

Cancer vesicae urinariae

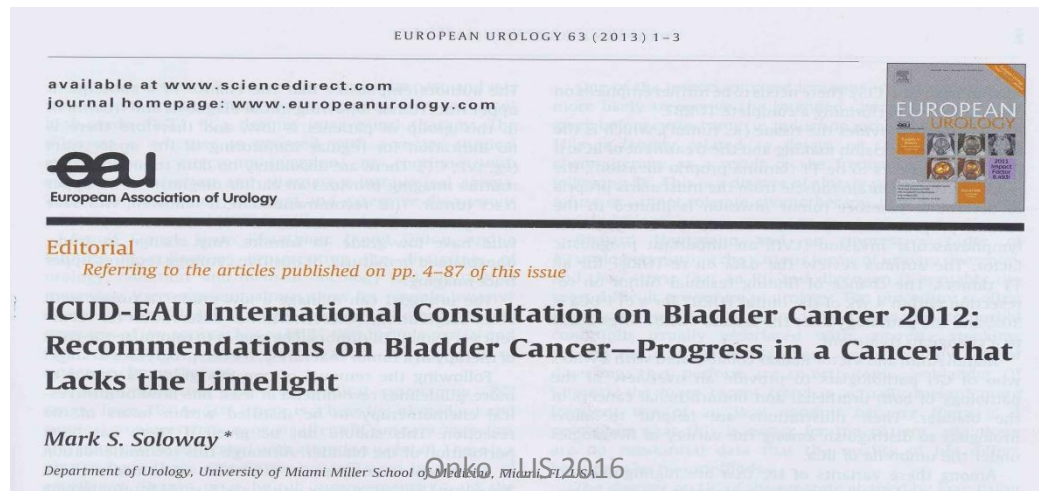
epidemiologi, utredning, patologi, kirurgisk behandling

*Signe Melsen Larsen/(Rolf Wahlqvist)
Avdeling for Urologi
OUS*



Kilder til kunnskap

- EAU guidelines – 2015
 - Non-muscle invasive bladder cancer (Ta, T1, CIS)
 - Muscle invasive Bladder cancer
- Nasjonalt handlingsprogram for blærekreft (helsedirektoratet.no)
- EUR UROL

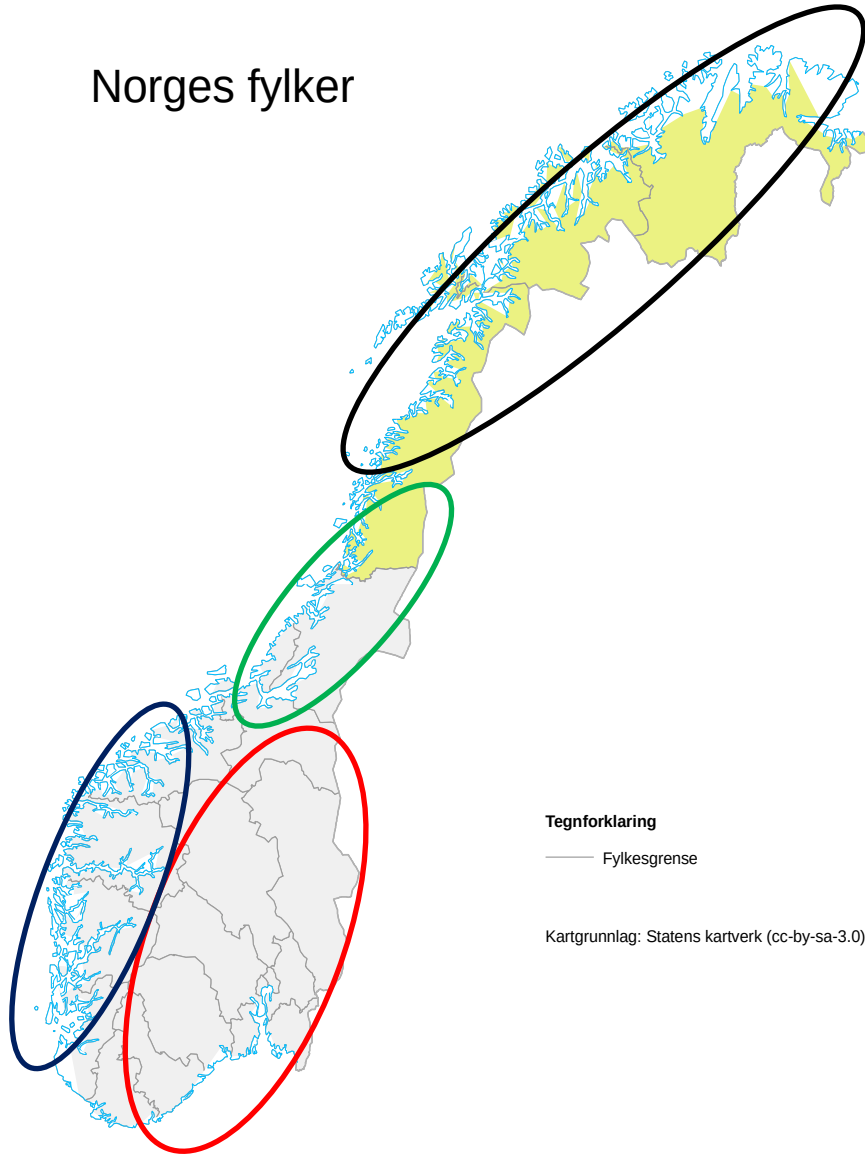


Forekomst i Norge

- 1450 nye tilfelle pr. år – uretra, blære, ureter (2014). >1300 blære
- Menn : kvinner ~ 3 :1
- Sjelden før 45-50 år
- 2014:
 - >12.000 lever med blærekreftdiagnosen (31.12.2014)
 - Ca. 60% diagnosen > 5 år
 - 35% diagnosen > 10 år
 - 361 døde av sykdommen (2014)

Cystectomy in Norway – 2013

Norges fylker



Tegnforklaring

— Fylkesgrense

Kartgrunnlag: Statens kartverk (cc-by-sa-3.0)

	Region North	
	•UNN:	19
	•Bodø:	7
	Region Middle	
	• St Olav (Trondheim):	38
	Region West	
	•Haukeland (Bergen):	34
	Region South-East	
	•Oslo: 54 (32+22)	123
	•Akershus: 36	
	•Vestfold: 33	
	•Innlandet	15
	•Østfold	
	•Sørlandet	
		236

Cystectomy rate (pr.100.000)

- North: 5.5
- West: 3.1
- Middle: 5.4
- South-East: 4.8

Norway: 4.6

Cystectomy in elderly (>75 years)

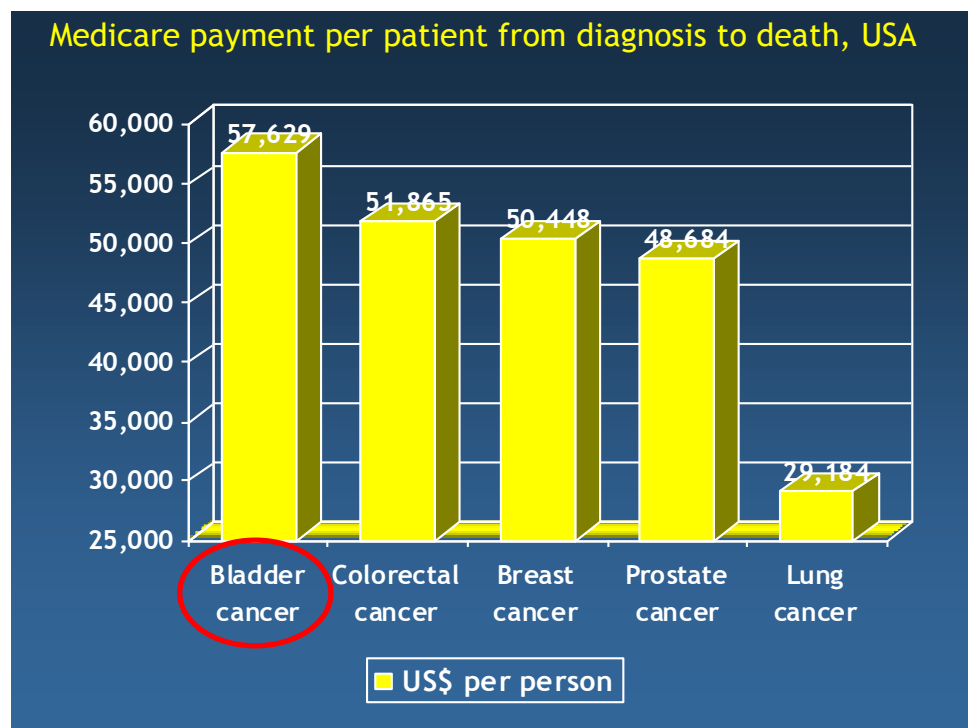
- North: 27%
- Middle: 34%
- West: 15%
- South-East: 19%

Norway: 27%

Kostbar sykdom

- 4. hyppigste kreftform
- For samfunnet den mest kostbare

Noe utjevnet etter nye kostbare medisiner for andre kreftformer



Årsaker/risikofaktorer

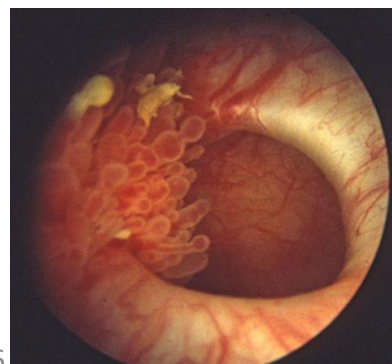
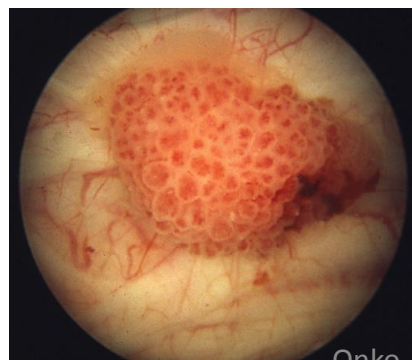
- Årsaker (eksogene):
 - Carcinogene stoffer i urin
 - Røyking → risiko x 3-4 (30-50% av blæreca. røykerelatert)
 - Eksponering for kjemiske stoffer industri (aromatiske aminer). Grafisk-, metallurgisk-, maling-, gummiindustri. HUSK: Yrkesanamnese (10-20% yrkesrelatert). HMS-tiltak har redusert risiko
 - Tidligere strålebehandling mot bekkenet/tidligere kjemoterapi

Diagnostiske forhold

- ***Screening?*** Ingen holdepunkter for at screening bedrer overlevelsen av ca. ves. Mulig indisert i risikoindustri
- ***Hematuri*** – Debutsymptom hos ca. 85%. Makrohematuri: Ca. 20% har ca. ves. , 5% ved mikrohem. (> 50 år + risikofaktorer). 0,2-0,7% har kreft i øvre urinveier
- ***Hyppig vannlating + dysuri*** – Mistenk muskelinvasiv cancer evt. utbredt CIS

Diagnostiske metoder

- Cytologi
 - Lav sensitivitet (gj.snitt 44%), høy spes. (96%)
 - Nyttigst ved høygradige svulster (sens. ca. 70%)
 - Undersøkeravhengig
- **CYSTOSKOPI**
 - **Tumorbeskrivelse:** Størrelse, solid/pap., lokal., multiplisitet, smalstilket, bredbaset
 - Supplerende teknikker: PDD, NBI, OCT.



- Molekylære urinmarkører
 - Påviser degraderingsprodukter fra cancerceller eller kromosomforandringer
 - Potensial for screening, diagnose og oppfølging
 - Pt. begrenset praktisk nytte (høy sensitivitet – lav spesifisitet)

Bilddiagnostikk

- CT urografi:
 - Kreft i øvre urinveier i 0,2-0,7% ved hematuriutredning
 - Sens. 96%, spes. 99%
 - Lavgradig Ta og høygradig T1 blærekreft i trigonum har hhv 1,7 og 7% også tumor i øvre urinveier. Derfor ikke nødvendig med CT urografi *rutinemessig* ved ikke-muskelinvasiv ca.
 - Passasjeforhold øvre urinveier?

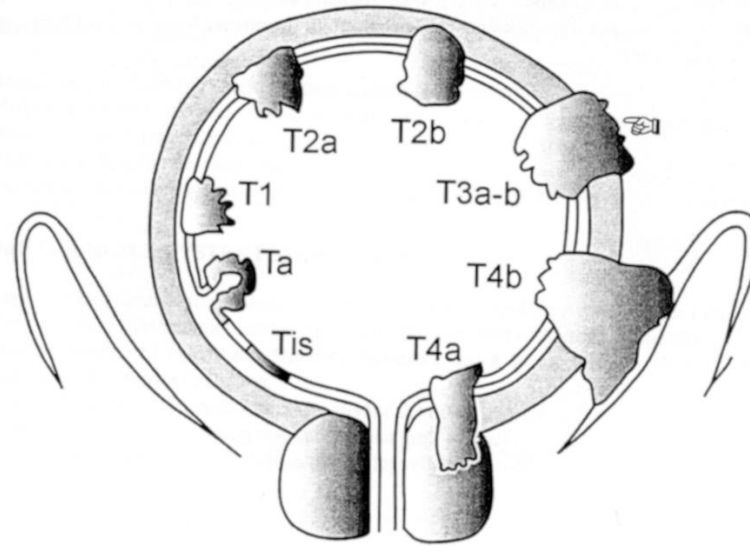
Bilddiagnostikk (forts.)

- For lokal staging:
 - CT anbefales før TURB ved bredbaset og/eller mistanke om muskelinv. ca.
 - MR muligens 5-10% bedre for lokal staging
- Påvise pat. lymfeknuter:
 - CT og MR (+PET-CT) kan bare påvise forstørrede lymfeknuter, men ikke mikromet. i normalt store lymfeknuter

BEHANDLING

Bakgrunn

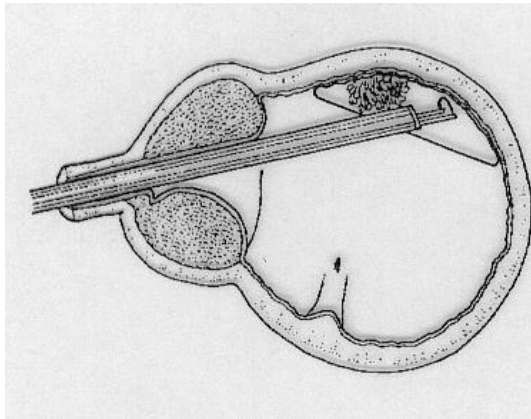
- Stadietavhengig behandling (T-stadiet)



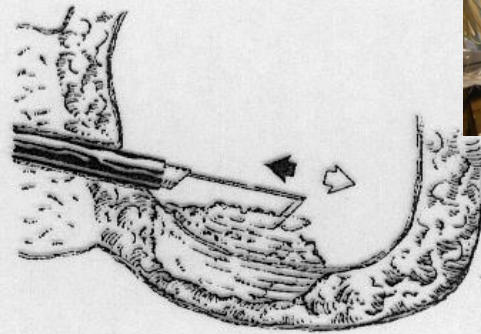
- Ikke-muskelinvasiv ca. (Ta/T1), 75-85% → RECIDIV-risiko
- Infiltrerende ca. (T2-4), 15-25% → LIVSTRUENDE sykdom

Initial handling

- TURB hos alle uansett T-stadium



Ikke-muskelinvasiv



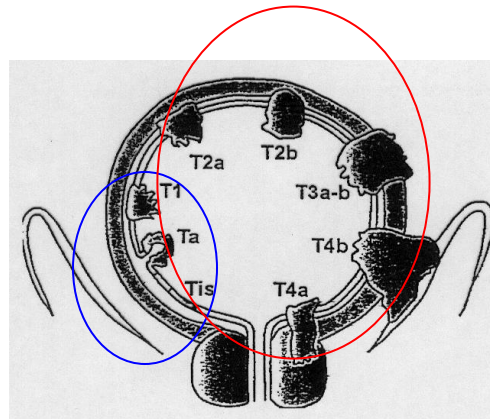
infiltrerende



- Terapeutisk/stadiebestemmende ved ikke-muskelinvasiv ca.
- Stadiebestemmende ved dypere invasiv sykdom.

Bakgrunn for videre behandling

- Videre behandling er avhengig av patologi:
 - T-stadiet

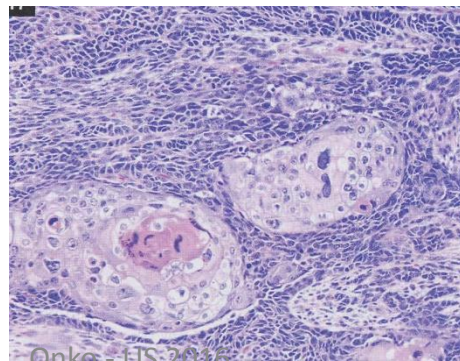
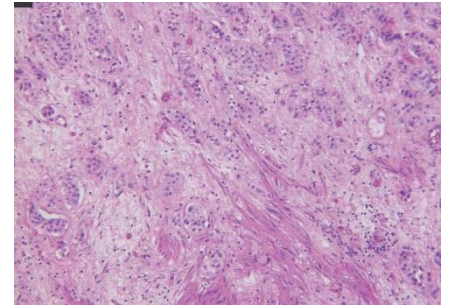
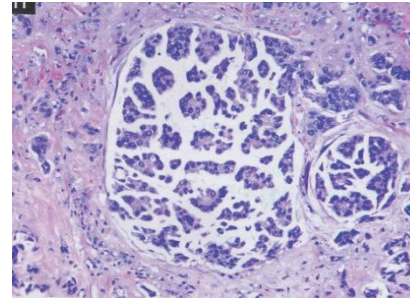


- Histologisk gradering
 - Grad (lav-/høygradig)

Godt samarbeid kliniker – patolog (tverrfaglige møter)

Histopatologi

- Histologityper
 - Urotelial-varianter, bla:
 - Mikropapillær variant
 - "Nested" variant
 - Plateepitelcarcinom
 - Adenocarcinom-varianter
 - Nevroendokrine (små-cellet carcinom)



Histopatologi - gradering

Gradering **WHO/ISUP 2004**

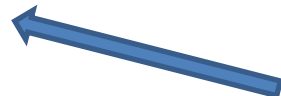
WHO 1973

Papillomer



Papillomer

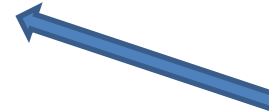
PUNLUMP



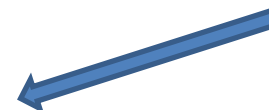
Lavgradige



Grad I



Grad II



Høygradige



Grad III

Videre behandling - hovedprinsipper

Ikke-muskelinvasiv cancer:

- Regelmessige cystoskopikontroller (livslangt)
- Behandling av recidiv (70% får det)
- Identifisere progresjonspas. (10-15%)

Muskelinfiltrerende cancer:

- Radikal cystektomi
- Radikal stråleterapi
- Palliativ (alder/allmenntilstand)
 - TURB
 - Stråler
 - Perkutan nefrostomi

Risikovurdering reccurens/progresjon

Table 4 – Weighting used to calculate recurrence and progression scores*

Factor	Recurrence	Progression
No. of tumours		
Single	0	0
2–7	3	3
≥8	6	3
Tumour diameter		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤1 recurrence per year	2	2
>1 recurrence per year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concomitant CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0–17	0–23

CIS = carcinoma in situ; WHO = World Health Organisation.

* Electronic calculator for Table 4 is available at <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

EORTC risikoberegning

Table 5 – Probability of recurrence and progression according to total score*

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 yr		Probability of recurrence at 5 yr		Recurrence risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	15	(10–19)	31	(24–37)	Low risk
1–4	24	(21–26)	46	(42–49)	Intermediate risk
5–9	38	(35–41)	62	(58–65)	Intermediate risk
10–17	61	(55–67)	78	(73–84)	High risk
Progression score	Probability of progression at 1 yr		Probability of progression at 5 yr		Progression risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	0.2	(0–0.7)	0.8	(0–1.7)	Low risk
2–6	1	(0.4–1.6)	6	(5–8)	Intermediate risk
7–13	5	(4–7)	17	(14–20)	Intermediate risk
14–23	17	(10–24)	45	(35–55)	High risk

CI = confidence interval.

* Electronic calculator for Table 5 is available at <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

Forebyggelse/behandling av overfladiske recidiv

- Postoperativ kjemoterapi-instillasjon
- Bedre diagnostikk/bedre TURB (PDD, "blålys")



- **BCG**/kjemoterapi intravesikale instillasjoner
 - Hyppige recidiv, Ta
 - Primært ved T1HG/Tis
 - BCG aktiverer lokal immunrespons (T-cellerespons)

Postoperativ enkeltintillasjon

- Formål: Hindre implantasjon av tumorceller
- *Relativ* risikoreduksjon 25-40% i 1-2 år
- Primære, single lavgradige Ta
- I løpet av operasjonsdagen
- Ikke ved perforasjon eller postoperativ hematuri

Adjuvante instillasjoner

- Kjemoterapi
 - Mitomycin C, 1 år regime
 - Reduserer recurrens, men ikke progresjon
 - Mindre uttalte bivirkninger enn BCG
 - Kortere varighet enn BCG
- BCG immunoterapi
 - 1-3 års regimer
 - Mer bivirkninger enn kjemoterapi
 - Langvarig effekt (15-17 år er dokumentert)

- BCG (forts.)
 - 30% reduksjon av recurrensrisiko ift kjemo
 - Reduserer progresjonsrisiko ca. 25% (eller utsetter progresjon)
 - "Maintenance" nødvendig for progresjonsreduksjon
 - Mest effektivt ved høygradige svulster
 - BCG-svikt (høygradig recidiv):
 - Svikt tidlig: evt. ny induksjonskur
 - Cross over til kjemoterapi??
 -  • Radikalbehandling (cystektomi)

Carcinoma in situ (CIS)

- Primær (3%), konkomitant (50% ved T1), sekundær.
- 50% overbehandles med primær rad. cystektomi
- BCG er førstevalg (70-90% responsrate)
- BCG gir 60% reduksjon av behandlingssvikt ift. kjemo.
- Cystektomi ved BCG-svikt!

Radikal cystektomi - generelt

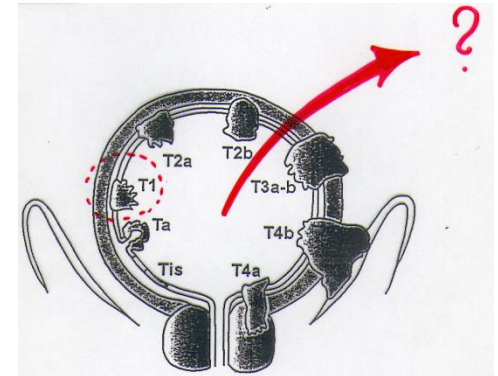
- "Stor" operasjon (→ 75-80+ år – biologisk alder)
- + Lymfeknutetoalette
- + Urinavledning
- Førstevalg fremfor stråler
- Også palliativ indikasjon
- Neoadjuvant kjemoterapi skal vurderes



Radikal cystektomi

Indikasjoner:

- Muskelinfiltrerende blærecancer - $\geq T2$
- T1HG – utvalgte pas.



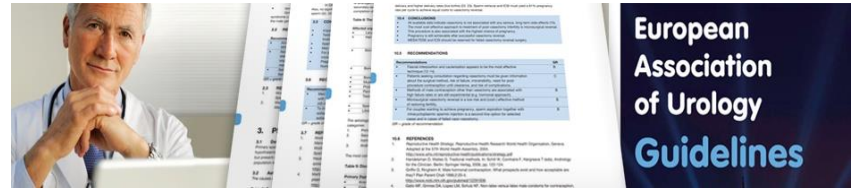
- Carcinoma in situ uten BCG-respons, evt. recidiv
- Overfladisk ca. (Ta) "ute av kontroll"
- T1- ca i divertikkel (+ ikke resektabel Ta)

T1 G3 og cystektomi – indiserende faktorer

- BCG-svikt
- Tumor i prostatisk stroma
- Multifokal T1
- Tumor > 3 cm
- Konkomitant CIS
- "Ung" pasient?
- T1b (dyp T1)
- Lymfovaskulær infiltrasjon
- Mikropapillær eller "nested" histologivariant

Det store spøkelset er N+?

EAU guidelines 2011



6.1 Conclusions for neoadjuvant chemotherapy

Conclusions	LE
Neoadjuvant cisplatin-containing combination chemotherapy improves overall survival by 5-7% at 5 years, irrespective of the type of definitive treatment used.	1a
Neoadjuvant chemotherapy has its limitations regarding patient selection, current development of surgical technique, and current chemotherapy combinations.	

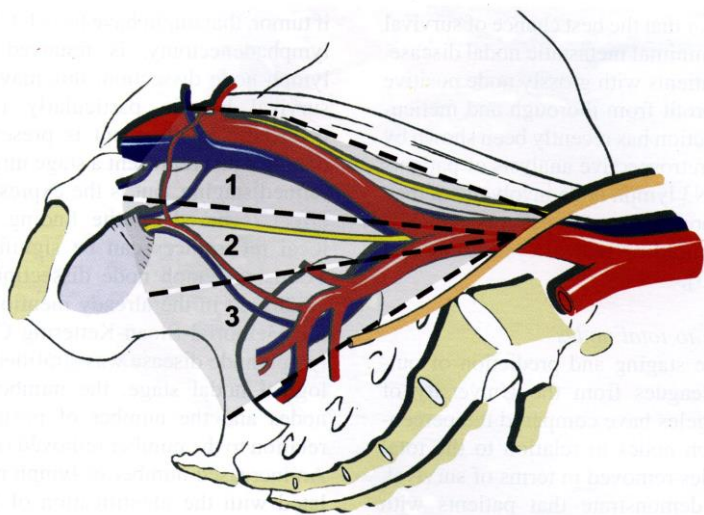
6.2 Recommendations for neoadjuvant chemotherapy

Recommendations

	GR
Neoadjuvant cisplatin-containing combination chemotherapy <u>should be considered</u> in muscle-invasive bladder cancer, irrespective of further treatment.	A
Neoadjuvant chemotherapy is not recommended in patients with PS ≥ 2 and/or impaired renal function.	B

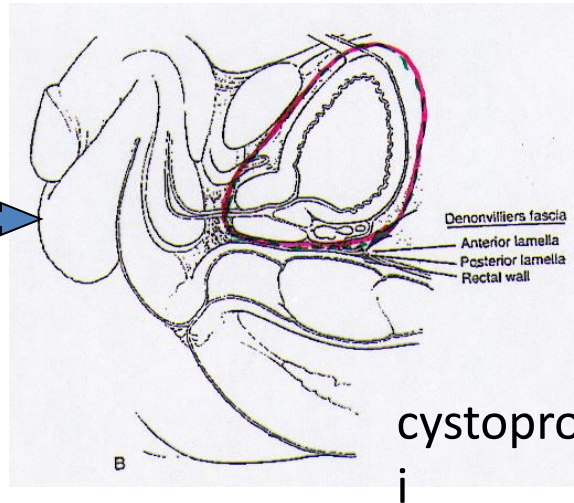
Lymfeknutedisseksjon (PLND)

- Bilateralt – kryssende drenasje hos ca. 40%
- Begrenset
- Utvidet – sannsynligvis bedret overlevelse
- De fleste gjør opp til ureterkryssingsnivå

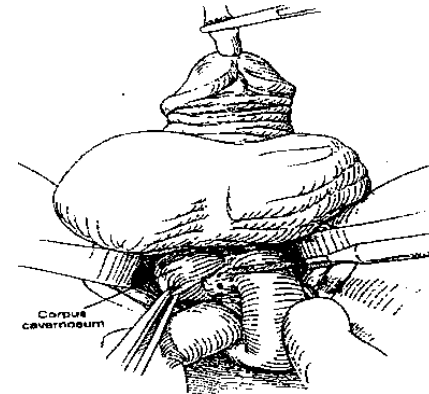


Operasjonen – hva fjernes?

Mann

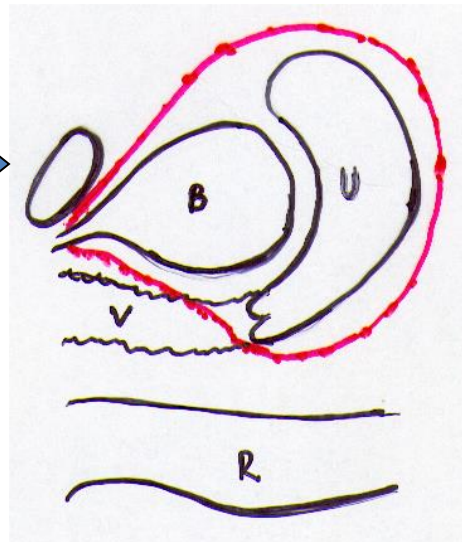


cystoprostatektomi



+ urethrektomi

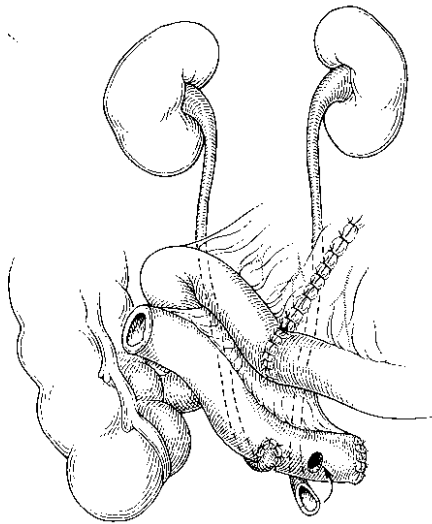
Kvinne



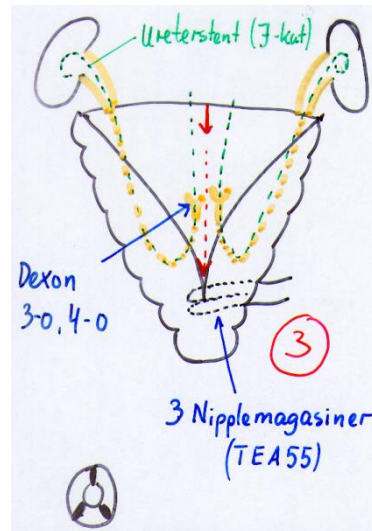
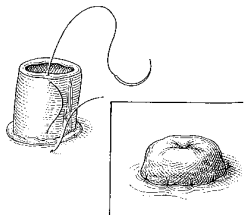
+ adnex og evt. ovarier

Urinavledning

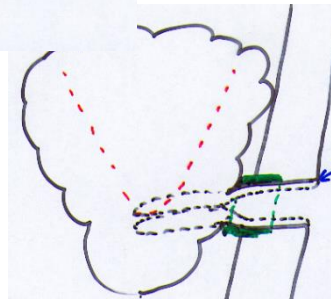
Urostomi



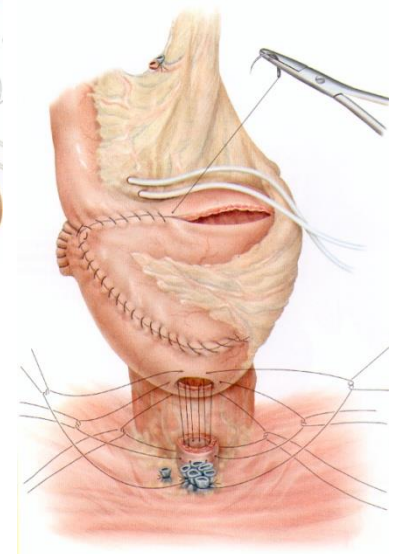
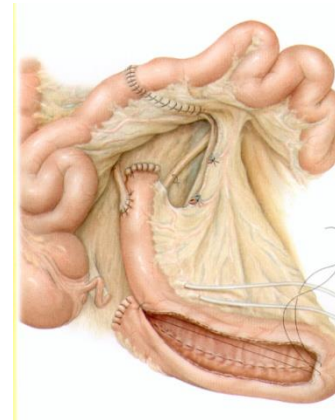
Bricker



*Kontinent
urostomi*



Blæresubstitutt



Studer

Urinary diversions - 2013

- Ileal conduit: 79.7% (4-34 pats.)
- Continent diversion: 5.5% (2 centers, 3-10 pats.)
- Neobladder: 14.8% (8 centers, 2-9 pats.)
- (Cutaneous ureterostomy: 1 pat. – palliative)

Sweden 2011:

- Ileal conduit: 87%
- Continent diversion: 3%
- Neobladder: 10%

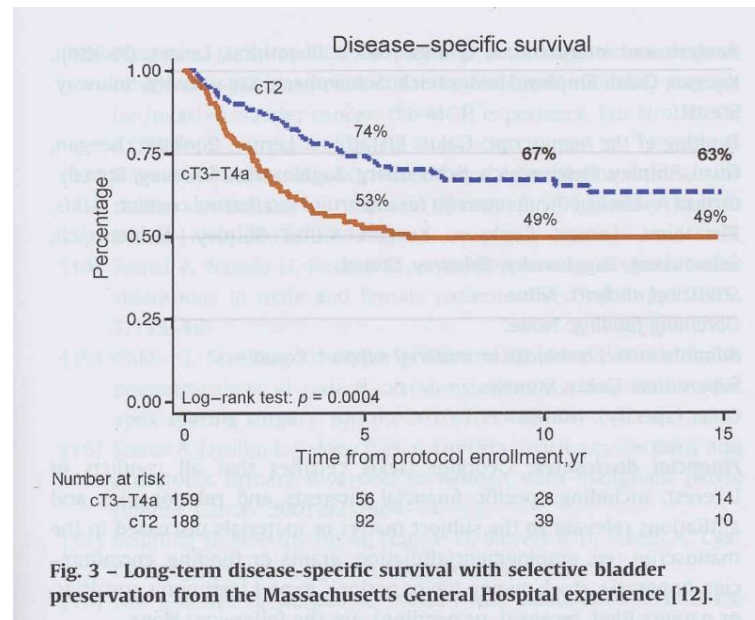
Prognose ved radikal cystektomi

- Operasjonsmortalitet (< 30 dager): 0,5-2,5% (2,3%, 90 dgr.)
- 5 års sykdomsfri overlevelse (pN0):
 - Overall: ca. 50%
 - T2: ca. 80%
 - T3: ca. 30-40%
- Ved "begrenset" N+ er overlevelse mer bestemt av T-stadiet
- N+: 5-??% , bedre jo mindre N+

Blæresparende behandling

- Ekstern strålebehandling
- (Blærereseksjon)
- ”Trimodality” behandling – kombinasjonsbeh.:
 - Radikal TURB
 - Kjemoterapi
 - Stråler

347 pas. Massachusetts
General Hospital



29% av disse ble cystektomert pga dårlig respons/recidiv

Oppsummering blærecancer

Ikke-muskelinv. cancer:

- Enkel primærbehandling
- Ressurskrevende kontroll og recidivbehandling
- ***Meget god prognose***

Muskelinvasiv cancer:

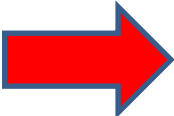
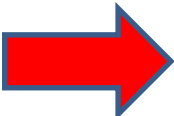
- Ressurskrevende primærbehandling
- Enklere kontrollopplegg
- ***Variabel prognose***

Radical cystectomy in Norway *status presens - 2013*

*Rolf Wahlqvist
Dept. of Urology
Oslo University Hospital*

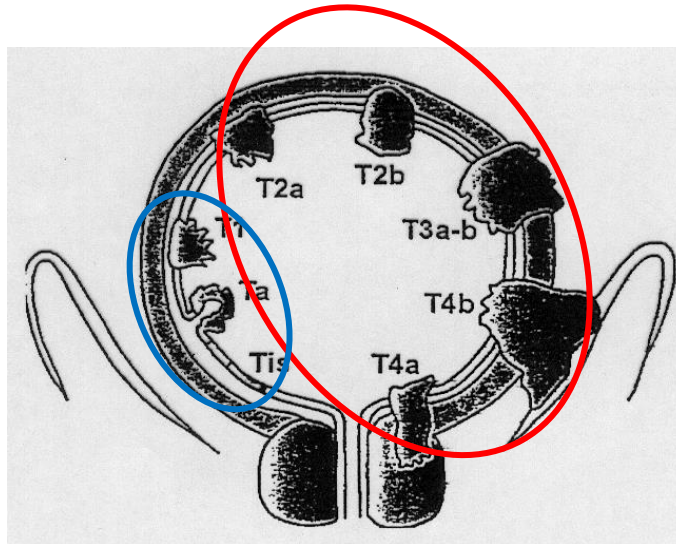


Data sources

- A national cystectomy register is lacking
- Norwegian Cancer Register – only an incidence register for bladder cancer
-  • NPR data (Norwegian Patient Register)
 - Surgical procedures linked to specific diagnosis
 - All hospitals report to NPR
-  • Data from members of Norwegian bladder and penile cancer group.

Cystectomies - indications

- *National guidelines*



- T2-4a N0-NX M0
- High grade NMIBC (T1G3, CIS)
 - Primary
 - BCG resistant
- Ta (nonresectable by TURB)

+ palliative cystectomy

Clinical T-stage in Oslo

T1G3: 31.5% (primary or BCG resistant)

CIS: 6% (BCG resistant)

T2: 31.5%

T3: 25%

T4: 6%

Neoadjuvant chemotherapy

- National consensus (urologists+oncologists), Nov. 2011.
- National guidelines (= EAU guidelines) from 2012:
“Neoadjuvant chemotherapy should be considered and discussed with patients with MIBC without known metastases (N0M0) and fit for such treatment (performance status <2 and adequate kidney function)”

Neoadjuvant 2013

- Data from hospitals with 158/236 cystectomies
- 23% of pats. received neoadjuvant (n=36)
- 35% of pats. < 75 years received chemo
- Majority were T2-T4a, 6 pats. T1HG
- GC >> HD MVAC

Reasons given for no chemo

- Age (> 70-75 years)
- < T2
- T2a (uncertain benefit)
- Non-urothelial tumor
- Impaired renal function
- Pat. did not want
- Synchron cancer in another organ (renal)
- N1
- Medically unfit

Follow up after cystectomy - guidelines

- General intervals: 3 months → every 6 mo until 5 years
- CT scan (th/abd/pelvic) every 6 months for 2 years, annually until 5 years with US+CT thorax in between.
- CT more liberally in patients at risk (fex pN1)
- General blood samples and Vit B12 after 2 years
- Venous acid-base status (metabolic acidoses?) in continent div./neobladder
- Postvoid res. urine and urine culture in neobladder
- Urethroscopy at indication (pat. at risk/symptoms)

Summary/questions – cystectomy in Norway

- Process of centralisation is progressing
- More centralisation of continent diversions/neobladder? (or presently underused?)
- More focus on neoadjuvant chemotherapy?
- More use of HD-MVAC (shorter duration of treatment)
- National (or Nordic) cystectomy register is urgently needed

What about robotics??