladder biopsy interpretation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. s. 35-64.
44. Andius P, Johansson SL, Holmang S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 2007;70(4):758-62.
45. Faivre dB, Celhay O, Safsaf A, Zairi A, Pfister C, Soulie M, et al. Tumeur urotheliale de vessie T1 : valeur pronostique du franchissement de la muscularis mucosae (T1a/T1b). Etude multicentrique du Comite de cancerologie de l'Association francaise d'urologie (CCAFU). *Prog Urol* 2010;20(6):440-9.
46. Orsola A, Trias I, Raventos CX, Espanol I, Cecchini L, Bucar S, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005;48(2):231-8.
47. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):881-5.
48. Urinary Bladder. I: Sobin DH, Wittekind Ch, red. TNM Classification of Malignant Tumours. 7. utg. 2010. s. 262-5.
49. Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the "palpable mass" in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991;67(1):54-60.
50. Wijkstrom H, Norming U, Lagerkvist M, Nilsson B, Naslund 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(5):686-91.
51. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;146(5):1207-12.
52. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005;48(5):760-3.

53. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, et al. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007;69(2):260-4.
54. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmstrom PU, Jocham D, Brennhovd B, et al. Hexyl aminolevulinic acid fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer--a multicenter study. *J Urol* 2003;170(1):226-9.
55. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171(1):135-8.
56. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, Jirsa M, Dvoracek J. 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005;96(6):798-802.
57. Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174(6):2129-33, discussion.
58. Denzinger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69(4):675-9.
59. Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, Marcussen N, Duun S. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. *BJU Int* 2011;108(8 Pt 2):E297-E303.
60. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, et al. Hexaminolevulinic acid guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184(5):1907-13.
61. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004;45(3):257-66.
62. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41(5):523-31.
63. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003;43(3):241-5.
64. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, Mestad O, Rintala E, Hellsten S, et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206-10.

65. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001;165(3):808-10.
66. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45(5):539-46.
67. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufflioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466-5.
68. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2186-90, quiz.
69. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnsen S, Boman H, Holmang S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179(1):101-5.
70. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009;55(4):773-80.
71. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004;46(3):336-8.
72. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002;42(2):167-74.
73. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169(1):90-5.
74. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67(6):1216-23.
75. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001;88(3):209-16.
76. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93(4):485-90.

77. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63(4):682-6.
78. 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(5):1964-70.
79. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parmar MK, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996;156(6):1934-40, discussion.
80. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003;44(4):429-34.
81. Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastian JL, Pertusa C, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89(7):671-80.
82. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, Rodriguez RH, Gomez JM, Martin MG, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1242-7.
83. Kuroda M, Nijima T, Kotake T, Akaza H, Hinotsu S. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol* 2004;45(5):600-5.
84. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):90-107.
85. Jakse G, Hall R, Bono A, Holth W, Carpentier P, Spaander JP, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001;40(2):144-50.
86. Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000;163(1):68-71.
87. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. 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(4):1124-9.

88. de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, Hall RR, Brausi M, van de Beek K, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer--Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). *J Urol* 2005;173(2):405-9.
89. Palou J, Baniel J, Klotz L, Wood D, Cookson M, Lerner S, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007;69(1 Suppl):50-61.
90. Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, Daricello G, Allegro R, Pavone-Macaluso M. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol* 2004;45(6):730-5.
91. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57(1):60-70.
92. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169(5):1706-8.
93. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002079.
94. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 1998;83(1):141-7.
95. Herr HW, Scher HI. Surgery of invasive bladder cancer: is pathologic staging necessary? *Semin Oncol* 1990;17(5):590-7.
96. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003;97(7):1644-52.
97. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA, Jr. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1085-7.
98. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169(1):110-5.
99. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert K-D, Anastasiadis A, Seibold J, et al. Cystectomy - Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series* 2005;3(3):138-46.

100. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol* 2002;41(2):124-31.
101. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2358-65.
102. Ghoneim MA, Abol-Enein H. Lymphadenectomy with cystectomy: is it necessary and what is its extent? *Eur Urol* 2004;46(4):457-61.
103. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167(3):1295-8.
104. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85(7):817-23.
105. 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(6 Pt 1):2015-9.
106. Studer UE, Collette L. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;50(5):887-9.
107. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Birkhauser FD, Thalmann GN, Krause TM, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(2):205-11.
108. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 2011;186(4):1261-8.
109. Haber GP, Campbell SC, Colombo JR, Jr., Fergany AF, Aron M, Kaouk J, et al. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: "pure laparoscopic" and "open-assisted laparoscopic" approaches. *Urology* 2007;70(5):910-5.
110. Vallancien G, Cathelineau X, Barret E, Rozet F. La videochirurgie dans les cancers urologiques. *Bull Cancer* 2007;94(12):1072-4.
111. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int* 2003;92(1):12-7.
112. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24(3):296-304.
113. Cookson MS, Chang SS, Wells N, Parekh DJ, Smith JA, Jr. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol* 2003;169(1):101-4.

114. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494-7.
115. Anderstrom C, Johansson S, Nilsson S, Unsgaard B, Wahlqvist L. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 1983;9(3):142-7.
116. Blackard CE, Byar DP. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. *J Urol* 1972;108(6):875-8.
117. Slack NH, Bross ID, Prout GR, Jr. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol* 1977;9(4):393-405.
118. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998;18(3B):1931-4.
119. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):567-81.
120. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-34.
121. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202-5.
122. Stenzl A, Witjes JA, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk M, Le Bret T, et al. Guidelines on bladder cancer, muscle-invasive and metastatic. Arnhem: European Association of Urology; 2011. Tilgjengelig fra: http://www.uroweb.org/gls/pdf/07_%20Bladder%20Cancer.pdf.
123. Stenzl A, Cowan NC, De SM, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011;59(6):1009-18.
124. Calabro F, Sternberg CN. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;55(2):348-58.
125. Herr HW. Neoadjuvant chemotherapy: a new treatment paradigm for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;55(2):303-5.
126. Tanrikut C, McDougal WS. Acid-base and electrolyte disorders after urinary diversion. *World J Urol* 2004;22(3):168-71.
127. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol* 2004;22(3):157-67.
128. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003;169(3):985-90.

129. Neal DE. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6483):1695-7.
130. Wood DN, Allen SE, Hussain M, Greenwell TJ, Shah PJ. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2300-3.
131. Wiesner C, Stein R, Pahernik S, Hahn K, Melchior SW, Thuroff JW. Long-term followup of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). *J Urol* 2006;176(1):155-9.
132. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H, et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 2006;24(3):315-8.
133. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006;24(3):305-14.
134. Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, Vock P, Studer UE. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol* 2002;168(5):2030-4.
135. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005;173(4):1163-8.
136. De NW, Lybeert ML, Goor C, Crommelin MA, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995;36(3):183-8.
137. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326(24):1593-8.
138. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook S. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(2):247-54.
139. Naslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994;33(4):397-402.
140. Pollack A, Zagars GZ. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol* 1996;14(2):86-95.
141. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991;21(3):163-70.
142. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007;69(1 Suppl):80-92.

143. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(4):937-43.
144. Smith JA, Jr., Crawford ED, Paradelo JC, Blumenstein B, Herschman BR, Grossman HB, et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol* 1997;157(3):805-7.
145. Whitmore WF, Jr., Batata MA, Ghoneim MA, Grabstald H, Unal A. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977;118(1 Pt 2):184-7.
146. Shipley WU, Kaufman DS, Zietman AL, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF. Selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A(Suppl 5):S239.
147. Housset M, Dufour E, Maulard-Durtux C. Concomitant fluorouracil (5-FU)-cisplatin (CDDP) and bifractionated split course radiation therapy (BSCRT) for invasive bladder cancer (Abstract No: 1139). 1997 ASCO Annual Meeting. Tilgjengelig fra: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=30&abstractID=11564.
148. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061-71.
149. Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM, Althausen AF, Zietman AL. An update of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *Eur Urol* 1998;33 Suppl 4:32-4.
150. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006;24(15):2318-24.
151. Ghadjar P, Burkhard FC, Gautschi O, Thalmann GN, Studer UE. Induction chemotherapy for unresectable urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2011;107(6):894-7.
152. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001;165(3):811-4.
153. Dahl O, Lehne G, Baksaas I, Kvaløy S, Christoffersen T, red. Medikamentell kreftbehandling, Cytostatikaboken. 7. utg. Oslo: Farmakologisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo; 2009. Tilgjengelig fra: <http://cytostatikaboken.moses.no/index.php>.
154. Herr HW, Dotan Z, Donat SM, Bajorin DF. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007;177(2):437-43.

155. Millikan R, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro JY, Smith TL, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4005-13.
156. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, Cronin AM, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009;55(1):177-85.
157. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459-64.
158. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thuroff JW, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992;148(2 Pt 1):302-6.
159. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann M, Gertenbach U, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153(1):47-52.
160. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005;174(1):14-20.
161. Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46 Suppl:S105-S115.
162. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988;139(3):461-9.
163. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64(12):2448-58.
164. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068-77.
165. Albers P, Siener R, Hartlein M, Fallahi M, Haeutle D, Perabo FG, et al. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 2002;25(1):47-52.

166. Gebbia V, Testa A, Borsellino N, Mauceri G, Varvara F, Tirrito ML, et al. Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Clin Ter* 1999;150(1):11-5.
167. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(8):1208-12.
168. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, Calabresi F. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 1994;5(2):182-4.
169. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3(1):11-9.
170. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454-61.
171. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002;167(4):1634-7.
172. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* 2005;173(4):1108-11.
173. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):685-9.
174. Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ, Wright KO, Wheelless LL, di Sant'Agnese PA, et al. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol* 2003;169(6):2106-9.
175. Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T, Kihara K. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003;92(6):559-62.
176. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, Katz R, Shapiro A. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol* 2006;49(2):303-6.
177. Holmang S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001;165(4):1124-8.
178. Leblanc B, Duclos AJ, Benard F, Cote J, Valiquette L, Paquin JM, et al. Long-term followup of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999;162(6):1946-50.

179. Oge O, Erdem E, Atsü N, ahin A, Ozen H. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low-grade pTa bladder tumor. *Eur Urol* 2000;37(3):271-4.
180. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):438-41.
181. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term follow-up of noninvasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000;85(7):824-8.
182. Herr HW, Cookson MS, Soloway SM. Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. *J Urol* 1996;156(4):1286-7.
183. Hurle R, Losa A, Manzetti A, Lembo A. Upper urinary tract tumors developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. *Urology* 1999;53(6):1144-8.
184. Malkowicz SB, van PH, Mickisch G, Pansadoro V, Thuroff J, Soloway MS, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2007;69(1 Suppl):3-16.
185. Bochner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):777-89.
186. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007;177(6):2088-94.
187. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002;168(3):968-72.
188. Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, Stein JP, Elmajian DA, Chen SC, et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol* 1996;156(5):1615-9.
189. Huguet J, Palou J, Serrallach M, Sole Balcells FJ, Salvador J, Villavicencio H. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. *Eur Urol* 2003;43(5):495-8.
190. Nieder AM, Sved PD, Gomez P, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Urethral recurrence after cystoprostatectomy: implications for urinary diversion and monitoring. *Urology* 2004;64(5):950-4.
191. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol* 2004;172(3):937-42.
192. Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol* 2003;169(3):961-3.

193. Sherwood JB, Sagalowsky AI. The diagnosis and treatment of urethral recurrence after radical cystectomy. *Urol Oncol* 2006;24(4):356-61.
194. Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, Dinney CP. A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):710-4.
195. Nasjonal helseplan (2007-2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006–2007) kapittel 6. Tilgjengelig fra: http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/Nasjonal_helseplan_Sartrykk.pdf
196. Wahlquist R. Handlingsprogram for blærecancer: retningslinjer for utredning, behandling og kontroll. [s.l.]: Norsk Urologisk Cancergruppe; 2005.
197. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(6):997-1008.

Faglige retningslinjer utarbeides innenfor områder der Helsedirektoratet mener at en retningslinje er egnet til å forbedre kvaliteten på tjenesten. Det kan være behov for en faglig retningslinje når det er påvist for dårlig standard, stor variasjon i praksis og urimelig ressursfordeling. Faglige retningslinjer utarbeides etter en fast metode der det legges vekt på oppdatert faglig kunnskap, åpenhet, tverrfaglighet og brukermedvirkning. Begrepet retningslinjer brukes også om retningslinjer utgitt med hjemmel i forskrift, disse retningslinjene kategoriseres ikke som nasjonale faglige retningslinjer.

Helsedirektoratet

Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo

Tlf.: 810 20 050

Faks: 24 16 30 01

www.helsedirektoratet.no