

Urotheelcarcinoom van de blaas

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Datum Goedkeuring: 13-02-2009

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke werkgroep
richtlijn blaascarcinoom

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Risicofactoren	4
Diagnostiek	6
Symptomen.....	6
Lichamelijk onderzoek.....	6
Urine cytologie.....	6
Urine testen.....	7
Beeldvormend onderzoek.....	7
Urethro-Cytoscopie.....	10
Transurethrale resectie van blaastumoren (TURT).....	10
Blaasbiopten.....	11
Fluorescentie cytoscopie.....	12
Pathologie.....	13
Tumorclassificatie.....	13
Stadiëring.....	16
Inzenden van materiaal.....	17
Verwerking van materiaal.....	17
Rapportage.....	18
Re-TURT.....	19
Verpleegkundige en ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie.....	20
Behandeling	22
TaT1.....	22
Voorspellen recidief en progressie.....	22
Behandeling na TURT.....	23
CIS.....	27
Behandeling.....	28
BCG toxiciteit.....	32
Behandelopties na falen BCG.....	33
T2+.....	34
Curatieve behandeling.....	34
Neoadjuvante radiotherapie.....	38
Neoadjuvante chemotherapie.....	40
Adjuvante chemotherapie.....	42
Urine derivatie na cystectomie.....	42
Lymfeklierdissectie.....	44
Hoe uitgebreid?.....	44
Overlevingsvoordeel.....	46
Prognostische waarde.....	48
Nacontrole en nazorg	50
Frequentie nacontrole.....	50
Verpleegkundige en ondersteunende zorg, voorlichting en communicatieFreq.....	53
Behandeling metastasen op afstand	58
Palliatieve zorg	60
Implementatie	61
TNM classificatie	62
Referenties	63
Bijlagen	90
Resultaten.....	96

Inhoudsopgave

CT = computer tomografie; MRI = magnetic resonance imaging; PPV = positive predictive value = positief voorspellende waarde; NPV = negative predictive value = negatief voorspellende waarde.....	97
<u>Resultaat</u>	97
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	97
<u>Independent prognostic factor</u>	100
<u>Resultaat</u>	102
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	102
<u>Resultaat</u>	102
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	102
<u>Uitgangsvraag 3: Effect van toepassen van intravesicaal chemotherapie of BCG al of niet in onderhoudsbehandeling op recidiefrequentie van niet-spierinvasief blaascarcinoom.....</u>	104
<u>Resultaat</u>	104
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	104
<u>Uitgangsvraag 3: Effect van intravesicaal chemotherapie versus BCG of KLH, op de progressiekans van niet-spieerinvasieve blaastumoren naar spierinvasie.....</u>	105
<u>Resultaat</u>	105
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	105
<u>Resultaat</u>	105
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	105
<u>CR=complete response rate, OS = overall survival, LC = lokale controle.....</u>	107
<u>Resultaat</u>	107
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	107
<u>Uitgangsvraag 4:Brachytherapie.....</u>	108
<u>Resultaat</u>	108
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	108
<u>OS = 5 jaar overall survival, LC = 5 jaar lokale controle, DSS = 5 jaar disease specific survival, NS = not significant.....</u>	109
<u>Resultaat</u>	109
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	109
<u>Resultaat</u>	109
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	109
<u>Resultaat</u>	110
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	110
<u>Resultaat</u>	111
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	111
<u>Resultaat</u>	111
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	111
<u>Resultaat</u>	112
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	112
<u>Resultaat</u>	113
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	113
<u>Resultaat</u>	114
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	114
<u>Resultaat</u>	115
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	115
<u>Resultaat</u>	115
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	115
<u>Resultaat</u>	116
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	116
<u>Resultaat</u>	117
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	117
<u>Resultaat</u>	117
<u>Opmerkingen, commentaar</u>	117

Inhoudsopgave

OS = 5 jaar overall survival, LC = 5 jaar lokale controle, DSS = 5 jaar disease specific survival, NS = not significant

Resultaat.....	118
Opmerkingen, commentaar.....	118
Resultaat.....	119
Opmerkingen, commentaar.....	119
Resultaat.....	120
Opmerkingen, commentaar.....	120
Resultaat.....	121
Opmerkingen, commentaar.....	121
Resultaat.....	121
Opmerkingen, commentaar.....	121
Resultaat.....	122
Opmerkingen, commentaar.....	122
Resultaat/ Conclusie.....	123
Opmerkingen, commentaar.....	123
Resultaat/ Conclusie.....	125
Opmerkingen, commentaar.....	125
Notities.....	139
Disclaimer.....	140

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

Blaascarcinoom is een relatief veelvoorkomende vorm van kanker met wereldwijd meer dan ca 300.000 nieuwe patiënten per jaar. In Nederland wordt jaarlijks bij ca. 4600 mensen deze diagnose gesteld (Nederlandse Kankerregistratie, 2003). Blaascarcinoom is daarmee de vierde meest voorkomende tumor bij mannen en de achtste bij vrouwen. Blaascarcinoom wordt vooral bij mensen ouder dan 60 jaar vastgesteld en komt vier maal zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen. Bij een tumor van de blaaswand wordt onderscheid gemaakt tussen een niet-spierinvasief (ongeveer 70 % van de gevallen) en een spierinvasief groeiende blaastumor. Een spierinvasief groeiende tumor bevindt zich zowel in het blaasslijmvlies als in de blaasspier. Een oppervlakkig groeiende tumor bevindt zich alleen in het blaasslijmvlies, maar kan bij een niet tijdige behandeling doorgroeien in de blaasspier.

Histologisch wordt het blaascarcinoom onderverdeeld in 3 types:

- urotheelcarcinoom (overgangsepitheelcelcarcinoom) met papillaire of niet-papillaire bouw (90%)
- plaveiselcelcarcinoom (8%)
- adenocarcinoom (2%)

De behandeling van het blaascarcinoom kan aanzienlijk variëren veelal door het ontbreken van goed uitgevoerd onderzoek van de diverse behandelingsmogelijkheden. Een landelijke richtlijn zou de professionals ondersteuning kunnen leveren om kwalitatief goede zorg te kunnen verlenen.

Voor het blaascarcinoom bestond in Nederland nog geen landelijke richtlijn. De blaascarcinoom richtlijnen van de European Association of Urology (EAU, (zie [bijlage 1](#)): EAU richtlijnen) werden gebruikt ter ondersteuning van de klinische praktijk. De Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) heeft daarom het initiatief genomen een multidisciplinaire, evidence-based richtlijn te ontwikkelen voor het blaascarcinoom. De richtlijn is ontwikkeld voor het subtype urotheelcarcinoom (UC), welke 90% van alle blaascarcinomen omvat. De EAU richtlijnen hebben voor deze Nederlandse richtlijn als leidraad gefungeerd. Hiertoe zijn knelpunten uit de EAU richtlijnen geïnventariseerd en, na een landelijke knelpunteninventarisatie, als uitgangsvragen volgens de evidence-based medicine methodiek beantwoord. De onderwerpen die niet in de uitgangsvragen behandeld zijn, zijn vertaald uit de EAU richtlijnen.

Doelstelling

Een richtlijn is een document met aanbevelingen, adviezen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de besluitvorming van professionals in de zorg en patiënten. De aanbevelingen berusten op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek met daarop gebaseerde discussie en aansluitende meningsvorming. Deze richtlijn beoogt een leidraad te geven voor het handelen in de dagelijkse praktijk en geeft aanbevelingen over de diagnose, behandeling, follow-up en begeleiding van patiënten met (verdenking op) urotheelcarcinoom van de blaas. Daarnaast biedt de richtlijn aanknopingspunten voor transmurale afspraken of lokale protocollen. Ook kan de richtlijn worden gebruikt bij het geven van informatie aan patiënten.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling, follow-up en begeleiding van patiënten met urotheelcarcinoom van de blaas zoals urologen, radiotherapeuten, medisch oncologen, pathologen, radiologen, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, maatschappelijk werkers en psychologen. Tevens kan de richtlijn houvast bieden aan patiënten en hun naasten. Het KWF gebruikt deze richtlijn voor het maken van patiënten informatiemateriaal.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is begin 2007 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld. Medisch specialisten werkzaam bij de diagnostiek en behandeling van het blaascarcinoom zijn afgevaardigd namens de wetenschappelijke- en beroepsverenigingen (bijlage 2: deelnemende verenigingen). Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen en vertegenwoordiging van de verschillende disciplines. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en hebben van hun verenigingen het mandaat voor hun inbreng gekregen. Vertegenwoordigers van de patiëntenverenigingen 'Waterloop' en 'Nederlandse Stomavereniging' waren als lid van de richtlijnwerkgroep verantwoordelijk voor

de inbreng vanuit het patiëntenperspectief. Een psycholoog en nurse practitioner waren verantwoordelijk voor de onderwerpen "verpleegkundige en ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie". Een CBO programmaleider gaf als werkgroep lid methodologische adviezen aan de werkgroep. Twee medewerkers van de VIKC waren verantwoordelijk voor de secretariële ondersteuning en procesbegeleiding. (zie [bijlage 3](#)).

Werkwijze werkgroep

De Europese blaascarcinoom richtlijnen 'Guidelines on TaT1 (non-muscle-invasive) bladder cancer', 'Guideline on bladder cancer, muscle-invasive and metastatic' en 'EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ' van de EAU (bijlage 1: EAU richtlijnen) dienden als basis voor de Nederlandse richtlijn. Richtlijnwerkgroepleden hebben knelpunten uit deze richtlijnen geïnventariseerd. Deze knelpunten zijn begin 2007 via het enquêteprogramma Survey Monkey voorgelegd aan het veld met als vraag de genoemde knelpunten te prioriteren en eventueel aanvullende knelpunten te benoemen. De knelpuntenenquête is verstuurd naar de relevante wetenschappelijke- en beroepsverenigingen (bijlage 4: knelpunteninventarisatie). Naar de patiëntenverenigingen is een aparte versie van de knelpuntenenquête verstuurd. In totaal hebben 245 personen uit verschillende disciplines de enquête ingevuld (bijlage 4: knelpunteninventarisatie). Op basis van deze brede knelpunteninventarisatie zijn door de werkgroep 9 uitgangsvragen (bijlage 5: uitgangsvragen) geformuleerd. Elke uitgangsvraag werd toebedeeld aan twee of drie werkgroepleden. De antwoorden op deze uitgangsvragen werden volgens de evidence-based medicine methodiek uitgewerkt naar aanbevelingen. Simultaan werden de teksten van de EAU richtlijnen die niet in de uitgangsvragen behandeld werden naar het Nederlands vertaald en waar nodig aangevuld met recente literatuur. Door deze aanpak is het gehele traject van diagnostiek, behandeling, follow-up en zorg in de richtlijn beschreven voor het niet-spierinvasief-, spierinvasief- en gemetastaseerd urotheelcarcinoom en CIS van de blaas.

De aanbevelingen en teksten in deze richtlijn zijn door deze aanpak verschillend in werkwijze tot stand gekomen. De werkwijzen voor totstandkoming van de aanbevelingen zijn als volgt:

Aanbevelingen gebaseerd op de uitgangsvragen

Een informatiespecialist van het CBO heeft met één of meerdere leden van de richtlijnwerkgroep literatuur gezocht bij het CBO. Twee richtlijnwerkgroepleden maakten een eerste selectie van de literatuur op basis van abstracts. De aan de uitgangsvragen gekoppelde richtlijnmedewerkers maakten een tweede selectie en beoordeelden de literatuur. Na de beoordeling zijn de conceptteksten geschreven volgens het Oncoline format. De resultaten van de literatuur zijn samengevat in evidence tabellen. De teksten zijn op 4 plenaire vergaderingen besproken en 3x per mail rondgestuurd ter becommentariëring. Na verwerking van de commentaren door de aan de uitgangsvraag gekoppelde werkgroepleden en door de redactie zijn de teksten door de werkgroepleden geaccordeerd.

Aanbevelingen gebaseerd op de EAU richtlijnen

Onderwerpen omtrent het urotheelcarcinoom die niet bij de negen vastgestelde uitgangsvragen behandeld worden, zijn vertaald uit de EAU richtlijnen en waar nodig geactualiseerd door een AIOS urologie, patholoog en radiotherapeut. Hierbij is het Oncoline format aangehouden. Bij de conclusies zijn de niveaus van bewijs toegevoegd na beoordeling van de bijbehorende literatuur. Literatuur is niet samengevat in evidence tabellen. De teksten zijn 3x per mail aan de werkgroepleden rondgestuurd en op een plenaire bijeenkomst ingebracht ter bespreking.

De afzonderlijke teksten zijn door een redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document; "de conceptringrichtlijn". De werkwijze van totstandkoming van de teksten is weergegeven in bijlage 6: methodiek totstandkoming teksten. Deze werd in april 2008 ter commentaar aangeboden aan de wetenschappelijke-, beroeps- en patiënten-verenigingen en de regionale IKC werkgroepen urologische tumoren. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn vastgesteld en op 28 augustus 2008 ter autorisatie naar de relevante beroeps- en wetenschappelijke verenigingen gestuurd.

Inleiding

Het urotheelcarcinoom (UC) kan worden onderverdeeld in niet-spierinvasief (TaT1) en spierinvasief (T2+) blaascarcinoom. In het niet-spierinvasief UC kan nog histologisch het carcinoma in situ (CIS) worden onderscheiden.

Niet-spierinvasief urotheelcarcinoom (TaT1)

Ongeveer 70% van de patiënten met UC presenteren zich met ziekte waarbij het carcinoom zich beperkt tot de mucosa (stadium Ta-Cis) of submucosa (stadium T1). De zorg rondom het niet-spierinvasief

blaascarcinoom ten aanzien van initieel onderzoek, behandeling en follow-up is de laatste jaren steeds complexer geworden.

Carcinoma in situ (CIS)

Ongeveer 5 tot 10% van de patiënten met niet-spierinvasief UC van de blaas heeft CIS ¹⁶⁷. CIS is een vlak, hooggradig en niet-invasief urotheelcarcinoom, welk samen met Ta en T1 wordt gerekend tot de niet-spier invasieve tumoren (voorheen oppervlakkig). Histologisch en cytologisch is CIS, in vergelijking bijvoorbeeld met laaggradige Ta/T1 tumoren, een duidelijk aparte entiteit met een hoge maligniteitsgraad, welke onbehandeld een veel grotere kans op progressie geeft dan de meeste Ta/T1 tumoren ¹⁶⁸. Macroscopisch kan CIS worden gemist tijdens cystoscopie of geduid worden als een inflammatoire afwijking. Vaak is het multifocaal en het kan ook voorkomen in de hoge urinewegen en in de urethra en ducti van de prostaat.

CIS kan zich klinisch op diverse manieren presenteren. Primair en geïsoleerde CIS, zonder voorgaand of gelijktijdig voorkomen van papillaire tumoren. Secundair, waarbij CIS wordt gevonden in de follow-up bij patiënten bekend met papillaire tumoren. Tevens kan CIS primair en gelijktijdig voorkomen met papillaire tumoren.

Spierinvasief urotheelcarcinoom (T2+)

Eenderde van de patiënten met een UC van de blaas zal bij diagnose een spierinvasieve tumor of gemetastaseerde ziekte blijken te hebben. Daarnaast zal ongeveer 30% van de patiënten welke aanvankelijk gediagnosticeerd zijn met een niet-spierinvasieve tumor een spierinvasieve tumor ontwikkelen in de loop van de follow-up na blaassparende behandeling.

Meer informatie

Over de inhoud:

- Overzicht aanbevelingen (zie [bijlage 8](#))
- Afkortingen (zie [bijlage 9](#))

Over de werkgroep en verantwoording

- Colofon (zie [bijlage 14](#))
- Werkgroepleden (zie [bijlage 3](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 16](#))
- Deelnemende verenigingen (zie [bijlage 2](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 10](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 11](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 12](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 13](#))

Over de ontwikkeling

- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 15](#))
- EAU richtlijnen (zie [bijlage 1](#))
- Knelpuntinventarisatie (zie [bijlage 4](#))
- Overzicht uitgangsvragen (zie [bijlage 5](#))
- Methodiek totstandkoming teksten (zie [bijlage 6](#))
- Evidence tabellen (zie [bijlage 7](#))

Risicofactoren

Aanbevelingen:

Risicofactoren

Tijdens de anamnese van een patiënt met (verdenking op) blaaskanker moet gevraagd worden naar het wel of niet roken en (evt.) aantal pakjaren.

Met het oog op de risico's voor de gezondheid, in het algemeen, en blaaskanker in het bijzonder, verdient het aanbeveling om het roken te ontmoedigen.

De uroloog moet op de hoogte zijn van de beroepsmatige blootstelling aan risicofactoren. Hierbij dient rekening te worden gehouden met een lange latentietijd.

Literatuurbespreking:

Risicofactoren

Roken is een bekende risicofactor voor het krijgen van blaaskanker. Een tweetal recente prospectieve cohort studies [357](#), [4](#) bevestigden eerdere observaties dat het risico op blaaskanker door roken toeneemt met een factor 2.5 tot 3. Ex-rokers houden een 2x verhoogd risico. Evenals in oudere studies bleek uit deze nieuwe studies dat passief meeroken niet resulteerde in een verhoogd risico op blaaskanker.

Uit een literatuuroverzicht [9](#) bleek dat roken mogelijk leidt tot een iets hogere recidiefkans en mortaliteit door blaaskanker bij lange termijn nacontrole. De betrokken studies waren echter van matige kwaliteit met methodologische tekortkomingen.

Beroepsmatige blootstelling aan bepaalde stoffen kan een verhoogd risico op blaaskanker met zich meebrengen. In een overzichtsartikel van Golka et al [92](#) worden diverse stoffen beschreven waarvan een relatie met blaaskanker wordt verondersteld.

De aromatische amines (m.n. 2-naphthylamine, 4-aminobiphenyl en benzidine) waren de eerste groep stoffen waarvoor een relatie met blaaskanker werd aangetoond. Bij werkers die aan deze stoffen waren blootgesteld (m.n. in de rubberindustrie) kwam blaaskanker aanzienlijk vaker voor dan in de gewone bevolking. Andere beroepsgroepen met een verhoogd risico op blaaskanker zijn schilders, afhankelijk van de intensiteit en duur van de blootstelling en type gebruikte verf. Over het risico bij kappers (en mensen die hun haar regelmatig verven) is nog discussie. Hoewel er een aantal studies zijn die een verhoogd risico vonden bij kappers die langer dan 10 jaar werkzaam waren, laat een recente meta-analyse geen verschil zien [322](#). Diverse cohort-studies laten ook een verhoogd risico zien bij mijnwerkers. Blaastumoren gerelateerd aan blootstelling aan bovengenoemde stoffen ontwikkelen zich na een latentietijd van 20-30 jaar.

Conclusies:

Risicofactoren

Het is aannemelijk dat roken het risico op blaaskanker met een factor 2.5-3 verhoogd.

Niveau 2: B Zeegers 2002^{[357](#)}, Alberg 2007^{[4](#)}

Het is aannemelijk dat passief meeroken niet leidt tot een verhoging van het risico op blaaskanker.

Niveau 2: B Zeegers 2002^{[357](#)}, Alberg 2007^{[4](#)}

Er zijn aanwijzingen dat het stoppen met roken de prognose (recidiefkans op en mortaliteit door blaaskanker) in geringe mate gunstig beïnvloedt.

Niveau 3: C Aveyard 2002^{[9](#)}

Het is aannemelijk dat blootstelling aan bepaalde aromatische amines leidt tot een verhoogd risico op blaaskanker.

Niveau 2: B Golka 2004^{[92](#)}

Er zijn geen aanwijzingen dat kappers een verhoogd risico hebben op het krijgen van blaaskanker.

Niveau 1: A Takkouche 2005^{[322](#)}, JAMA 2005; C Golka 2004^{[92](#)}

Overwegingen:

Risicofactoren

Met betrekking tot risico-reductie op hart- en vaatziekten is stoppen met roken altijd aanbevelenswaardig.

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Symptomen

Literatuurbespreking:

Hematurie is het meest voorkomende symptoom bij Ta/T1 blaastumoren. Deze tumoren veroorzaken geen (blaas) pijnklachten en alleen in uitzonderlijke gevallen zal de patiënt zich presenteren met irritatieve mictieklachten (urgency en frequency) of dysurie. Als er wel sprake is van irritatieve klachten moet men bedacht zijn op CIS.

Ook bij de spierinvasieve tumoren ($\geq T2$) is hematurie een vaak voorkomend symptoom. Daarnaast is er een groep patiënten met irritatieve mictieklachten, dysurie en/of bekken/blaas pijnklachten. M.n. bij de lokaal gevorderde tumoren kan er sprake zijn van bekkenpijn en/of klachten en symptomen gerelateerd aan obstructie van de hoge urinewegen.

Een enkele keer zal een patiënt zich presenteren met klachten van recidiverende urineweginfecties, al dan niet met positieve urinekweken.

Lichamelijk onderzoek

Literatuurbespreking:

Lichamelijk onderzoek zal meestal geen bijzonderheden opleveren bij blaastumoren. Bij (verdenking op) spierinvasieve tumoren moet een rectaal en/of vaginaal bimanueel toucher plaatsvinden. Bij lokaal gevorderde tumoren kan er soms een massa in het kleine bekken worden gevoeld.

Urine cytologie

Aanbevelingen:

Bij nieuwe patiënten die worden verdacht van urotheelcarcinoom wordt aanbevolen cytologisch onderzoek te verrichten. Een negatieve uitslag sluit de aanwezigheid van urotheelcarcinoom echter niet uit.

De werkgroep is van mening dat urine cytologie samen met cystoscopie de standaard methode is voor (initiële) detectie van urotheelcarcinoom (en follow-up) van patiënten met CIS en Ta/T1 urotheelcarcinoom in de voorgeschiedenis.

Literatuurbespreking:

Cytologisch onderzoek van spontaan geloosde urine of een bladder-wash is m.n. van betekenis in de aanwezigheid van hooggradig urotheelcarcinoom of CIS. Een recente, systematische review van de literatuur [Glas 2003⁹⁰] bevestigt dat urine cytologie een zeer hoge specificiteit heeft en een lagere sensitiviteit.

Negatieve urine cytologie sluit de aanwezigheid van (laaggradig) urotheelcarcinoom niet uit. Positieve urine cytologie kan duiden op urotheelcarcinoom in zowel de hoge als lage urinewegen. Het beoordelen van urine cytologie kan lastig zijn door diverse factoren zoals laag aantal cellen, atypie, UWI, urolithiasis e.d.

Conclusies:

Het is aangetoond dat urine cytologie een hoge specificiteit heeft (94%; 95%CI:90-96%): vals positieve

uitslagen komen bijna niet voor.

Niveau 1: A Glas 2003⁹⁰

Het is aangetoond dat urine cytologie een lage sensitiviteit heeft (55%;95%CI:48-62%), m.n. voor de detectie van laaggradig urotheelcarcinoom.

Niveau 1: A Glas 2003⁹⁰

Overwegingen:

Het beoordelen van urine cytologie is bewerkelijk en kostbaar. Daarnaast is de betrouwbaarheid afhankelijk van de expertise van de (cyto)patholoog. Twee andere belangrijke factoren die de uitslag bepalen zijn: tumorvolume en sampling error. Ondanks de aanwezigheid van urotheelcarcinoom zullen er niet altijd tumor cellen in de urine aanwezig zijn. De betrouwbaarheid van urine cytologie neemt toe als er meerdere (>3) porties worden beoordeeld. Mogelijk is er een hogere celopbrengst bij de zgn. bladder-wash.

Urine testen

Aanbevelingen:

Het standaard gebruik van urinemarkers in de dagelijkse praktijk wordt niet aanbevolen.

Literatuurbespreking:

Er zijn veel studies verricht ter evaluatie van nieuwe (moleculaire) urinemarkers voor de detectie van urotheelcarcinoom. Diverse van deze markers zijn commercieel beschikbaar, zoals Quanticyt, Immunocyt, BTA, NMP22. De sensitiviteit van deze markers is vaak hoger dan die van urine cytologie, echter wel ten koste van de specificiteit. Daarnaast blijkt de sensitiviteit in nazorg studies vaak weer lager dan in studies naar initiële diagnostiek. Fout-positieve uitslagen leiden bovendien tot onnodig aanvullend onderzoek en blaasbiopsen. Het is nog onduidelijk of dergelijke markers aanvullende informatie opleveren die beleidsbepalend is en/of prognostische waarde heeft. Een recente review (Vrooman 2008³⁴¹) bevestigt dat er op dit moment geen klinisch bruikbare urinemarkers beschikbaar zijn. Er zijn overigens (nog) geen grote prospectieve multicentrische studies verricht naar de waarde van urinemarkers.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van de huidige markers nog onvoldoende is voor toepassing in de dagelijkse praktijk.

Niveau 2: B Vrooman, 2008³⁴¹

Beeldvormend onderzoek

Aanbevelingen:

Intraveneus urogram (IVU)

Het gebruik van IVU wordt niet aanbevolen voor de diagnostiek en stagering van het urotheelcarcinoom van de blaas.

Echografie van de blaas

Het gebruik van echografie wordt niet aanbevolen voor de diagnostiek en stagering van het urotheelcarcinoom van de blaas.

Computertomografie (CT)

Stadierung van spierinvasief urotheelcarcinoom met CT is van beperkte waarde en wordt alleen aanbevolen bij een hoog risico op metastasen.

Bij alle patiënten met een spierinvasief urotheelcarcinoom moet een thorax opname gemaakt worden.

Alleen indien een verdachte laesie zichtbaar is, wordt een CT-scan aanbevolen.

Een CT-scan kan van waarde zijn bij de geleiding van punctie van voor metastase verdachte lymfeklieren.

Een CT-scan van de lever is alleen geïndiceerd in geval van leverfunctiestoornissen of klinische verdenking op metastasen. Een CT-scan van de hersenen is alleen geïndiceerd in geval van neurologische symptomen.

Magnetische resonantie beeldvorming (MRI)

Bij patiënten met een spierinvasief urotheelcarcinoom heeft, indien beschikbaar, voorafgaand aan de therapie een (contrast-versterkte) MRI de voorkeur.

Skeletscan of borstfoto

Onderzoek naar botmetastasen is zonder aanwezigheid van botpijn en verhoogd serum alkalische fosfatase spiegels niet geïndiceerd.

Literatuurbespreking:

Welke beeldvormende technieken dienen te worden gebruikt bij de diagnostiek van urotheelcarcinoom?

Radiologische beeldvorming van het primaire urotheelcarcinoom is alleen zinvol in geval van spierinvasieve tumoren. Kleine, niet-spierinvasieve tumoren zijn vaak radiologisch niet zichtbaar en beeldvorming beïnvloedt het klinisch beleid daarbij niet. Behalve voor afbeelding van de primaire tumor wordt radiologische beeldvorming toegepast ter uitsluiting van urotheeltumoren in de hoge urinewegen en het onderzoek naar metastasen.

Intraveneus urogram (IVU)

De primaire tumor kan zich op het intraveneus urogram (IVU) als een vullingsdefect in de blaas presenteren. IVU is geen sensitief beeldvormend onderzoek daar kleine tumoren kunnen worden gemist. In minder dan 67% van de gevallen is een vullingsdefect op het IVU zichtbaar (Hillman 1981¹¹⁷; Defelippo 1984⁶⁰). Echter, een vullingsdefect kan ook verklaard worden door een stolsel, fungus bal, radiolucente steen, etc. Wel zijn tumoren die ureterobstructie veroorzaken in 92% spier-invasief (Hatch 1987¹⁰⁰). Goessl et al. 1997⁹¹) vonden een prevalentie van 0.3% voor een tumor in de hoge urinewegen bij een primair urotheelcarcinoom van de blaas(n=314). Over de waarde van IVU voor het stageren van urotheelcarcinoom zijn geen relevante studies gevonden.

Echografie van de blaas

Het aspect van urotheelcarcinoom op het grijswaardebeeld van de transabdominale echografie is echogeen. Met echografie kunnen laesies kleiner dan 0,5 cm en vlakke laesies minder goed beoordeeld worden (Itzchak 1981¹³²). Ook afwijkingen in de hals van de blaas kunnen gemist worden. Dorsaal van de blaas is de beoordeling moeilijk (Itzchak 1981¹³²). Voor lokale stagering is echografie niet goed bruikbaar. In een vergelijkende studie uitgevoerd door (Yaman et al 1996³⁵²) werd een accuratesse van 40% gevonden voor het correct stageren van urotheelcarcinoom.

Computertomografie

Diagnose

Het primaire aandeel van de CT is eerder stagering dan het detecteren van de primaire tumor. Het aspect van urotheelcarcinoom op het CT-beeld is niet specifiek (Sherwood 1980²⁸⁵). De tumor heeft dezelfde densiteit als de blaaswand. Het weke delen contrast bij een CT-scan is te laag voor een goede differentiatie tussen niet-spierinvasieve en spierinvasieve tumoren. Daarnaast toont een spierinvasieve tumor verdikking van de blaaswand, perivesicale uitbreiding, mogelijk lymfeklier vergroting en metastasen op afstand (Barentsz 1997¹³, MacVicar 2000¹⁹⁶, Husband 1989¹³⁰). Identificatie van de primaire laesie kan moeilijk zijn in gebieden van de blaashals en blaasdak (Tsuda 2000³²⁷). CT kan geen onderscheid maken tussen ontsteking, postoperatieve of postradiatie oedeem en fibrose. Paik et al. (Paik 2000²³⁵) beschreven een stagering accuratesse van 55%. In een vergelijkende studie uitgevoerd door Kim et al. (Kim 1994¹⁴⁹) werden dezelfde resultaten verkregen. In beide studies worden de meeste patiënten overgestageerd. Het gebruik van multi-detector CT verbetert de stagering bij het urotheelcarcinoom. In een recente studie waarbij gebruik werd gemaakt van een multi-detector CT-scan werd een accuratesse van 97% gevonden (Kim 2004¹⁵¹). Er ontbreken studies met voldoende aantallen patiënten in de literatuur om de plaats van multi-detector CT te bepalen. Multidetector CT urografie is een veelbelovende techniek (sensitiviteit van 97% en een specificiteit van 93%), echter de waarde moet in een grotere multi-centre studie bepaald worden (Cowan 2007⁴⁹).

Lymfeklierstagering

Lymfekliermetastasen bij tumoren kleiner dan T2 zijn weinig frequent . Als de diepe spierlagen geïnfiltreerd

zijn of als er extravasculaire invasie is, is het voorkomen van lymfekliervergroting frequenter en stijgt naar 20-30%, respectievelijk 50-60% (Dhar 2008). Bij de CT-scan worden grootte en vormcriteria gebruikt voor het detecteren van lymfekliermetastasen. De accuratesse van CT voor stagering van lymfeklieren ligt tussen 70 en 98% met 20-40% fout-negatieven (Barentsz 1996¹¹ en 1997, Lantz 1984).

Afstandsmetastasen

Bij patiënten met een spierinvasief urotheelcarcinoom is een thorax opname effectiever en goedkoper dan een CT om afstandsmetastasen op te sporen (Barentsz 1997¹³).

Magnetische resonantie beeldvorming (MRI)

Diagnose

Het contrast tussen het heldere perivesicale vet en het intermediaire signaal van de blaaswand op T1 gewogen opnames is bij een MRI-scan opvallend vergeleken met een CT-scan. Vet suppressie techniek kan helpen de perivesicale uitbreiding te identificeren (Persad 1993²³⁹). Diepe spierinvasie toont een verstoring van de lage signaal intensiteit van de blaaswand. De tumor heeft doorgaans een hogere signaal intensiteit (Husband 1989¹³⁰; Klein 1992¹⁵³). Contrast-versterkende MRI verbetert de visualisatie van de tumor op de T1 gewogen opnamen. Na intraveneuze toediening van gadolinium laat urotheelcarcinoom een vroege en verhoogde aankleuring zien vergeleken met de normale blaas (Barentsz 1996¹²) hetgeen de diagnostische waarde voor bepaling van het lokale stadium significant verbetert (accuratesse neemt toe van 67 naar 84%). MRI is superieur aan CT in het aantonen van diepe spierinvasie van de blaaswand (Klein 1992¹⁵³). Hayashi et al (Hayashi 2000¹⁰⁶) beschreven het gebruik van preoperatieve endorectale contrastversterkende MRI bij 71 patiënten. In deze studie werd een sensitiviteit van 91% en specificiteit van 87% behaald.

Skeletscan of borstfoto

Er is geen literatuur gevonden over de plaats van een skeletscan bij het stageren van urotheelcarcinoom. Wel bestaat er consensus over dat botfoto's alleen gemaakt dienen te worden bij patiënten met lokale pijn of verhoogde uptake op de skeletscan (See 1992²⁷⁷).

Conclusies:

Intraveneus urogram (IVU)

IVU heeft een lage sensitiviteit voor het screenen van de hoge urinewegen bij de diagnose van urotheelcarcinoom van de blaas.

Niveau 3: C Goessl 1997⁹¹

Echografie van de blaas

Het gebruik van echografie van de blaas heeft geen toegevoegde waarde voor het stageren van urotheelcarcinoom.

Niveau 3: C Itzchak 1981¹³², Yaman 1996³⁵²

Computertomografie

Het weke delen contrast bij een CT-scan is te laag voor een goede differentiatie tussen niet-spierinvasieve en spierinvasieve tumoren.

Niveau 4

Het gebruik van een CT-scan heeft een beperkte waarde bij het stageren van urotheelcarcinoom.

Niveau 3: C Paik 2000²³⁵; Kim 1994¹⁴⁹; Kim 2004¹⁵¹

Een thorax foto is kosteneffectiever dan een CT-scan om te screenen op metastasen.

Niveau 3: C Barentsz 1997¹³

Magnetische resonantie beeldvorming (MRI)

Voor lokale stagering wordt met een MRI-scan een redelijk tot goede accuratesse bereikt. Gebruik van contrastmiddelopnames verhoogt de accuratesse.

Niveau 3: C Barentsz 1996¹²; Hayashi 2000¹⁰⁶

Skeletscan of borstfoto

De waarde van een skeletscan bij de stagering van urotheelcarcinoom van de blaas is niet bekend.

Niveau 4

Overwegingen:

Intraveneus urogram (IVU)

Aangezien het IVU geen indruk geeft over het perivesicale gebied, heeft IVU geen toegevoegde waarde bij de staging van urotheelcarcinoom. Intraveneus urogram is in veel ziekenhuizen vervangen door het computer tomografie urografie onderzoek.

Computertomografie

De CT-scan kan gebruikt worden voor het bioteren van een voor metastase verdachte lymfeklier. Lymfeklieren tot een diameter van 5 mm kunnen in handen van een ervaren radioloog nauwkeurig worden gebiopteerd. Een CT-scan van de lever of de hersenen wordt alleen zinvol geacht indien er een klinische verdenking op metastasen bestaat.

Skeletscan of borstfoto

Op dit moment is de skeletscan het onderzoek van voorkeur bij de vraagstelling botmetastasen bij patiënten met urotheelcarcinoom. Naast de skeletscintigrafie worden nieuwe beeldvormende technieken als whole-body MRI en positron emissie tomografie (PET-scan) bij de beoordeling van botmetastasen beschreven. Er ontbreken echter studies met voldoende aantallen patiënten in de literatuur om de plaats van deze technieken te bepalen. Een whole-body MRI en PET-scan zijn niet in ieder ziekenhuis uitvoerbaar. Daarbij speelt ook het kostenaspect een rol.

Urethro-Cytoscopie

Aanbevelingen:

Bij nieuwe patiënten die worden verdacht van urotheelcarcinoom moet een cystoscopie worden verricht. Het wordt aanbevolen om op een gestandaardiseerde wijze de cystoscopie uit te voeren en de bevindingen schematisch te documenteren, evt. middels digitale foto's.

In de nazorg van patiënten bekend met urotheelcarcinoom van de blaas is cystoscopie de gouden standaard voor detectie van recidief en/of progressie.

Literatuurbespreking:

Het diagnosticeren van een blaastumor is uiteindelijk afhankelijk van cystoscopie en histologisch onderzoek van het resectiemateriaal of bipten. Het is gebruikelijk dat er poliklinisch een (flexibele) UCS wordt verricht. Indien eerder beeldvormend onderzoek al een blaastumor liet zien of bij positieve urine cytologie, kan deze diagnostische UCS evt. achterwege worden gelaten aangezien er toch een TURT zal worden verricht. In de follow-up speelt UCS ook een essentiële rol in de detectie van recidief en/of progressie.

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat cystoscopie nog steeds de hoeksteen vormt voor de diagnostiek en follow-up van urotheelcarcinoom van de blaas.

Niveau 4

Overwegingen:

Het grote aantal recidieven na een eerste TURT zegt waarschijnlijk niet alleen iets over de kwaliteit van de TURT zelf, maar mogelijk ook over de eerste cystoscopie: een aantal van deze zgn. recidieven betreft wellicht tumoren welke tijdens de eerste cystoscopie, of tijdens de TURT zijn gemist.

Transurethrale resectie van blaastumoren (TURT)

Aanbevelingen:

Het wordt aanbevolen om op systematische wijze een TURT te verrichten. Hierbij moet worden gestreefd naar een complete resectie met m. detrusor in het preparaat. Adequate documentatie (gebruik van een blaasdiagram) met een uitspraak over radicaliteit danwel resttumor verdient aanbeveling.

Literatuurbespreking:

Tijdens cystoscopie op de operatiekamer wordt de blaas (nogmaals) nauwkeurig geïnspecteerd. Hierbij

moet de blaas niet meer dan tot ongeveer 1/3 van de blaascapaciteit gevuld worden. Beoordeling van het gehele urotheel moet plaatsvinden met specifieke aandacht voor discrete afwijkingen die bij CIS kunnen passen. Blaasdistensie moet worden vermeden.

Het reseceren dient eveneens te gebeuren bij een blaasvulling van 1/3 tot 1/2 van de blaascapaciteit; dan is er goed (over)zicht en is de kans op perforatie kleiner. Dit is m.n. van belang bij een dunne blaaswand en/of tumoren op de achterwand of blaasdak.

Kleine tumoren kunnen *in toto* worden geresecteerd, waarbij dan naast de complete tumor ook een deel onderliggende blaaswand moet worden meegenomen.

Grotere tumoren worden stapsgewijs geresecteerd, waarbij eerst het exofytische deel wordt verwijderd en vervolgens (apart voor PA) het onderliggend deel tot in de m. detrusor. Eventueel kan een koud biopt uit de bodem worden genomen t.b.v. adequate histologie, vrij van coagulatie artefacten. De aanwezigheid van m. detrusor is van belang voor de stadiëring: zonder spierweefsel in het preparaat kan de patholoog geen uitspraak doen over spierinvasie. In het geval van grotere tumoren wordt aanbevolen om van de randen apart materiaal in te sturen voor PA; dit met het oog op aanwezigheid van CIS. Voor een correcte diagnose moet het weefsel van de diverse resectiestappen apart worden aangeboden aan de patholoog.

Gestreefd moet worden naar resectie van alle zichtbare letsels. Na de resectie worden de randen en de bodem gecoaguleerd. Een complete en adequate TURT is essentieel voor de prognose van de patiënt (Brauers 2001³¹).

Conclusies:

Het is van belang voor zowel de stadiëring/gradering van de tumor als voor de prognose dat bij de TURT de gehele tumor met onderliggend weefsel wordt geresecteerd.

Niveau 3: C Brauers 2001³¹

Overwegingen:

Uitgebreid coaguleren moet worden vermeden om weefsel destructie te voorkomen. Necrose en coagulatie effecten beperken namelijk adequate stadiëring en gradering.

Voor (en eventueel na) de TURT dient een bimanueel toucher verricht te worden; m.n. bij verdenking op een spierinvasieve tumor. Bij de man wordt dan ook de prostaat beoordeeld.

Blaasbiopten

Aanbevelingen:

Het wordt niet aanbevolen om standaard random biopten te nemen.

Bij (onverkleerde) afwijkende urine cytologie (hooggradig/CIS) moet een vorm van aanvullende histologische diagnostiek worden verricht.

Bij hooggradige tumoren (high-risk patiënten) kunnen er naast de re-TURT ook biopten worden genomen, indien het vinden van CIS het beleid zou beïnvloeden.

Literatuurbespreking:

Blaastumoren komen vaak multifocaal voor. Carcinoma in situ, dysplasie, inflammatoire veranderingen enz. kunnen zich presenteren als fluweelachtige, rode plekjes maar ze kunnen ook niet zichtbaar zijn. Indien er afwijkend urotheel wordt gezien moeten hiervan gericht biopten worden genomen (koud of warm). Deze selectieve biopten moeten separaat worden opgestuurd voor pathologische beoordeling.

Laaggradige tumoren

Indien, behoudens de papillaire tumor, de rest van de blaasmucosa gaaf is en urine cytologie zonder afwijkingen, is de kans groot dat er sprake is van een laaggradige tumor. Het nemen van random biopten levert in dit geval geen aanvullende informatie op welke relevant is voor de behandeling en/of prognose. In de prospectieve studie van Fujimoto et al (Fujimoto 2003⁸⁵) werd er slechts tumor gevonden in 8 van de 100 biopten, waarvan 5 keer CIS. De 5 patiënten met CIS hadden allen multipele blaastumoren en positieve cytologie. Hun conclusie was dan ook dat biopten alleen geïndiceerd zijn bij multipele tumoren of bij positieve urine cytologie.

Ook in de retrospectieve analyse van twee EORTC-studies door Van der Meijden et al (Van der Meijden 1999³²⁸) bleek de kans op het vinden van CIS erg laag (3.5%) en werd de keuze voor eventuele

aanvullende intravesicale therapie niet beïnvloed door het resultaat van de biopten.

In de studie van May et al (May 2003²⁰⁹) werd het beleid in 7% van de 1033 patiënten veranderd door het resultaat van de biopten; patiënten met kleine, primaire, solitaire tumoren waren echter uitgesloten van deelname aan deze studie. Bovendien werd in deze studie de rol van urine cytologie buiten beschouwing gelaten.

Hooggradige tumoren

Bij hooggradige pTa tumoren moeten blaasbipten overwogen worden (eventueel tijdens de re-TURT), indien het vinden van CIS het verdere beleid zou bepalen. Hooggradige tumoren met CIS betreft een hoog-risico groep die in aanmerking komt voor BCG-spoelingen, maar waarbij ook gekozen zou kunnen worden voor een radicale cystectomie. Bij alleen een papillaire hooggradige tumor zal minder snel een cystectomie worden overwogen.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat het nemen van random bipten bij laaggradige tumoren zonder afwijkende urine cytologie niet zinvol is.

Niveau 2: C Fujimoto 2003⁸⁵, Van der Meijden 1999³²⁸

Overwegingen:

Als de tumor zich in het trigonum of de blaashals bevindt, of wanneer er verdenking is op CIS moeten er ook bipten worden genomen uit de urethra prostatica.

Een alternatief voor random bipten ter detectie van CIS is de fluorescentie cystoscopie, waarmee de onder wit licht onzichtbare laesies, zichtbaar kunnen worden, zodat er gerichte bipten kunnen worden genomen.

Fluorescentie cystoscopie

Aanbevelingen:

Bij patiënten met verdenking op (recidief) CIS kan fluorescentie cystoscopie van aanvullende waarde zijn.

Literatuurbespreking:

Standaard wordt UCS en TURT verricht met wit licht. Hiermee kunnen echter laesies worden gemist, m.n. vlakke tumoren zoals CIS. Hierdoor kan een resectie onvolledig zijn. Fluorescentie cystoscopie maakt gebruik van (hexa)-5-aminolevulaanzuur (HAL of 5-ALA), een op porfyryne gebaseerde fotosensitieve stof en zgn. blauw licht. Deze fotoactieve stoffen bereiken een hogere concentratie in snel delend weefsel zoals neoplastisch weefsel vergeleken met normaal weefsel. Hierdoor worden letsels die anders niet of moeilijk zichtbaar zijn, zoals CIS of beginnende en kleine papillaire tumoren, beter zichtbaar en kunnen ze vervolgens worden gebiopteerd of volledig worden verwijderd.

Eerdere studies gebruikten 5-ALA terwijl recentere studies m.n. gebruik maken van HAL (Hexvix®). Het voordeel van HAL is dat er een betere en snellere opname is bij een lagere concentratie en een beter contrast. Hierdoor kan worden volstaan met een instillatietijd van 1 uur i.p.v. meerdere uren zoals bij 5-ALA. Een recent literatuur overzicht van Witjes en Douglas (Witjes 2007³⁴⁸) laat zien dat de sensitiviteit van fluorescentie cystoscopie voor de detectie van blaastumoren significant hoger is vergeleken met wit licht cystoscopie (ALA 87 - 97% vs WIT 73 - 84%; HAL 76 - 97% vs WIT 46 - 86%). M.n. CIS wordt vaker gedetecteerd.

Dat een betere detectie ook klinisch relevant is, vertaalt zich in de recidief-vrije overleving die significant hoger is bij het gebruik van 5-ALA fluorescentie cystoscopie. In de studie van Denzinger (Denzinger 2007⁶¹) was de recidief-vrije overleving na 8 jaar nacontrole 71% in de groep waarbij TURT werd verricht met behulp van 5-ALA vs 45% in de wit licht groep. Andere studies met kortere nacontrole laten vergelijkbare resultaten zien (Witjes 2007³⁴⁸). Er zijn momenteel studies gaande om te onderzoeken of dit laatste ook geldt voor HAL fluorescentie cystoscopie. Recent publiceerde Denzinger (Denzinger 2008⁶¹) de resultaten m.b.t. progressie van T1 hooggradig urotheelcarcinoom naar spierinvasieve tumoren. In deze kleinere groep was er geen verschil in kans op progressie met het gebruik van wit licht versus fluorescentie cystoscopie: 3/25 vs 4/21 patiënten, respectievelijk. De recidief-vrije overleving was wel significant beter in het voordeel van fluorescentie cystoscopie: 80% vs 52%.

Conclusies:

Fluorescentie cystoscopie heeft een significant hogere sensitiviteit voor de detectie van tumoren (m.n. CIS) vergeleken met standaard wit licht cystoscopie.

Niveau 2: B Witjes 2007³⁴⁸

Het is aannemelijk dat verbeterde tumor detectie met fluorescentie cystoscopie leidt tot een betere recidief-vrije overleving.

Niveau 2: B Witjes 2007³⁴⁸, Denzinger 2007⁶¹

Er zijn aanwijzingen dat fluorescentie TURT niet leidt tot een lagere kans op progressie van T1 hooggradige tumoren naar spierinvasieve tumoren.

Niveau 3: C Denzinger 2008⁶²

Overwegingen:

Door gebruik te maken van fluorescentie cystoscopie tijdens de TURT kan er wellicht een echte radicale resectie worden verkregen, door resectie van afwijkende (rand)gebieden die met wit licht zouden zijn gemist. Uit de eerder besproken studie [Denzinger 2007⁶¹] bleek inderdaad een significant verschil m.b.t. resttumor na de eerste TURT. Alle patiënten ondergingen een (wit licht) re-TURT na 6 weken. In de wit licht groep was er bij 25.2% sprake van resttumor terwijl in de fluorescentie groep dat bij slechts 4.5% het geval was. Alle patiënten hadden postoperatief na de eerste TURT een blaasspoeling vlg. protocol (EAU-richtlijn) gekregen.

Het aantal vals positieve bipten is bij gebruik van blauw licht hoger, met name na voorgaande operaties of blaasspoelingen. Dit is ongeveer 5 tot 10% ten opzichte van wit licht (Schmidbauer 2004²⁶⁹; Jocham 2005).

Pathologie

Literatuurbespreking:

Onderstaande richtlijnen zijn gebaseerd op de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), de European Association of Urology (Guidelines on bladder cancer 2006) en de European Society of Urology (Lopez-Beltran 2004¹⁸⁹).

Tumorclassificatie

Aanbevelingen:

De WHO/ISUP 2004 classificatie wordt aanbevolen voor vlakke urotheliale lesies, voor het "inverted papilloom" en voor het urotheel papilloom.

Voor papillaire urotheelcarcinomen wordt aanbevolen om tenminste onderscheid te maken tussen laaggradig urotheelcarcinoom (LGUC) en hooggradig urotheelcarcinoom (HGUC) volgens WHO/ISUP 2004. Gebruik van de term "papillary urothelial neoplasia of low malignant potential" wordt in verband met hoge interobserver variabiliteit niet speciaal aanbevolen.

Gezien het feit dat de WHO 1973 classificatie gebruikt is voor de meeste klinische studies en het ontbreken van een mondiale consensus en van een duidelijk voordeel van de WHO/ISUP 2004 boven de WHO 1973, kan vooralsnog niet worden aanbevolen om de laatste zonder meer door de eerste te vervangen. Gelijktijdig gebruik wordt daarom aanbevolen.

Gebruik van de terminologie oppervlakkig urotheelcarcinoom (pTa/1) versus invasief urotheelcarcinoom (pT2 of hoger) wordt afgeraden.

Literatuurbespreking:

De gradering van het urotheelcarcinoom heeft een lange en nog voortdurende historie van gebrek aan consensus (Figuur 1). De eerste WHO classificatie uit 1973 onderscheidt 3 graden, gedefinieerd als de minste (graad I), intermediaire (graad II) en meeste (graad III) mate van cellulaire anaplasie (Mostofi 1973²¹⁹). Gebrek aan gedetailleerde histologische criteria met duidelijke afgrenzing van de drie graden geeft een lage inter-observer overeenkomst met incidenties voor bijvoorbeeld graad II die variëren van 13 - 96% (Bostwick 1997²⁸). Na een aantal bijeenkomsten heeft de International Society of Urological Pathologists (ISUP) in 1998 een advies voor een nieuwe classificatie uitgebracht aan de WHO, die

uiteindelijk in 2004 werd gepubliceerd in "WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics" (WHO 2004). De oorspronkelijke consensustekst (Epstein 1998⁶⁹) geeft met uitzondering van het "inverted papilloom" geen validatie van de prognostische waarde van de voorgestelde classificatie. De beoogde voordelen van deze classificatie zijn:

1. brede acceptatie van uniforme terminologie;
2. gedetailleerde definities t.b.v. betere interobserver overeenkomst;
3. consensus met cytologische classificatie;
4. identificatie van een patiëntengroep met verwaarloosbaar risico op progressie zodat het label carcinoom / kanker kon worden afgeschaft;
5. identificatie van een grotere patiëntengroep met hoog risico op progressie.

Deze WHO/ISUP 2004 classificatie geeft een goede beschrijving van vlakke urotheliale laesies, zoals reactieve atypie, dysplasie en carcinoma in situ, waarover weinig discussie is. Cheng et al (Cheng 2000³⁹) vonden progressie bij 15% in geval van dysplasie en 0% bij reactieve atypie of "atypia of unknown significance". Ook over de afgrenzing van het papilloom is weinig discussie. Deze is gelijk t.o.v. de WHO classificatie 1973 en andere classificaties. De vervanging van de naam transitieel carcinoom door urotheelcarcinoom (UC) wordt ook unaniem gedragen, evenals de ontrading van de terminologie "superficial UC" (pTa/pT1) versus "invasieve UC" (\geq pT2). De introductie van een nieuwe groep bij de niet-invasieve blaastumoren (pTa), het "papillary urothelial neoplasm of low malignant potential" (PUNLMP), stuit echter op veel weerstand (o.a. McLennan 2007¹⁹⁵, Bostwick 2002²⁹), zodat een brede acceptatie van de nieuwe classificatie nog niet bereikt is.

Bij vergelijkend onderzoek tussen WHO/ISUP 2004 en WHO 1973 wordt een geringe of geen significante verbetering van de interobserver overeenkomst gevonden (Yorukoglu 2003³⁵⁴, Gonul 2007⁹⁴, Murphy 2002²²⁰), waarbij de overall kappa waarden variëren van 0,41 tot 0,67 voor WHO 1973 en 0,56 tot 0,59 voor WHO/ISUP 2004. Bij alle onderzoeksgroepen werd een lage overeenkomst gevonden voor PUNLMP van 48 tot 50%, die zelfs negatief beïnvloed werd door voorafgaande training (Murphy 2002²²⁰). Indien de PUNLMP groep werd geëxcludeerd en dus alleen onderscheid tussen "low grade urothelial carcinoma" (LGUC) en "high grade urothelial carcinoma" (HGUC) werd gemaakt, steeg de kappa naar 84-90%. Alleen Mamoon et al (Mamoon 2006²⁰⁴) vonden een significant verschil in kappa waarden tussen WHO 1973 en WHO/ISUP 2004 van 0,68 en 0,91, respectievelijk ($p < 0,01$), maar ook zij vonden een lagere waarde bij de PUNLMP.

Onderzoek naar de accuratesse van cytologie met de WHO/ISUP classificatie gaf geen significant verschil tussen PUNLMP en LGUC (Whisnant 2003³⁴⁴) zodat cytologie geen onderscheid kon maken tussen deze twee diagnoses, terwijl in vergelijkend onderzoek Curry et al (Curry 2002⁵³) de cytologische accuratesse zagen afnemen in de WHO/ISUP HGUC ten opzichte van de WHO 1973 G3 zonder een verbetering in de WHO/ISUP PUNLMP en LGUC groep.

Tumorrecidief na PUNLMP wordt gevonden in 29 tot 60%. Holmang et al (Holmang 2001¹¹⁹) vonden een significant verschil in recidieven tussen PUNLMP en LGUC van 35% respectievelijk 71% versus 73% bij HGUC. Samaratunga et al (Samaratunga 2002²⁶⁴) vonden geen significant verschil in recidieven voor het WHO/ISUP 2004 systeem, maar wel voor WHO 1973. Tumorprogressie na PUNLMP varieerde van 0% (Holmang 2001¹¹⁹), 4% (Cheng 1999⁴⁰) tot 8% (Fujii 2003⁸⁴, Samaratunga 2002²⁶⁴). In vergelijkend onderzoek tussen het WHO/ISUP 2004 en WHO 1973 graderingssysteem werd geen (Oosterhuis 2002²³²) of een gering (Samaratunga 2002²⁶⁴, Holmang 2001¹¹⁹) significant verschil gevonden in het risico op progressie tussen PUNLMP en LGUC. Holmang et al (Holmang 2001) vonden progressie in 0% van PUNLMP, in 4% van LGUC en in 23% van HGUC, en in 20% van G2 en 45% van G3. Samaratunga et al (Samaratunga 2002²⁶⁴) vonden een gering significant verschil van 8 respectievelijk 13% progressie voor PUNLMP en LGUC, versus 51% voor HGUC en 11% voor G1, 24% voor G2 en 60% voor G3. Voor hoog-risico nacontrole is de HGUC groep wel een veel grotere groep (21,6%), dan de G3 groep (4,5%). Ook de totale overlevingstijd toont een geleidelijke afname bij een toenemende maligniteitsgraad, die voor het WHO/ISUP 2004 graderingssysteem niet duidelijk beter is dan voor het WHO 1973 systeem (hazard ratios 1 (PUNLMP), 1,9 (LGUC) en 3,0 (HGUC) versus 1 (G1), 1,8 (G2) en 2,4 (G3), respectievelijk), maar ook hierbij is de hoog-risicogroep groter in het WHO/ISUP 2004 systeem dan in het WHO 1973 systeem (15,7 % versus 10,9%).

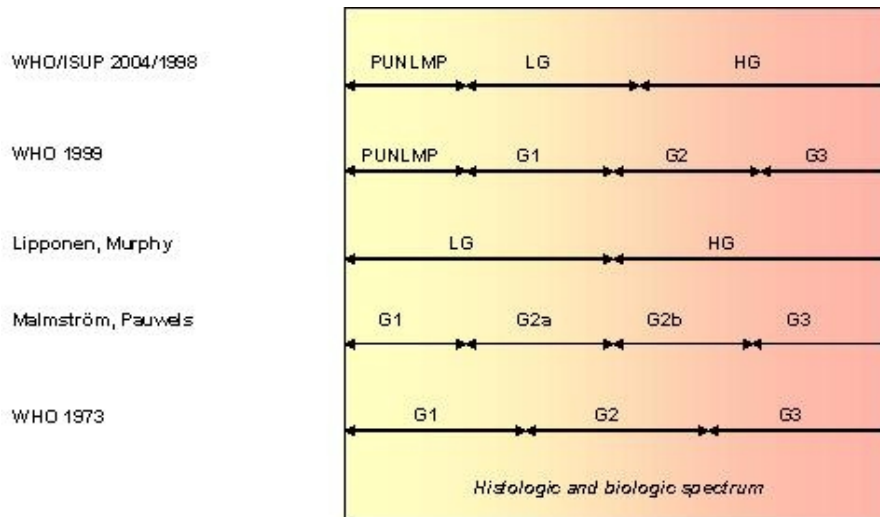
Het onderscheid PUNLMP en LGUC wordt niet gedragen door verschillen in genetische afwijkingen (Cheng 2000³⁷, Van Rhijn 2002²⁵⁶). Oudere onderzoeken naar moleculaire afwijkingen zijn gebaseerd op de WHO 1973 classificatie. Tot nu toe is er ook geen verschil in klinische nacontrole en behandeling tussen de twee groepen PUNLMP en LGUC (McLennan 2007¹⁹⁵).

Tumorgraad wordt als een belangrijke prognostische factor gezien, maar stadium en graad zijn bij het urotheelcarcinoom sterk gerelateerd. Studies die multivariate analyses gebruiken of waarbij selectief naar

niet-invasieve (pTa) tumoren of spierinvasieve (pT2) tumoren is gekeken kunnen gradering niet altijd als onafhankelijke prognostische factor bevestigen (Oosterhuis 2002²³², Bostwick 2002²⁹, Jimenez 2000¹⁴⁰, Holmang 2005¹²²)

Figuur 1 Vergelijking van de verschillende graderingsystemen.

WHO = World Health Organization. ISUP = International Society of Urological Pathologists. PUNLMP = papillary urothelial neoplasm of low malignant potential. G = grade. LG = urothelial carcinoma of low grade malignancy. HG = urothelial carcinoma of high grade malignancy.



Conclusies:

Er is geen mondiale consensus over de graderingsclassificatie van het urotheel-carcinoom.

Niveau 4

Ten opzichte van de WHO 1973 geeft de WHO/ISUP 2004 classificatie geen consistente verbetering van de inter-observer overeenkomst; met name bij de WHO/ISUP 2004 groep van "papillary urothelial neoplasia of low malignant potential" (PUNLMP) is deze laag (50%). Bij onderscheid tussen laaggradig (LGUC) en hooggradig (HGUC) urotheelcarcinoom is de inter-observer overeenkomst wel hoog (84-90%).

Niveau 2: B Yorukoglu 2003³⁵⁴, Gonul 2007⁹⁴, Murphy 2002²²⁰

Cytologie kan geen onderscheid maken tussen de WHO/ISUP 2004 groepen PUNLMP en LGUC en bovendien neemt de accuratesse af voor de HGUC ten opzichte van die van de WHO 1973.

Niveau 2: A2 Curry 2002⁵³ B: Whisnant 2003³⁴⁴

Tumorrecidief en progressie worden ook gevonden in de groep PUNLMP, waarbij het verschil met de LGUC relatief klein is.

Niveau 2: A2 Cheng 1999³⁸, Holmäng 2001¹¹⁹, Fujii 2003⁸⁴, Samaratunga 2002²⁶⁴, Oosterhuis 2002²³¹

Tumorprogressie is het hoogst en overlevingstijd het laagst voor de WHO/ISUP HG en WHO1973 G3 groep, maar omdat de WHO/ISUP 2004 alleen nog low en high grade onderscheidt, is deze HG groep relatief groter en de prognose per definitie beter dan in de 1973 graad 3 groep.

Niveau 2: A2 Samaritunga 2002²⁶⁴, Holmang 2001¹¹⁹, Schned 2007²⁷⁰

Overwegingen:

De werkgroep streeft naar een uniform graderingssysteem voor het urotheelcarcinoom.

Vertaling van het ene graderingssysteem naar het andere is lastig door gebrekkige definiëring van de WHO 1973 classificatie en verschillen in criteria tussen andere graderingsystemen. Pogingen tot vertaling worden verschillend gedaan door de ISUP experts zelf (Yorukoglu 2003³⁵⁴). Hierdoor kunnen studies die verschillende graderingsystemen gebruiken niet zondermeer vergeleken worden zonder reclassificatie van alle tumoren. De meeste klinische en ook moleculaire studies zijn gebaseerd op de WHO 1973 classificatie. De beste vertaling tussen verschillende graderingsystemen en definiëring van criteria wordt gegeven in de WHO 1999 classificatie. De poging om het woord carcinoom uit de niet-invasieve tumorgroep weg te halen is op zich prima en in lijn met classificatiesystemen van andere organen, maar wordt bij de WHO/ISUP 2004 inconsequent toegepast. Logischer zou het zijn om te spreken van "papillary urothelial neoplasia" (PUN) van lage, intermediaire en hoge maligne potentie (PUN-I, PUN-II en PUN-III) en urotheelcarcinoom te reserveren voor invasieve tumoren (pT1 of hoger).

Op Europees niveau (European Association of Urology) wordt gebruik van WHO/ISUP 2004 en WHO 1973 naast elkaar geadviseerd. Uit een recent verrichte enquête door de European Network of Urological Pathologists (ENUP) blijken verschillende graderingsystemen te worden gebruikt: 43,4% WHO 1973, 50,9% WHO/ISUP 2004, 31,4% WHO 1999 en overige graderingsystemen 4,6%. Meestal wordt naast de WHO/ISUP 2004 classificatie nog een andere classificatie gebruikt. Slechts 21,6% gebruikt alleen de WHO/ISUP 2004 classificatie (publicatie in voorbereiding). In Nederland worden op dit moment alle graderingsystemen gebruikt. Uit een recente inventarisatie blijkt dat bij 12 van 18 PA laboratoria (67% respons), met een subspecialisatie urologische pathologie, de frequentie als volgt is: 17% Murphy (LGUC-HGUC), 33% WHO 1973, 17% WHO 1999, 17% WHO/ISUP 2004 en WHO 1973, en 17% WHO/ISUP 2004. De diagnose PUNLMP werd door degenen die deze systemen gebruiken zelden gesteld.

Stadiëring

Literatuurbespreking:

Het pathologisch stadium is één van de belangrijkste prognostische factoren bij het urotheelcarcinoom van de blaas. De TNM (Tumour Node Metastases) 2002 classificatie, goedgekeurd door de UICC (Union International Contre le Cancer) is algemeen geaccepteerd.

Controversiële definitie van niet-spierinvasieve en spierinvasieve tumoren

Een papillaire tumor die beperkt is tot de mucosa wordt geclassificeerd als stadium Ta volgens het TNM systeem. Tumoren die de submucosa hebben geïnvadeerd worden geclassificeerd als stadium T1. Omdat Ta en T1 tumoren nog kunnen worden verwijderd door transurethrale resectie (TUR), worden zij vanuit klinisch/therapeutisch perspectief samengevat onder de term niet-spierinvasieve tumoren tegenover spierinvasieve tumoren (groter of gelijk aan T2). Onder niet-spierinvasieve tumoren valt ook het carcinoma in situ (CIS). Vanuit zowel moleculair als klinisch onderzoek is duidelijk dat zowel CIS als pT1 tumoren hooggradige maligne tumoren zijn. Daarom is de term oppervlakkige blaastumoren een suboptimale beschrijving. Tegenwoordig wordt daarom de term niet-spierinvasief urotheelcarcinoom gebruikt.

pTa/1 Tumoren

Er is een substantiële interobserver variabiliteit in de diagnose pTa versus pT1 met significante consequenties voor de prognose van de patiënten [Tosoni 2000³²⁶, Lopez-Beltran 2003¹⁹², Bol 2003²⁵]. Na revisie door ervaren urogenitale pathologen vindt herstadiëring naar pTa plaats in ongeveer 35-56% van de oorspronkelijk als pT1 gestadiëerde tumoren, en herstadiëring naar pT2 in 3-13%.

In de groep van pT1 tumoren is de prognose ook variabel, afhankelijk van de uitbreiding van de invasieve groei [Epstein 1998⁶⁹, Hölmang 1997¹²¹]. Er zijn aanwijzingen dat pT1 substadiëring met de muscularis mucosae als grenslijn correleert met recidieven en/of progressie [Orsola 2005²³³, Sözen 2002²⁹⁷, Younes 1990]. In een studie van Orsola (Orsola 2005²³³) was substadiëring mogelijk in 87% van de gevallen en vond progressie plaats in 34% bij pT1b/c en bij 8% van pT1a tumoren. Identificatie van de muscularis mucosae is echter niet altijd mogelijk (in 40-50%) en hanteren van het niveau van de grote vaten als alternatief bleek niet consequent bruikbaar [Paner 2007²³⁷, Platz 1996²⁴¹]. Opmeting van de diepte van de

invasie in mm met behulp van een oculair micrometer gaf een correlatie met progressie [Cheng 1999a³⁸]. Een 5-jaar progressievrije overleving werd gevonden bij 93% van de patiënten met diepte-invasie minder dan 1,5 mm versus 67% bij een diepte-invasie groter dan 1,5 mm [Cheng 1999A³⁸]. Echter, ook hierbij geldt dat diepte-invasie vaak moeilijk betrouwbaar te meten is tengevolge van tangentiële aansnijding van het TURT materiaal.

pT2 tumoren

Het klinisch nut van substadiëring van pT2 tumoren in pT2a en pT2b is controversiëel. Niet alle studies geven een verschil in prognostische significantie [Girgin 2007⁸⁹, Yu 2006³⁵⁵, Cheng 1999b⁴⁰]. In een multivariate analyse vonden Cheng et al [Cheng 1999B⁴⁰] dat de tumorgrootte meer dan de invasiediepte in de m. detrusor gerelateerd was aan metastase-vrije en kanker-specifieke overleving.

pT3 tumoren

Ook substadiëring van pT3 tumoren staat ter discussie. Quek et al (Quek 2004²⁵²) vonden bij 236 patiënten met een pT3 tumor geen verschil in overleving tussen pT3a en pT3b. Alleen lymfeklierstatus en positieve of negatieve resectievlakken waren geassocieerd met prognose.

pT4 tumoren

Er dient onderscheid gemaakt te worden tussen tumoren die vanuit de blaashals dwars door de m. detrusor in de prostaat groeien (pT4), en tumoren die vanuit de urethra invasief in de prostaat groeien (pT1, submucosale stroma, pT2 prostaatstroma, pT3 buiten prostaatcapsel). De 5-jaars overleving is in de eerste groep significant slechter (7-21%) dan in de tweede groep (46-55%) [Esrig 1996⁷¹, Pagano 1996²³⁴].

Inzenden van materiaal

Literatuurbespreking:

Alle relevante klinische informatie wordt verstrekt aan de patholoog met betrekking tot medische voorgeschiedenis, voorafgaande behandelingen en cystoscopisch aspect bij TURT.

TURT en random bipten

In TURT materiaal worden oppervlakkige (exofytisch groeiende tumor) en diepe (submucosa en musculus detrusor) delen van de tumor separaat in fixatief ingestuurd. Indien meerdere tumoren aanwezig zijn, wordt dit aantal vermeld en bij voorkeur apart ingestuurd.

Random bipten worden ook ieder in een aparte container ingezonden, met vermelding van lokatie en wel of geen (voor CIS) verdacht aspect van de mucosa.

Radicale cystectomie

Bij radicale cystectomie wordt vermeld of er eventueel nog andere organen meegenomen zijn, zoals prostaat of uterus en vagina. Indien resectievlakken van de ureteren niet apart worden afgenomen en ingestuurd (voor bijvoorbeeld vriescoupe-onderzoek), en er wel een uitspraak over dit resectievlak wordt gewenst, dan worden de ureteren in het cystectomiepreparaat duidelijk gemarkeerd.

Het aanleveren van het resectiepreparaat gebeurt bij voorkeur vers of eventueel in formaline, nadat de urineblaas aan de ventrale zijde is geopend.

Lymfeklierdissecties worden tenminste links en rechts in aparte containers aangeleverd.

Verwerking van materiaal

Literatuurbespreking:

TURT

Al het ingezonden materiaal wordt ingebed.

Separaat ingestuurd TURTmateriaal en random bipten krijgen een afzonderlijke diagnose met betrekking tot gradering, stadiëring, aanwezigheid van CIS of denudering suggestief voor CIS, etc. De aan- of afwezigheid van de m. detrusor wordt vermeld in het verslag.

Radicale cystectomie

Verwerking van het materiaal vindt plaats volgens de richtlijnen van de NVVP en/of de European Working Group Uropathology (Lopez-Beltran 2004¹⁹⁰). Oriëntatie van het preparaat vindt plaats met lokalisatie

ureteren en eventueel additioneel meegenomen organen (prostaat, vaginamanchet, uterus). Daarna wordt het preparaat geopend aan de ventrale zijde, en na eventuele afname van vers tumorweefsel vindt formaline fixatie plaats.

Resectievlakken die afgenomen moeten worden zijn ureteren, indien niet voor vriescoupe of afzonderlijk al ingestuurd, urethra en perifere bedreigde resectievlakken, nadat deze geïinkt zijn.

Indien voorafgaand een TURT heeft plaats gevonden of chemotherapie is gegeven kan het lastig zijn (resterende) neoplastische laesies te identificeren. Daarom wordt aangeraden om het gehele geulcereerde of getraheerde gebied in te sluiten. Aanwezige tumoren worden gesampled ter plaatse van diepste invasie en op de overgang naar normaal urotheel. Daarnaast worden enkele samples afgenomen van andere plaatsen (ureter ostia, laterale wanden, trigonum en fundus) in verband met diagnosticeren van eventueel gelijktijdig voorkomen van CIS.

Prostaat en uterus worden volgens de daarvoor geldende protocollen ingesloten. Voor de prostaat kan worden volstaan met insluiten van tenminste de caudale lamel met apex en urethra resectievlak (zonder parasagittale lamellering) en twee lamellen. Afhankelijk van de uitbreiding van het urotheelcarcinoom kan meer ingesloten worden en bij prostaatkanker dient het resterende kwadrant alsnog verder te worden ingesloten.

Perivesicale en regionale lymfeklieren worden geteld en de maximale diameter wordt gemeten (≤ 2 cm, 2 - 5 cm en > 5 cm). Belangrijk voor de stadiëring is het aantal positieve lymfeklieren en de maximale diameter van de metastasen (≤ 2 cm, 2-5 cm en > 5 cm). Van elke macroscopisch positieve lymfeklier wordt een doorsnede genomen en de overige lymfeklieren worden totaal ingesloten.

Rapportage

Aanbevelingen:

- Tumortype en subtype volgens WHO 2004
- Gradering WHO/ISUP 2004 én WHO 1973
- Tumorgrootte en multifocaliteit (indien mogelijk)
- Aanwezigheid van CIS
- Stadium volgens TNM 2002 (of recentere versie)
- Lymfklierdichtheid: ratio aantal positieve lymfklieren op het totaal aantal lymfklieren
- Extranodale groei
- Status resectieranden en peritoneaal oppervlak

Optioneel:

- pT1 substadiëring
- Vaatinvasie
- Patroon van invasieve groei

Literatuurbespreking:

Het pathologie rapport bevat de volgende gegevens:

1. *Tumortype, subtype en gradering volgens WHO 2004 Histological Classification of Tumours*
Meer dan 95% van de blaastumoren zijn van urotheliale origine (Eble 2004⁶⁷). Invasieve urotheelcarcinomen zijn vrijwel alle van hoge maligniteitsgraad (WHO/ISUP 2004; GII en GIII WHO 1973). Een aantal histomorfologische subtypes hebben evenwel additionele prognostische waarde, zoals urotheelcarcinoom met squameuze of glandulaire of trofoblastaire differentiatie, micropapillaire subtype en sarcomatoïde subtype. Rapportage van tumortype en subtype volgens de WHO histologische classificatie (Eble 2004⁶⁷) wordt daarom aanbevolen.
2. *Tumorgrootte en multifocaliteit*
Tumoren groter dan 5 cm en multifocaliteit hebben een grotere kans op recidief en progressie (Eble 2004⁶⁷).
3. *Stadium volgens TNM 2002 (of recentere versie).*
In de pT1 categorie is uitgebreidheid van de invasieve groei (zie hoofdstuk stadiëring) een mogelijke prognostische factor. Rapportage van het pT1 substadium is optioneel. Indien er ingroei

is in de prostaat is het van belang om aan te geven of dit vanuit de urethra (pT1/2) is of vanuit de blaas, door de m. detrusor (pT4). In de N categorie is het aantal verwijderde lymfeklieren gerelateerd aan de betrouwbaarheid van de pN status en aan de ziektevrije overleving en wordt daarom ook aangegeven in het PA rapport. Het berekenen van de lymfeklierdichtheid, de ratio tussen het aantal positieve lymfeklieren en het totale aantal lymfeklieren, alsmede het voorkomen van extranodale groei (Fleischmann A 2005a en b) lijken van aanvullende prognostische waarde en worden daarom aanbevolen. De diameter van de positieve lymfeklier metastase (≤ 2 cm, 2 - 5cm en > 5 cm) bepaalt mede de pN status (zie bijlage TNM classificatie).

4. *Resectieranden en peritoneaal oppervlak*
Resectieranden: ureteren, urethra, perivesicaal.
5. *CIS*
Gelijktijdige aanwezigheid van CIS geeft een grotere kans op recidief en progressie (Lopez-Beltran 2002¹⁹⁰).
6. *Overige prognostische factoren*
Vaatinvasie (Leissner 2003¹⁷⁷) en het patroon van invasieve groei, breed nodulair of trabeculair invasief versus sprieterig invasief (Jimenez 2000¹⁴⁰), zijn mogelijke prognostische factoren. Rapportage van deze factoren is optioneel.

Re-TURT

Aanbevelingen:

Een re-TURT moet worden verricht indien de primaire resectie niet radicaal is geweest, bijv. bij grote en/of multipole tumoren of als er geen m. detrusor in het preparaat aanwezig is. Een re-TURT moet worden overwogen indien initiële PA een hooggradige Ta/T1 tumor laat zien.

Literatuurbespreking:

Alhoewel de resectie van een blaastumor een eenvoudige procedure lijkt, komt tumor recidief danwel resttumor vaak voor (Miladi 2003²¹²). In een prospectieve studie naar de waarde van een re-TURT bij T1 blaastumoren had 52% van de patiënten resttumor, waarvan 86% t.p.v. de primaire resectieplaats (Schwaibold 2006²⁷⁴). In deze studie hadden de patiënten echter geen éénmalig postoperatieve blaasspoeling gekregen. Bij 21% was er tevens sprake van onderstadiëring bij de initiële TUR. Ook andere studies tonen een significante kans op onderstadiëring van (hooggradige) Ta/T1 tumoren (Miladi 2003²¹², Jakse 2004¹³⁵). Een recente review (Sedelaar 2007²⁷⁶) van de literatuur bevestigt het belang van een re-TURT voor adequate stadiëring, m.n. bij hooggradige T1 tumoren. Adequate stadiëring is van wezenlijk belang voor het verdere beleid (blaassparend of niet). Een re-TURT heeft ook een gunstig effect op de recidiefkans en prognose (Brauers 2001³¹).

Conclusies:

Het is aannemelijk dat er na de initiële TURT nog resttumor aanwezig is bij een significant aantal van de patiënten.

Niveau 2: B Miladi 2003²¹², Schwaibold 2006²⁷⁴

Het is aannemelijk dat er bij een deel van de patiënten sprake is van onderstadiëring o.b.v. de eerste TURT.

Niveau 2: B Jakse 2004¹³⁵, Sedelaar 2007²⁷⁶

Er zijn aanwijzingen dat een re-TURT een gunstig effect heeft op de prognose.

Niveau 3: C Brauers 2001³¹

Overwegingen:

Er is geen consensus over de timing van de re-TURT, maar meestal gebeurt het tussen de 4-6 weken na de initiële TURT.

Verpleegkundige en ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie

Aanbevelingen:

Naast de behandelende uroloog kan een specialistische verpleegkundige en/of verpleegkundig specialist een belangrijke rol spelen bij de voorlichting en begeleiding van mensen met urotheelcarcinoom.

In de diagnostische fase dient er oog te zijn voor aanwezige comorbiditeit en psychosociale problemen.

Het verdient aanbeveling in de status te vermelden wie de voorlichting heeft gegeven, welke behandelingsmogelijkheden zijn voorgesteld, en wat de te verwachten bijwerkingen zijn.

Literatuurbespreking:

In de diagnostische fase is het van belang dat de patiënten zich sociaal en emotioneel ondersteund voelen en daardoor zich in staat voelen dit traject goed te ondergaan. Dit vereist goede uitleg over het te volgen traject (welke vervolgonderzoeken en waarom) aan de patiënt en hun naasten. Comorbiditeit en psychosociale problemen kunnen belemmerende factoren zijn bij de diagnostiek van blaaskanker. Hierbij kan wat betreft comorbiditeit gedacht worden aan lichamelijke beperkingen waardoor specifieke zorg noodzakelijk is. De acceptatie problematiek is een belemmering van psychische oorsprong. Door Link en Lerner¹⁸⁵ (Link 2001) werden in een review deze en andere aspecten beschreven, leidend tot een routekaart voor de selectie van patiënten voor een bepaalde behandeling en de daarbij benodigde counseling.

Het inventariseren van de gevolgen van comorbiditeit en de psychosociale problemen is een taak voor urologie gespecialiseerde verpleegkundigen en of verpleegkundig specialisten, uit te voeren in nauwe afstemming met de behandelend uroloog (Ansell, 2001⁷; Soloway 1978²⁹⁵, Koch 1995¹⁵⁶, 1996¹⁵⁵).

Voorlichting en communicatie

Patiënten dienen goed geïnformeerd te worden over de aangeboden behandeling, inclusief de eventuele alternatieven voor de behandeling. Door de patiënten goede voorlichting te geven, kunnen angst en onzekerheid worden weggenomen en wordt zelfredzaamheid bevorderd (Damoiseaux 1988⁵⁶; Visser 1987³³⁸). Voorlichting biedt de patiënt hulp om de aandoening een plaats te geven in het leven. Hierdoor wordt de motivatie voor bepaalde behandelopties versterkt en daarmee de acceptatie van de gekozen behandeling vergroot (Liedekerken 1990¹⁸²). Er zijn nauwelijks specifieke studies bekend over de voorlichting en begeleiding van patiënten met (verdenking op) urotheelcarcinoom patiënten in de diagnostische fase. Verondersteld kan worden dat de informatiebehoefte van mensen met urotheelcarcinoom niet verschilt van de informatiebehoefte van andere groepen kankerpatiënten. Wel zijn er resultaten van voorlichtingsstudies onder andere groepen urologische patiënten (Krol 2000¹⁶¹, De Haes 2001⁹⁶, Fischer 2006⁷⁵).

In overeenstemming met de Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (W.G.B.O.) is het geven van specifieke informatie aan de patiënten over hun situatie en behandeling een taak van de behandelaar. Oncologen blijken volgens de patiënten deze informatie aan patiënten te geven, zij het dat veel patiënten signaleren dat oncologen in veel mindere mate vragen of de patiënten de informatie begrepen hebben (Visser 2001³³⁷).

Naast de mondelinge voorlichting door artsen en verpleegkundigen verdient het aanbeveling om patiënten en hun naasten te wijzen op voorlichtingsmiddelen en informatiebronnen, te weten:

- de urotheelcarcinoomfolder (F84) van het KWF: (Blaaskanker);
- de KWF informatiemap over kanker. De KWF Informatiemap kan kosteloos worden besteld via <http://www.kwfkankerbestrijding.nl/bestellen> of via onze gratis KWF Kanker Infolijn: 0800 - 022 66 22.
- patiëntenverenigingen zoals
Vereniging Waterloop (www.kankerpatienten.nl/waterloop)
de Nederlandse Stomavereniging (<http://www.stomavereniging.nl>)
- (inter)nationaal voorlichtingsmateriaal via het internet zoals:
 - o www.kwfkankerbestrijding.nl
 - o www.kankerpatient.nl/olijf

Patiënten en hun naasten kunnen deze informatiebronnen zelfstandig raadplegen. Het is belangrijk de

resultaten van hun zoektocht en gevonden informatie met de patiënt te bespreken. Er dient wel gewezen te worden op de overdaad aan informatie en dat bronnen niet altijd betrouwbaar of up to date zijn. In een onderzoek door Lee et al. (Lee 2003¹⁷³) is de accuratesse van informatie over blaaskanker op het internet onderzocht (N=38 websites). Zij concluderen dat de informatie veelal incompleet is. In 32% van de gevallen was de informatie niet accuraat tengevolge van verouderde bronnen.

Conclusies:

Voor urologie gespecialiseerd verpleegkundigen en/of verpleegkundig specialisten spelen een belangrijke rol in de voorlichting en begeleiding tijdens de diagnostische fase.

[Niveau 4](#)

Internet informatiebronnen over de ziekte blaaskanker zijn vaak incompleet en verouderd.

[Niveau 4](#)

Overwegingen:

In het traject van de beslissing omtrent de behandeling van patiënten met een invasief urotheelcarcinoom is een gestructureerd, multidisciplinair overleg gewenst. Aan een multidisciplinair overleg dienen minstens de volgende professionals deel te nemen: radiotherapeut, internist-oncoloog en uroloog.

Behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

TaT1

Voorspellen recidief en progressie

Aanbevelingen:

Op basis van het risico profiel kan het verdere beleid m.b.t. intravesicale chemotherapie of immunotherapie mede worden bepaald.

Literatuurbespreking:

Kan er een risico inschatting worden gemaakt m.b.t. recidief en progressie?

De gebruikelijke manier om patiënten met TaT1 tumoren te stratificeren in risicogroepen is door gebruik te maken van prognostische factoren verkregen uit multivariate analyses. Op deze wijze worden patiënten onderverdeeld in zgn. "laag risico" (50%), "intermediair risico" (35%) en "hoog risico" (15%) groepen (Bohle 2003²⁴). De indeling in deze risico-groepen maakt echter geen onderscheid tussen de recidiefkans en kans op progressie. Prognostische factoren die een hoge recidiefkans voorspellen, zeggen niet noodzakelijkerwijs iets over de kans op progressie. Tumoren met een hoge recidiefkans kunnen een lage progressiekans hebben, terwijl andere tumoren zowel een verhoogde recidief- alsook progressiekans hebben.

Om onderscheid te maken tussen zowel korte- als lange termijn risico op recidief en progressie bij de individuele patiënt, heeft de EORTC-GU groep een scoringsstelsel met risicotabellen ontwikkeld. De basis hiervan wordt gevormd door de EORTC-GU-database welke bestaat uit individuele patiëntendata van 2.596 patiënten met TaT1 tumoren die gerandomiseerd werden in 7 EORTC studies. (Sylvester 2006³¹⁸)

Het scoringsstelsel is gebaseerd op de 6 belangrijkste klinische en pathologische factoren:

1. aantal tumoren
2. tumor grootte
3. recidieffrequentie
4. T-classificatie
5. aanwezigheid van CIS
6. tumorgraad

De kans op recidief en progressie binnen 1 jaar varieerde respectievelijk van 15-61% en 0.2-17%. De 5-jaars kansen op recidief en progressie varieerde van 31-78% en 0.8-45% (zie [bijlage 17](#)) en (zie [bijlage 18](#)).

Door gebruik te maken van deze tabellen kan de uroloog met de betreffende patiënt de verschillende behandelingsopties bespreken; van postoperatief eenmalig spoelen tot een radicale cystectomie. Een rekenprogramma voor de berekening van de kans op een recidief of progressie van de ziekte is beschikbaar op de website van de EORTC (<http://www.eortc.be>).

Conclusies:

Met behulp van de EORTC risicotabellen is het mogelijk een risico inschatting te maken bij de individuele patiënt.

Niveau 1: A Sylvester 2006³¹⁸

Overwegingen:

De absolute risico's op recidief dan wel progressie bepalen niet rechtstreeks wanneer een bepaalde behandeling optimaal is. De keuze voor een behandeling is mede afhankelijk van welk risico voor de patiënt en de behandelend uroloog acceptabel is.

Beperking van deze meta-analyse is dat deze studies gedaan zijn voor het gebruik van een eenmalige postoperatieve blaasspoeling, voor het tijdperk van het verrichten van een reTUR, en voor het tijdperk van het gebruik van onderhoudsdosiering BCG. Alle drie ontwikkelingen in de therapie hebben invloed op de kans op recidief en progressie. Een andere beperking van de meta-analyse is dat alleen het WHO 1973 graderingsstelsel is gebruikt.

Behandeling na TURT

Aanbevelingen:

Wat is het behandeladvies per risicogroep voor niet-spierinvasieve urotheelcarcinomen na TURT?

Wat is het te verwachten effect van een eenmalige spoeling met een chemotherapeutikum binnen 12-24 uur na TURT?

Bij alle patiënten met een niet-spierinvasief urotheelcarcinoom dient binnen 24 uur na de TURT, en bij voorkeur nog op dezelfde dag, een eenmalige spoeling met mitomycine te worden gegeven.

Deze eenmalige spoeling mag niet worden gegeven wanneer er tijdens de TURT een perforatie van de blaaswand is ontstaan.

Voor patiënten met een lage recidiefkans kan met een eenmalige spoeling met mitomycine binnen 24 uur worden volstaan.

Alle andere risicogroepen dienen hierna een verdere adjuvante behandeling te krijgen.

Welke adjuvante behandeling is beter ter voorkoming van recidieven van niet-spierinvasief blaaskanker bij patiënten met een matig- tot hoog-risico op recidief?

Bij alle patiënten met een niet-spierinvasief urotheelcarcinoom met een hoog risico op recidief en progressie dient adjuvante behandeling met BCG in onderhoudsbehandeling (>1 jaar) te worden gegeven.

Bij patiënten met een niet-spierinvasief urotheelcarcinoom met een matig risico op recidief, en een gering risico op progressie dient adjuvante behandeling plaats te vinden met mitomycine of met BCG in onderhoudsbehandeling.

Onderhoudsbehandeling met mitomycine langer dan 6 maanden is waarschijnlijk niet zinvol in deze groep.

Welke adjuvante behandeling is beter ter voorkoming van progressie van niet-spierinvasieve blaaskanker?

Bij alle patiënten met een niet-spierinvasief urotheelcarcinoom met een hoog risico op progressie dient BCG in onderhoudsbehandeling (>1 jaar) als intravesicale behandeling te worden toegepast. De voor- en nadelen van een onderhoudsbehandeling met BCG moeten worden afgewogen tegen die van een cystectomie met urinedeviatie.

Een eenmalig postoperatieve blaasspoeling met een chemotherapeutikum wordt sterk aanbevolen voor patiënten met een laag of intermediair risico op recidief, met daarbij een zeer laag risico op progressie.

Patiënten met een laag of intermediair risico op progressie, ongeacht de kans op recidief, komen in aanmerking voor een eenmalige postoperatieve blaasspoeling gevolgd door meerdere blaasspoelingen voor tenminste 6 - 12 maanden (onderhoud) met een chemotherapeutikum of BCG.

Bij patiënten met een hoog risico op progressie worden, na een eenmalige postoperatieve spoeling met Mitomycine, blaasspoelingen met BCG (tenminste 1 jaar onderhoud) geadviseerd. Tevens kan een radicale cystectomie overwogen worden.

Literatuurbespreking:

Wat is het behandeladvies per risicogroep voor niet-spierinvasieve urotheelcarcinomen na TURT?

Wat is het te verwachten effect van een eenmalige spoeling met een chemotherapeutikum binnen 12-24 uur na TURT?

Uit onderzoek in Finland is gebleken dat de recidiefrequentie van niet-spierinvasief urotheelcarcinoom sterk wordt beïnvloed door het moment waarop de eerste spoeling met een chemotherapeutikum werd gegeven. In 225 patiënten, met een mediane nacontrole duur van 47 maanden, werd in een retrospectieve re-analyse gekeken naar het tijdstip van het eerste recidief na behandeling van patiënten met een Ta-1G1-3 urotheelcarcinoom van de blaas. Wanneer de mitomycinespoeling niet op dezelfde dag als de TURT werd gegeven, bleek de recidiefkans duidelijk hoger te zijn. Een spoeling op een later tijdstip had in de multivariate analyse een hazard ratio van 2,2 (95% CI 1,45 - 3,15; $p < 0.001$) [Kaasinen 2002¹⁴²]. Een eerdere, gerandomiseerde studie van de EORTC-GU groep laat eveneens zien dat het geven van een spoeling met een chemotherapeutikum op de dag van de TURT voordeel heeft ten opzichte van een spoeling op een later tijdstip [Bouffieux 1995³⁰].

In een meta-analyse van de EORTC-GU groep werden gegevens verzameld over 1476 patiënten met een Ta/1 G1-3 blaastumor. Er werd gekeken naar het effect van 1 spoeling binnen 6-24 uur na TURT (versus TURT alleen) op de recidiefrequentie. De in de meta-analyse meegenomen trials verschilden in de tijd waarbinnen de eenmalige spoeling moest worden gegeven (6, 12, 24 uur) en in het gebruikte chemotherapeutikum (mitomycine, epirubicine, pirarubicine, thiotepa). De eenmalige spoeling binnen 24 uur verminderde de recidiefkans met 39% (OR 0,61, 95% CI 0,49 - 0,75, $p < 0.0001$) en bracht de recidiefkans terug van 48,4 % naar 36,7 % met een mediane nacontrole van 3,4 jaar. [Sylvester 2004³¹⁷]. Het effect van de eenmalige spoeling is minder duidelijk bij tumoren met een grotere recidiefkans. Voor deze groep kan daarom niet worden volstaan met slechts een eenmalige spoeling.

Welke adjuvante behandeling is beter ter voorkoming van recidieven van niet-spierinvasief blaaskanker bij patiënten met een matig- tot hoog-risico op recidief?

In een meta-analyse van de Cochrane Database uit 2003 worden 6 gerandomiseerde trials beschreven waarin 1527 evalueerbare patiënten met alle soorten niet-spierinvasief blaaskanker werden behandeld met óf BCG óf met mitomycine [Shelley 2003²⁸²]. De gebruikte onderhoudsschema's en doseringen varieerden per trial. Beoordeling van alleen die studies met ook hoog-risico patiënten toonde een duidelijk voordeel aan voor BCG: deze groep had 31% minder kans op recidief vergeleken met de mitomycine groep (HR 0.69, $p = 0.0008$). Het voordeel van BCG was slechts 3% ($p = 0.76$) en was niet meer significant wanneer ook studies zonder hoog-risico patiënten werden meegenomen in de vergelijking. Böhle et al (2003²⁴) beschreven in een meta-analyse van 11 trials 2749 patiënten met een matige tot hoge recidiefkans, waarin BCG met mitomycine werd vergeleken. BCG gaf een lagere recidiefkans met een OR van 0.56 (95% CI 0.38-0.84, $p = 0.005$). Heterogeniteit tussen de verschillende trials bleek vooral te berusten op het al of niet geven van BCG onderhoudsbehandeling. Wanneer alleen de 6 studies met BCG onderhoudsbehandeling (>1 jaar) versus mitomycine werden bestudeerd, was er een OR van 0.42 (95% CI 0.30 - 0.58, $p < 0.001$). Huncharek et al (Huncharek 2003¹²⁸), includeerden 2261 patiënten in een meta-analyse die met intravesicaal BCG of chemotherapie werden behandeld. Hierin werd een niet-significant voordeel voor BCG gevonden met een OR van 0.89 (95% CI 0.74-1.07). Er bleken verschillen te bestaan tussen de studies wanneer patiënten waren geïnccludeerd die bij eerdere blaastumorrecidieven al met een chemotherapeutikum waren behandeld. In de eerder behandelde groep was er een duidelijk voordeel voor BCG met een OR van 0.54 (95% CI 0.43-0.69), terwijl de studies die deze patiënten niet includeerden juist een voordeel voor mitomycine aantoonde, met een OR van 1,82 (95%CI 1.37-2.41). Een belangrijke kanttekening hierbij is dat in de 2 studies met chemo-naïeve patiënten BCG niet als onderhoudsbehandeling werd gegeven, terwijl dat in alle andere studies in deze meta-analyse wel het geval was.

Een meta-analyse van Sylvester et al (Sylvester 2005³¹⁹) waarin BCG versus intravesicale chemotherapie werd vergeleken bij patiënten met CIS toonde 47% meer complete responses voor BCG. (OR 0.53, 95% CI 0.38 - 0,74, $p = 0,0002$). Met een mediane nacontrole van 3,6 jaar was 46,7% van de BCG patiënten ziektevrij, tegen 26,2% van de chemotherapiegroep (OR 0,41 $p < 0.0001$).

Voor zowel mitomycine als BCG geldt dat het effect ervan bij patiënten met een matig tot hoog risico beter is als het in een onderhoudsbehandeling wordt gegeven.

In een SWOG studie bleek een onderhoudsbehandeling met BCG ook duidelijk effectiever dan een 6 weken durende inductiebehandeling met BCG. In deze studie werden 384 patiënten met een matig tot hoog risico op recidief gerandomiseerd. Gekeken werd naar de recidief-vrije periode. Deze was in de onderhoudsgroep mediaan 76,8 maanden; zonder onderhoud slechts 35,7 maanden ($p < 0.0001$) [Lamm 2000¹⁶⁶]. Voor intravesicale chemotherapie toonde een Japanse gerandomiseerde studie bij 125 patiënten met een gering tot matig risico op recidief dat er geen significant verschil is tussen een onderhoudsbehandeling met epirubicine gedurende 6 of 12 maanden [Nomata 2002²²⁶]. Een andere studie toonde bij patiënten met een matig tot hoog risico een verschil aan tussen een korte onderhoudskuur met mitomycine van slechts 6 weken in vergelijking met een onderhoudsbehandeling met mitomycine gedurende 3 jaar: de recidief-vrije percentages na 3 jaar waren respectievelijk 68.6% en 86,1%. HR voor langdurig mitomycine was 0.38 (95% CI 0.21-0.69, $p = 0.001$) [Friedrich 2007⁸³].

Voor immunocyanine zijn slechts weinig vergelijkende trials beschreven. In een kleine gerandomiseerde trial met 44 patiënten met niet-spierinvasief urotheelcarcinoom had immunocyanine een recidiefpercentage van 14,2 versus 39,1% in de mitomycine groep ($p < 0,05$) [Jurincic 1988¹⁴¹].

Welke adjuvante behandeling is beter ter voorkoming van progressie van niet-spierinvasieve blaaskanker?

Niet-spierinvasieve blaaskanker kan zich in 5- 50% van de patiënten tot een spier-invasieve tumor ontwikkelen. De kans hierop is afhankelijk van tumorgraad, stadiëring en het aanwezig zijn van CIS.

In een meta-analyse beschreven Sylvester et al (Sylvester 2005³¹⁹) 24 trials met een mediane nacontrole

van 2,5 jaar bij 4863 patiënten waarbij gerandomiseerd werd tussen intravesicale chemotherapie of BCG. De gebruikte doseringen BCG en chemotherapie en de spoelschema's varieerden per trial. In 20 trials werd BCG in onderhoudsbehandeling gegeven. Patiënten die BCG kregen hadden een kleinere kans op progressie: OR 0.73 (95% CI 0.60-0.89, p=0.001). Het voordelige effect van BCG was alleen aanwezig als BCG in onderhoudsbehandeling werd gegeven. Voor BCG in onderhoudsbehandeling was de OR 0.63 (95% CI 0.51-0.79, p=0.00004); voor de korte kuur met BCG was de OR 1,28 (95% CI 0.83-1.99, p=0.27). In een andere meta-analyse vergeleken Böhle et al (Böhle 2004²³) het effect van intravesicaal BCG of MMC op de kans op progressie van niet-spierinvasief urotheelcarcinoom. Geïnccludeerd werden 9 gerandomiseerde trials met 2410 patiënten met een mediane nacontrole van 26 maanden. Verschillende doseringen en schema's werden gebruikt. Voor de hele groep was er geen significant verschil in de kans op progressie: voor BCG was de OR 0.77 (95% CI 0.57-1.03; p=0.081). Ook hier was het toepassen van BCG in onderhoudsbehandeling belangrijk. Wanneer werd gekeken naar de vijf studies waarin BCG wel in onderhoudsbehandeling werd gegeven, was het verschil significant: (OR = 0.66; 95% CI 0.47- 0.94; p=0.02).

Conclusies:

Wat is het behandeladvies per risicogroep voor niet-spieerinvasieve urotheelcarcinomen na TURT?

Wat is het te verwachten effect van een eenmalige spoeling met een chemotherapeutikum binnen 12-24 uur na TURT?

Het is aangetoond dat een eenmalige spoeling binnen 24 uur na TURT met een chemotherapeutikum een aanzienlijke reductie geeft in de recidiefkans van niet-spieerinvasief urotheelcarcinoom. Dit geldt voor alle risicogroepen.

Niveau 1: A1 Sylvester 2004³¹⁷

Het is aangetoond dat in de groep patiënten met een lage recidiefkans (kleine solitaire tumoren) kan worden volstaan met een eenmalige spoeling binnen 24 uur na TURT. Voor de hogere risicogroepen is verdere adjuvante behandeling geïndiceerd.

Niveau 1: A1 Sylvester 2004³¹⁷

Er zijn aanwijzingen dat de eenmalige spoeling met een chemotherapeutikum bij voorkeur nog op dezelfde dag als de TURT moet worden gegeven.

Niveau 2: B Kaasinen 2002¹⁴², Bouffioux 1995³⁰

Welke adjuvante behandeling is beter ter voorkoming van recidieven van niet-spieerinvasief blaaskanker bij patiënten met een matig- tot hoog-risico op recidief?

Het is aangetoond dat BCG voor een lagere recidiefkans zorgt dan intravesicale chemotherapie bij patiënten met een niet-spieerinvasief urotheelcarcinoom met een hoog recidiefrisico.

Niveau 1: A1 Shelley 2003²⁸², Böhle 2003²⁴, Sylvester 2005³¹⁹

Het is aangetoond dat BCG in onderhoudsbehandeling moet worden gegeven bij patiënten met een niet-spieerinvasief urotheelcarcinoom met een matig tot hoog recidiefrisico.

Niveau 1: A1 Böhle 2003²⁴, Sylvester 2005³¹⁹, A2 Lamm 2000¹⁶⁶

Er zijn aanwijzingen dat het zinvol is om intravesicale chemotherapie in langdurige onderhoudsbehandeling te geven bij patiënten met een niet-spieerinvasief urotheelcarcinoom met een hoog recidiefrisico.

Niveau 3: A2 Friedrich 2007⁸³

Er zijn aanwijzingen dat het bij patiënten met een niet-spieerinvasief urotheelcarcinoom met een matig risico op recidief niet zinvol is om langer dan 6 maanden onderhoudsbehandeling te geven met een chemotherapeutikum, mits de eerste instillatie vroeg gegeven wordt.

Niveau 3: A2 Nomata 2002²²⁶, Bouffioux 1995³⁰

Welke adjuvante behandeling is beter ter voorkoming van progressie van niet-spieerinvasieve blaaskanker?

Het is aangetoond dat BCG, in een onderhoudsbehandeling gegeven, voor een lagere progressiekans zorgt dan intravesicale chemotherapie bij patiënten met een niet-spieerinvasief urotheelcarcinoom.

Niveau 1: A1 Böhle 2004²³, Sylvester 2005³²¹

Overwegingen:

Wat is het behandeladvies per risicogroep voor niet-spierinvasieve urotheelcarcinomen na TURT?

Wat is het te verwachten effect van een eenmalige spoeling met een chemotherapeuticum binnen 12-24 uur na TURT?

Ter voorkoming van potentieel zeer ernstige problemen mag de eenmalige spoeling met een chemotherapeuticum niet worden gegeven wanneer bij de TURT een perforatie van de blaaswand is opgetreden. Ook bij het vermoeden op een blaasperforatie kan de eenmalige spoeling beter achterwege worden gelaten [Koya 2006, Oddens 2004].

In studies waarin diverse chemotherapeutica onderling werden vergeleken is geen duidelijk verschil in werkzaamheid gebleken. Omdat in Nederland alleen mitomycine voor intravesicale toepassing van een chemotherapeuticum is geregistreerd, geeft de werkgroep de voorkeur aan dit middel.

Welke adjuvante behandeling is beter ter voorkoming van recidieven van niet-spierinvasief blaaskanker bij patiënten met een matig- tot hoog-risico op recidief?

Naast de therapeutische effecten moet ook rekening worden gehouden met de bijwerkingen en kans op complicaties van de verschillende intravesicaal toe te passen chemotherapeutica en immuunmodulatoren. Daarnaast is de werkgroep van mening dat men zich, bij de keuze van adjuvante therapie moet beperken tot middelen die voor het beoogde gebruik in Nederland zijn geregistreerd, tenzij behandeling in onderzoeksverband plaatsvindt.

Wel realiseert de werkgroep zich dat intravesicaal epirubicine in Nederland regelmatig wordt gebruikt ondanks het feit dat het voor deze indicatie niet is geregistreerd.

In Nederland voor intravesicale toepassing geregistreerde middelen zijn mitomycine (chemotherapeuticum) en als immuunmodulator Bacillus Calmette-Guèrin (BCG) en immunocyanine (Immucothel®). Behandeling met andere dan de geregistreerde middelen, en toepassingscombinaties zoals hyperthermie+chemotherapie waarmee nog onvoldoende ervaring bestaat en waarvan nog onvoldoende gegevens over lange-termijn gebruik bekend zijn, worden niet in deze richtlijn besproken. Deze behandelingen dienen uitsluitend in onderzoeksverband te worden gebruikt.

Blaasspoelschema's zijn empirisch vastgesteld. Er is geen duidelijkheid over welk schema het beste is. Bij intravesicale chemotherapie is de gebruikte dosering van invloed op de werking ervan. In een gerandomiseerd onderzoek onder 614 patiënten toonden Kuroda et al (Kuroda 2004¹⁶³) aan dat epirubicine in een dosering van 40mg veel effectiever is dan de 30 en 20mg dosering, maar hiermee namen ook de bijwerkingen toe.

De werkgroep geeft ter informatie enkele gebruikelijke spoelschema's voor zowel MMC, BCG en immunocyanine zonder dat bewezen is dat deze schema's beter zijn dan andere.

Een gebruikelijk schema voor Mitomycine is: dosering MMC 40 mg/40 ml.

Eerste spoeling binnen 24 uur na TURT, bij voorkeur dezelfde dag.

Daarna:

1x MMC op t = 1, 2, 3, weken na TURT

1x MMC op t = 2, 3, 4, 5, 6 maanden na de TURT.

Alleen op indicatie wordt het spoelschema verlengd met maandelijks 1x MMC tot 1 jaar na TURT.

Een gebruikelijk schema voor BCG is: dosering 5.108 cfu BCG/50 ml

Gedurende 6 weken 1x/wk BCG: NB. De eerste spoeling pas 2-3 weken na TURT.

Daarna:

onderhoudsbehandeling gedurende 1-3 jaar bestaande uit gedurende 3 weken 1x/wk BCG op t = 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 maanden na de TURT.

Een gebruikelijk schema voor immunocyanine is: dosering 20 mg in oplossing.

Voorafgaand aan spoelschema pre-immunisatie: 1 mg immunocyanine subcutaan of intracutaan.

Gedurende 6 weken 1x/wk immunocyanine.

Daarna:

1x immunocyanine op t = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 en 12 maanden na de TURT.

Welke adjuvante behandeling is beter ter voorkoming van progressie van niet-spierinvasieve blaaskanker?

Bij patiënten met een hoog risico op progressie van het niet-spierinvasieve urotheelcarcinoom kan BCG in onderhoudsbehandeling worden gegeven. Voor patiënten met een hoog risico valt ook een cystectomie met urinedeviatie te overwegen. Dit geldt te meer voor hoog risico patiënten waarbij onder de BCG behandeling opnieuw recidieven van het niet-spierinvasieve urotheelcarcinoom ontstaan, of wanneer de behandeling met BCG met ernstige bijwerkingen gepaard gaat.

Bij een T1G3 solitaire blaastumor moet gedacht worden aan brachytherapie als curatieve en

blaassparende behandelingsoptie.

CIS

Aanbevelingen:

Radicale cystectomie als primaire behandeling voor CIS (i.p.v. eerst intravesicale therapie) geeft een uitstekende ziektevrije overleving. Bij ruim 50% van de patiënten zal er echter sprake zijn van overbehandeling.

Behandeling met intravesicale BCG-spoelingen wordt aanbevolen omdat het de hoogste complete response ratio geeft met ook de beste lange termijn ziektevrije ratio, vergeleken met andere intravesicale behandelingen.

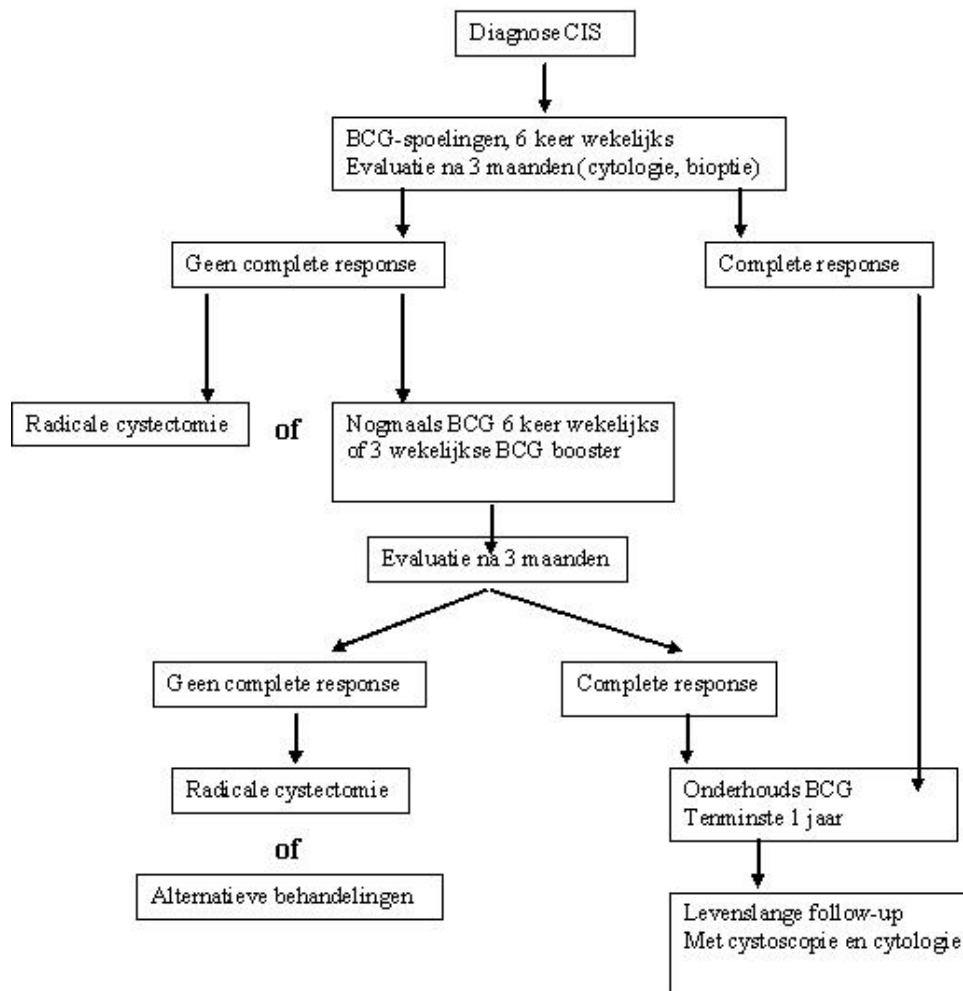
Alleen 6 weken BCG is suboptimaal als behandeling van CIS. Een onderhoudsbehandeling met BCG is noodzakelijk, maar het optimale schema is niet bekend. Tenminste 1 jaar onderhoud wordt aanbevolen (3, 6 en 12 maanden).

Het effect van de BCG-spoelingen moet na 3 maanden worden geëvalueerd. Indien er nog CIS wordt gevonden zijn er 3 opties: radicale cystectomie, nogmaals een 6 wekelijkse behandeling met BCG of doorgaan met BCG series van drie maal wekelijks. Ongeveer 50% van de patiënten zal op een tweede behandeling met BCG reageren. Een radicale cystectomie na 3 maanden zal dus bij ongeveer de helft van de patiënten een overbehandeling zijn.

Radicale cystectomie is de voorkeursbehandeling indien er na 6 maanden BCG geen complete response is bereikt. Indien dit niet mogelijk is kan er gekozen worden voor een experimentele conservatieve behandeling.

Patiënten met CIS, ook de complete responders, moeten levenslang gecontroleerd worden wegens een hoge recidief en progressie kans, zowel intra- als extravesicaal .

Behandelingsopties voor CIS



Behandeling

Literatuurbespreking:

Bij gelijktijdig voorkomen van CIS met een spierinvasieve tumor zal m.n. de invasieve tumor het verdere beleid bepalen. Bij gelijktijdig voorkomen van CIS met een niet-spierinvasieve tumor (Ta/T1) moet een goede TURT plaatsvinden voor adequate stadiëring. Over de juiste behandeling nadien (intravesicale therapie vs. radicale cystectomie) m.n. in die groep patiënten met tevens hooggradige papillaire tumoren, bestaat nog onduidelijkheid. Er zijn geen gerandomiseerde studies die intravesicale therapie hebben vergeleken met vroege radicale cystectomie. Tumorspecifieke overleving is erg goed in de serie patiënten met CIS, die een vroege radicale cystectomie ondergingen, maar mogelijk is er bij 40-50% sprake geweest van overbehandeling. Radiotherapie is geen behandeloptie bij CIS (Lamm 1998¹⁶⁷).

De klassieke inductiebehandeling met BCG, een niet specifieke immuuntherapie, bestaat uit 6 wekelijkse intravesicale spoelingen. In twee studies werd een complete respons bereikt van 83% en 93% (Böhle 2003²⁴, Saint 2001²⁶³). Van de non-responders zal ongeveer 40% tot 60% alsnog reageren op een tweede cyclus met 6 spoelingen (Jakse 2001¹³⁷, de Reijke 2005⁵⁹, Lamm 2000¹⁶⁶). De initiële complete respons is echter vaak niet duurzaam: ongeveer 50% van de 'complete responders' zal uiteindelijk toch een recidief ontwikkelen (inclusief de hoge urinewegen), met ook kans op progressie (Jakse 2001¹³⁷, Lamm 2000¹⁶⁶).

Behandelingsadviezen zouden gebaseerd moeten zijn op de resultaten van gerandomiseerde klinische studies, met lange nacontrole. Er zijn helaas maar weinig dergelijke studies voorhanden bij patiënten met alleen CIS.

Gerandomiseerde studies met verschillende intravesicale chemotherapie behandelingen

Er zijn 11 gerandomiseerde studies gevonden die diverse chemotherapieën hebben vergeleken, 6 daarvan met minder dan 25 patiënten met CIS. Een conclusie is derhalve niet mogelijk.

Gerandomiseerde studies met BCG vs. chemotherapie

Intravesicale spoelingen met BCG en intravesicale chemotherapie met middelen als thiotepa, adriamycine, epirubicine en mitomycine C worden al meer dan 20 jaar gebruikt voor de behandeling van CIS. De klinisch relevante vraag is of intravesicale BCG effectiever is dan intravesicale chemotherapie bij de behandeling van CIS. Twaalf gerandomiseerde studies met 845 patiënten met CIS vergeleken BCG met diverse chemotherapeutica (de Reijke 2005⁵⁹, Malmström 1999²⁰³, Witjes 1998³⁴⁷). De resultaten van deze studies zijn samengevat in de bijlagen 19 en 20. Een complete respons werd gezien bij 68% van de patiënten behandeld met BCG versus 49% met chemotherapie (zie [bijlage 19](#)). Bij een mediane nacontrole van 3.75 jaar bleef 68% van de complete responders op BCG ziekte-vrij versus 47% van de patiënten met chemotherapie. De ziekte-vrije overleving was 51% en 27% respectievelijk (zie [bijlage 20](#)). Alhoewel het lange termijn voordeel van BCG m.b.t. de totale ziekte-vrije overleving kleiner was in de studies waarbij werd vergeleken met MMC, was BCG wel superieur aan MMC in die studies waarin ook BCG-onderhoud werd gegeven (OR=0.57, p=0.04) (Sylvester 2005³¹⁹).

Vergeleken met chemotherapie gaf behandeling met BCG een toename in zowel complete respons alsook in het totale percentage patiënten die ziekte-vrij bleven.

Gerandomiseerde studies met BCG plus chemotherapie versus BCG alleen

In de grootste studie met CIS, de Nordic-studie, werd alternerend MMC en BCG vergeleken met alleen BCG in 304 patiënten met CIS (Kaasinen 2003). Er was geen verschil in de complete respons tussen de twee groepen. Op basis van de mediane nacontrole van 56 maanden was er wel een significante langer ziekte-vrij interval in de BCG-monotherapie arm: 80 van 145 (55%) patiënten waren ziekte-vrij met BCG alleen versus 72 van 159 (45%) van de patiënten die een combinatie van BCG en MMC kregen. Een alternerend schema van MMC met BCG is dus niet superieur aan BCG alleen.

BCG meta-analyse voor progressie

In 403 patiënten met CIS was er een risico-reductie m.b.t. progressie van 35% vergeleken met intravesicale chemotherapie of een andere immunotherapie (OR- 0.65, 95% CI 0.36-1.16, p=0.10). Progressie onder BCG trad op bij 25 van 212 (12%) patiënten versus 31 van 191 (16%) patiënten die een andere behandeling ondergingen (Sylvester 2005³¹⁹).

Conclusies:

Het is aangetoond dat BCG (al dan niet met onderhoud) effectiever is dan intravesicale chemotherapie voor het bereiken van een complete respons en bij het verlengen van het ziekte-vrije interval voor de behandeling van CIS.

Niveau 1: A2 Lamm 1991¹⁶⁵, de Reijke 2005⁵⁹

Het is aannemelijk dat een alternerend schema van BCG met MMC niet superieur is aan BCG alleen in de behandeling van CIS.

Niveau 2: A2 Kaasinen 2003¹⁴³

Het is aangetoond dat BCG de kans op progressie vermindert bij CIS.

Niveau 1: A1 Sylvester 2005³¹⁹

Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Aanbevelingen:

Het verdient aanbeveling bij de behandeling van mensen met blaaskanker oog te hebben voor de aan blaaskanker gerelateerde seksuele stoornissen, plasklachten en darmproblemen, en andere consequenties van deze ziekte.

De aanwezigheid van aan de afdeling urologie toegewezen voor urologie gespecialiseerd verpleegkundige en/of verpleegkundig specialist wordt aanbevolen.

Deelname van een oncologisch verpleegkundige aan overlegvormen wordt aanbevolen.

Naast onmisbare mondelinge voorlichting door artsen en verpleegkundigen verdient het aanbeveling om patiënten en hun naasten te wijzen op voorlichtingsmiddelen en informatiebronnen, waaronder patiëntenverenigingen en websites'.

Literatuurbespreking:

Het is van belang dat tijdens de behandeling voor urotheelcarcinoom de patiënten en de naasten door de uroloog worden voorgelicht over de behandelingsopties en de gevolgen daarvan, en verwezen worden naar de oncologieverpleegkundige voor gesprekken over het behandelplan, de mogelijke consequenties, en de begeleidingsmogelijkheden.

Voorlichting en communicatie

Voor de voorlichting over de handeling van blaaskanker gelden dezelfde algemene voorlichtingsprincipes die voor de diagnostische fase bij blaaskanker zijn aangegeven.

Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Bij de behandeling van urologische patiënten vindt er in Nederland een verschuiving plaats van taken en verantwoordelijkheden. In de klinieken is er toename van het aantal oncologieverpleegkundigen. De behandeling wordt niet meer alleen door de urologen verricht. Naast de stoma en/of incontinentieverpleegkundigen zijn er nurse practitioners en physician assistants op een aantal urologische afdelingen gekomen.

Kelly en Miaskowski (1996) stellen in een review vast dat kennis van verpleegkundigen over urotheelcarcinoom hen in staat stelt preventief acties te ondernemen, een eigen bijdrage te leveren aan de behandeling van de ziekte, de optredende complicaties, en aan de psychosociale behoeften van de patiënten tegemoet te komen. Onderzoek door Faithfull et al (Faithfull 2001⁷²) in de vorm van een gerandomiseerd onderzoek naar de evaluatie van door verpleegkundige uitgevoerde nacontrole bij radiotherapie (n=115) wijst uit dat voor urologie gespecialiseerd verpleegkundigen goed in staat zijn om de nacontrole te verzorgen bij mannen die radiotherapie ondergingen.

De rol van nurse practitioners en physician assistants wordt op dit moment in Nederland geëvalueerd.

Multidisciplinair overleg

Het is voor patiënten essentieel om de meest optimale therapie aangeboden te krijgen waarbij de kwaliteit van leven zoveel wordt gehandhaafd. Hierbij spelen comorbiditeit en de wensen van de patiënt een belangrijke rol. Er zijn allerlei factoren tijdens de behandeling die de kwaliteit van leven van patiënt ernstig kunnen bedreigen, zoals een levensbedreigende vorm van kanker, een risicovolle ingreep, de keuze voor het type urinederivatatie, een mogelijk langdurig ziekenhuisverblijf, het hebben van een urinederivatatie en de invloed op seksualiteit.

In de internationale literatuur is geen bewijs te vinden dat het multidisciplinair bespreken van patiënten met een spierinvasief of gemetastaseerd urotheelcarcinoom tot een betere kwaliteit van zorg leidt. De werkgroep is echter van mening dat bij de behandeling van deze patiëntengroep de grootst mogelijk zorgvuldigheid betracht moet worden.

Bij een niet-spierinvasief urotheelcarcinoom is de werkgroep van mening dat een multidisciplinaire bespreking slechts zinvol is in die gevallen waar meer dan blaaspoelingen worden overwogen, dus bijvoorbeeld radicale chirurgie of brachytherapie.

Naast een oncologie verpleegkundige vindt de werkgroep dat invasief en gemetastaseerd urotheelcarcinoom, conform het advies in de richtlijn van de European Association of Urology (EAU, 2007), een multidisciplinaire benadering vraagt; de betrokkenheid van een uroloog, radiotherapeut, oncoloog en de patholoog zijn als voorwaarde genoemd voor een succesvolle behandeling. De rol van voor urologie gespecialiseerd verpleegkundigen en/of verpleegkundig specialisten binnen het multidisciplinaire team bestaat uit het geven van informatie en steun aan de patiënt en vormt de verbinding tussen patiënten/naasten en de overige professionals binnen het team (Ansell, 2001⁷³).

Logistiek

De twee uitingsvormen van blaaskanker, de niet-spierinvasieve vorm en het spierinvasieve type vragen bij de behandeling en zorg een apart logistiek traject. Bij niet-spierinvasieve tumoren is de logistiek gericht op de poliklinische setting en de behandeling zal veelvuldig herhaald uitgevoerd moeten kunnen worden. Bij spierinvasieve tumoren speelt een belangrijk deel van de behandeling zich af in de kliniek.

Overeenkomsten tussen de uitingsvormen is de inzet van de deskundigheid van de verschillende behandelaars en de zorgverleners.

De organisatie van de zorg is afhankelijk van de setting van de urologische kliniek. Het ontwikkelen van zorgpaden of klinische paden biedt hierin voordelen. Doordat het zorgtraject inzichtelijk gemaakt wordt voor de deelnemers en hun organisatie, kan met een klinisch pad de mogelijkheid geboden worden om de efficiëntie te verbeteren en om kwaliteitsverbetering te bereiken met behulp van korte cyclische evaluatie op de verschillende onderdelen van de zorg. Koch et al (Koch 1996¹⁵⁵) beschrijven in een retrospectieve analyse dat gestandaardiseerde en afgestemde zorgpaden een positief effect hebben op de kwaliteit van zorg en de kostenefficiëntie. Bij de invoering van een klinisch pad is het van belang om de afweging te maken of de aantallen patiënten de invoering rechtvaardigt.

Besluitvorming

Participatie van patiënten en hun naasten kan een belangrijke rol spelen bij acceptatie van de initiële behandeling en de tevredenheid met de ontvangen zorg. Dit is het terrein van de 'shared decision making'. Onderzoeken naar 'shared decision making' wijzen uit dat afstemming van te nemen besluiten op de behoefte van de patiënten bijdraagt aan een effectievere behandeling en meer therapietrouw (Buttow 1997³³). Dit is met name van belang voor de behandeling van blaaskanker als een urinederivatief één van de behandelopties is.

Er zijn geen studies bekend over de rol van 'shared decision making' bij de behandeling van urotheelcarcinoom, met uitzondering van enkele case studies over meer medisch technische aspecten. Voor algemene informatie over besluitvorming wordt verwezen naar de richtlijn prostaatcancer op Oncoline.

Richtlijnen voor ondersteunende zorg

Voor voedings- en dieetadvies zie de richtlijn [Blaascarcinoom](#) van de Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie ([LWDO](#)). Hierin wordt per behandeling passend dieetadvies gegeven.

Een patiëntenbrochure over voeding bij kanker is hier te downloaden: [Voeding bij kanker](#)

Multidisciplinaire richtlijnen

- [Pijn bij kanker](#)
- [Perioperatieve voeding](#)

Richtlijnen verpleegkundige zorg van de V&VN Oncologie

- [Veranderd seksueel functioneren](#)
- [Verstoord lichaamsbeeld](#)
- [Sociaal isolement](#)
- [Machteloosheid](#)
- [Ineffectieve coping](#)

Overige producten of organisaties voor de ondersteunende zorg

- [SIB op maat](#) is een website met patiënteninformatie over bijwerkingen van medicijnen die gebruikt worden ter behandeling van kanker. Alle geregistreerde medicijnen zijn hierin opgenomen. Elke bijwerking is voorzien van adviezen voor de patiënt. Iedereen die patiënteninformatie geeft over de behandeling van kanker met medicijnen kan hiervoor SIB op maat gebruiken.
- De [Stichting Goed verzorgd, Beter gevoel](#) biedt praktische tips bij de uiterlijke verzorging bij kanker en beschikt over namen van schoonheidsspecialisten en haarwerkers met een aanvullende opleiding "Goed verzorgd, Beter gevoel".
- De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor blaascarcinoom zijn dat [Vereniging Waterloop](#) en [De Nederlandse Stomavereniging](#). - Voor patiënteninformatie is hier de KWF-kankerbestrijding folder '[Blaaskanker](#)' te downloaden.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat verpleegkundigen een zelfstandige bijdrage kunnen leveren aan de zorg voor patiënten met blaaskanker bij de preventie, de behandeling, beheersbaar houden van de consequenties en bij psychosociale hulpverlening, indien ze voldoende kennis hebben op deze terreinen.

Niveau 3: C Kelly 1996¹⁴⁶, Faithfull 2001⁷²

Een urologisch verpleegkundige kan een rol spelen in de ondersteuning van de besluitvorming ten aanzien van de therapie.

Niveau 4

Er zijn aanwijzingen dat in centra met voldoende patiënten met blaaskanker een klinisch pad tot kostenbesparing en kwaliteitsverbetering kan leiden.

Niveau 4

BCG toxiciteit

Aanbevelingen:

Het wordt aanbevolen om in geval van matige tot ernstige bijwerkingen, waardoor verdere behandeling zou worden gestaakt, de dosis BCG te verminderen tot 1/3 van normaal.

Literatuurbespreking:

BCG geeft meer bijwerkingen dan intravesicale chemotherapie (Martinez-Pineiro 1990²⁰⁶, Lamm 1991¹⁶⁵, Lamm 1995¹⁶⁴, Vegt 1995³³⁴, Di Stasi 2003⁶⁵, de Reijke 2005⁵⁹). Hierdoor is er soms nog terughoudendheid met het gebruik van BCG. Door meer ervaring met BCG blijkt dat ernstige bijwerkingen bij minder dan 5% van de patiënten voorkomen en in praktisch alle gevallen effectief te behandelen zijn (Lamm 1992¹⁷⁰). In een grote SWOG-studie (Lamm 2000¹⁶⁶) bleek dat slechts 16% van de patiënten een 3-jaars onderhoudsschema volhield, hetgeen suggereerde dat onderhouds BCG te toxisch was. In een recente EORTC trial, waarin 487 patiënten werden behandeld met BCG voltooid ongeveer 30% de 3 jaar onderhoudsbehandeling; 20% (99 patiënten) stopte vanwege bijwerkingen. Echter, lokale BCG bijwerkingen namen niet toe gedurende de onderhoudsbehandeling en systemische bijwerkingen kwamen het meest voor tijdens de eerste 6 maanden van behandeling en namen daarna zelfs af. Tweederde van de patiënten die stakten vanwege bijwerkingen deden dit in de eerste 6 maanden (van der Meijden 2003³²⁹). BCG-geïnduceerde cystitis komt vaker voor dan bij mitomycine C, maar er lijkt geen relatie te zijn met onderhouds BCG (Böhle 2003). Ook andere studies bevestigden dat de bijwerkingen m.n. voorkwamen in de inductie fase van de behandeling (Saint 2001²⁶³, Morgia 2002²¹⁸). De veronderstelling dat BCG-bijwerkingen toenemen tijdens de onderhoudsbehandeling lijkt dus niet juist. In een recente prospectieve gerandomiseerde studie werd de toxiciteit en effectiviteit van diverse doses BCG vergeleken. De lagere doseringen (40 en 80 mg) gaven aanzienlijk minder bijwerkingen dan de hogere standaard dosering (120 mg). Er was geen verschil in aantal recidieven (rond 20%) en er werd geen progressie gezien tijdens de mediane nacontrole van 36 maanden. In deze serie waren er geen patiënten met CIS. (Agrawal 2007³).

Ook andere studies lieten zien dat een dosis reductie tot 1/3 van normaal een reële optie is (Martinez Pineiro 2005²⁰⁸, Ojea 2007²³⁰). Er waren minder bijwerkingen zonder dat dit ten koste leek te gaan van de effectiviteit. Een andere mogelijkheid om de bijwerkingen te verminderen, is adjuvant gebruik van 200 mg. Ofloxacin (Colombel 2006⁴⁷). In deze prospectieve, gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie waren er minder matige tot ernstige bijwerkingen in de Ofloxacin groep. Dit leidde tot een betere compliance voor de hele behandeling (9 spoelingen): 80,7% vs. 65,5%. Bij 12 maanden nacontrole was het recidief aantal niet verschillend. De waarde van Ofloxacin bij het verminderen van bijwerkingen zal in andere studies moeten worden bevestigd, waarbij ook het effect op recidiefvorming en/of progressie op de lange termijn als eindpunt moet worden meegenomen.

Conclusies:

BCG blaasspoelingen geeft meer bijwerkingen dan intravesicale chemotherapie

Niveau 1: A2 Martinez-Pineiro 1990²⁰⁶, Lamm 1991¹⁶⁵, Lamm 1995¹⁶⁴, Vegt 1995³³⁴, Di Stasi 2003⁶⁵, de Reijke 2005⁵⁹

De meeste patiënten (2/3) die staken wegens bijwerkingen doen dit binnen de eerste 6 maanden van de

behandeling.

Niveau 2: A2 van der Meijden 2003³²⁹

Het is aannemelijk dat het aantal lokale bijwerkingen niet toeneemt tijdens de onderhoudsbehandeling.

Niveau 2: A2 van der Meijden 2003³²⁹

Het is aangetoond dat dosis reductie minder bijwerkingen geeft.

Niveau 1: A2 Martinez Pineiro 2005²⁰⁸, Agrawal 2007³, Ojea 2007²³⁰

Het is aannemelijk dat de effectiviteit bij een dosis reductie tot 1/3 van de normale dosis gelijk blijft. Langere nacontrole data ontbreken nog.

Niveau 2: A2 Martinez Pineiro 2005²⁰⁸, Agrawal 2007³, Ojea 2007²³⁰

Overwegingen:

Adjuvante behandeling met chinolonen (bijvoorbeeld Ofloxacin) kan een bijdrage leveren in de reductie van matige tot ernstige bijwerkingen. Het lijkt erop dat dit niet ten koste gaat van de effectiviteit. Verder onderzoek hiernaar is nodig.

Behandelopties na falen BCG

Literatuurbespreking:

Het kan van belang zijn om een onderscheid te maken tussen BCG-intolerantie en BCG-falen (Witjes 2006³⁵¹). In het eerste geval kan de patiënt BCG of (meestal) de bijwerkingen niet verdragen. Wanneer hierdoor de primaire inductie cyclus van 6 spoelingen niet kon worden gegeven is er in feite sprake van inadequate behandeling. Uit een EORTC-studie met 487 patiënten (van der Meijden 2003³²⁹) bleek ongeveer 20% van de patiënten te stoppen met BCG-spoelingen wegens lokale en/of systemische bijwerkingen. In minder dan 5% van de gevallen werd hierdoor de inductie fase niet voltooid.

Na een initiële complete respons op BCG-spoelingen zal bij een aantal patiënten een recidief optreden. Na het eerste recidief wordt over het algemeen een nieuwe inductie cyclus gegeven. Naarmate de nacontrole langer is zullen recidieven vaker voorkomen. In een meta-analyse van 1421 patiënten (Bohle 2003²⁴) had 38.6% een recidief na een mediane nacontrole van 26 maanden. In de eerdere genoemde EORTC-studie ontwikkelden 54 patiënten een tweede recidief (11.1%) en werden 26 patiënten progressief (5.3%) onder BCG.

Een deel van de patiënten zal BCG-resistent/refractair zijn; dit komt m.n. voor bij CIS. Er is sprake van BCG-resistentie wanneer na de eerste inductie cyclus (6 spoelingen) en tenminste een tweede cyclus (3 of 6 spoelingen) na 3 maanden nog steeds sprake is van positieve bipten en/of cytologie.

Op dit moment is het niet mogelijk om BCG-falen op individuele basis te voorspellen, hoewel er wel risico groepen zijn te identificeren op basis van klinische en histologische parameters (EORTC risico tabellen Sylvester 2006³¹⁸). De meeste data waarop deze tabellen zijn gebaseerd komen wel uit de tijd dat er nog geen BCG-onderhoud werd gegeven. Andere factoren die evt. van belang kunnen zijn bij het voorspellen van BCG-falen zijn: 1. tumor status 3 maanden na de initiële TUR; 2. diepte van muscularis mucosae invasie (pT1 subclassificatie); 3. urine cytokine profiel tijdens BCG-spoelingen (Witjes 2006³⁵¹).

Patiënten met progressie naar spierinvasieve ziekte na BCG-falen doen het slechter dan patiënten met primair eenzelfde stadium en graad van invasieve ziekte: 3-jaars kankerspecifieke overleving van 37% vs. 67% (Schrier 2004²⁷²). Ook in de meta-analyse van Sylvester et al werd een lage kanker-specifieke overleving (36%) gezien bij patiënten met progressie na BCG.

Chirurgie

In de EAU richtlijn wordt de radicale cystectomie als eerste keus van behandeling beschouwd bij falen van BCG (Oosterlinck 2002²³²). Cystectomie geeft een tumor-specifieke 5-jaars overleving van 80-90%, wat dicht in de buurt komt van de 88-90% welke geldt voor de hele groep patiënten met niet-spierinvasief blaaskanker. Het bepalen van het juiste moment voor de cystectomie blijft echter een uitdaging en is nog controversieel.

Immunotherapie

Ongeveer 40% tot 60% van de initiële non-responders zal reageren op een tweede BCG-cyclus van 6 weken (Losa 2000¹⁹³, Jakse 2001¹³⁷, de Reijke 2005⁵⁹). Complete responders worden ook nog gezien na een 2e cyclus van 3 weken (Lamm 2000¹⁶⁶).

Van de groep cytokines is het meeste onderzoek gedaan met interferon- α (IFN- α) instillaties. Een grote fase II multicenter studie heeft gekeken naar de waarde van gecombineerde behandeling van BCG (lage dosis) met IFN- α na falen van eerdere BCG behandeling (O'Donnell 2004²²⁹). Bij een mediane nacontrole van 24 maanden was 48% tumor vrij (versus 60% in de BCG-naïeve groep, behandeld met normale BCG dosis). Er werden geen afzonderlijke resultaten gemeld voor CIS.

Chemotherapie

Intravesicale spoelingen met gemcitabine is onderzocht in meerdere kleine fase I en II studies. Intravesicale toediening lijkt veilig. Marker laesie studies lieten diverse responses zien, met maximaal 56% respons (Gontero 2004⁹³). In een fase I studie met 18 BCG-refractaire patiënten (14 met CIS) hadden zeven patiënten (39%) een complete respons (Dalbagni 2002⁵⁷). In een recente prospectieve, multicenter fase II studie met 2000mg/50ml gemcitabine waren 18 van 24 'intermediaire-risico' BCG-refractaire patiënten en 7 van 16 'hoog risico' BCG-refractaire patiënten recidief-vrij na 12 maanden nacontrole. In totaal waren er 11 patiënten met (gelijktijdig) CIS, maar van deze groep werden er geen afzonderlijke resultaten gemeld (Bartoletti 2005¹⁴).

Overige behandelingen

Er zijn diverse experimentele behandelingsopties, zoals de zgn. EMDA (electromotive drug administration), warmtebehandeling (Synergo) of fotodynamische therapie (PDT). Aanvullend onderzoek is nodig om de effectiviteit en de rol te bepalen van deze niet-chirurgische alternatieve behandelingsopties voor CIS na BCG falen.

Overwegingen:

Chirurgie

Als patiënten niet in aanmerking komen voor een radicale cystectomie of dat niet willen zijn er een aantal, minder effectieve, alternatieven.

T2+

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Curatieve behandeling

Aanbevelingen:

Wat is de optimale, in opzet curatieve, behandeling van het spierinvasieve, niet-gemetastaseerde urotheelcarcinoom?

Radicale cystectomie

Voor patiënten met een spierinvasief urotheelcarcinoom is volledige verwijdering van de blaas met de prostaat bij de man of genitalia interna bij de vrouw (voorstel exenteratie) de standaard behandeling. Seksualiteitssparende cystectomie en laparoscopische cystectomie dienen voornamelijk als experimentele behandelingen te worden beschouwd.

Brachytherapie

Voor de patiënt met een spierinvasief urotheelcarcinoom die vanwege lokale tumoruitbreiding, comorbiditeit of slechte performance status niet voor cystectomie in aanmerking komt is een behandeling met in opzet curatieve radiotherapie geïndiceerd.

Voor de patiënt met een solitair T1-T2 urotheelcarcinoom <5 cm valt een blaassparende behandeling middels brachytherapie te overwegen.

Voor patiënten met een T2-T4a spierinvasief urotheelcarcinoom valt een blaassparende behandeling middels in opzet curatieve radiotherapie in combinatie met Cisplatin bevattende chemotherapie te overwegen.

Literatuurbespreking:Wat is de optimale, in opzet curatieve, behandeling van het spierinvasieve, niet-gemetastaseerde urotheelcarcinoom?Radicale cystectomie

Het spierinvasieve, niet-gemetastaseerde, urotheelcarcinoom wordt gedefinieerd als T2-T4 N0M0, d.w.z. infiltratie van de blaasspier zonder aanwijzingen voor lymfekliermetastasen of metastasering op afstand. Volledige verwijdering van de blaas in combinatie met een lymfeklierdissectie is de standaardbehandeling voor het spierinvasieve carcinoom [Stein 2003³⁰¹, Malkowicz 2007¹⁹⁹, Huang 2007¹²⁵]. De ziektevrije overleving varieert en is afhankelijk van het tumorstadium. Meerdere grote studies beschrijven de resultaten van een radicale cystectomie [Stein 2001³⁰³, Madersbacher 2003¹⁹⁷, Hautmann 2006¹⁰³, Shariat 2006²⁷⁹]. De 5-jaars ziektevrije overleving varieert voor pT2 tumoren van 72 tot 81%, voor pT3 van 35 tot 58% en voor pT4 tumoren van 28 tot 44%.

In een Cochrane review werden de algehele- en ziektespecifieke overleving van patiënten behandeld met radicale cystectomie of met radiotherapie vergeleken [Shelley 2001²⁸¹]. Alle gerandomiseerde studies uitgevoerd tussen 1966 en 2001 bij patiënten met een T2-T4aN0M0 urotheelcarcinoom van de blaas werden bekeken. Er waren geen studies waarin gerandomiseerd werd tussen chirurgie en radiotherapie alleen. Slechts drie studies bleken evalueerbaar, in deze studies werden patiënten preoperatief bestraald met 40 of 50 Gy gevolgd door radicale cystectomie versus 60 of 70 Gy uitwendige radiotherapie en eventuele salvage cystectomie. In totaal werden 439 patiënten behandeld. De analyse suggereert een algeheel overlevingsvoordeel van radiotherapie gevolgd door chirurgie na 5 jaar ten opzichte van radiotherapie alleen van 36% versus 20% (OR = 1,85, 95% CI 1,22-2,82). Bedacht moet worden dat slechts 3 studies geïnccludeerd konden worden in de analyse, dat het weinig patiënten betreft en dat veel patiënten niet de behandeling kregen waarvoor ze gerandomiseerd waren. Tevens zijn er vele verbeteringen in de huidige radiotherapeutische en chirurgische behandeling.

Door de verbetering van chirurgische en anaesthesiologische technieken is de perioperatieve mortaliteit van een radicale cystectomie gedaald naar minder dan 2% [Rosario 2000²⁶¹, Quek 2006²⁵³].

Leeftijd alléén is geen contra-indicatie meer voor operatie, meerdere studies hebben laten zien dat operatie bij een leeftijd boven de 80 jaar goed mogelijk is, preoperatieve selectie op basis van comorbiditeit is echter belangrijk [Chang 2001³⁴, Clark 2005⁴⁴].

Enkele studies hebben onderzocht wat het effect is op de uitkomst van de radicale cystectomie wat betreft het tijdsinterval tussen de diagnose invasief urotheelcarcinoom en de operatie. In een retrospectieve analyse van 300 patiënten bleek dat patiënten die een interval van meer dan 90 dagen hadden meer kans hadden op een pT3 tumor of hoger, 81% versus 52% [Chang 2003³⁵]. In een andere studie met 189 patiënten bleek dat een uitstel van langer dan 12 weken een grotere kans op pT3 tumor of lymfekliermetastasen gaf, 16/19 (84%) versus 82/170 (48%). In deze studie was de 3-jaars overleving ook korter bij een interval groter dan 12 weken, 34,9 +/- 13,5% versus 62,1 +/- 14,5%. [Sanchez-Ortiz 2003²⁶⁵]. Lee et al (Lee 2006¹⁷⁴) vonden eveneens een significante verkorting van de algehele en ziektespecifieke overleving bij een interval van 93 dagen of langer in een cohort van 214 patiënten. Behalve redenen van OK-tijd en planning kunnen meerdere consulten bij andere specialisten of second opinions de oorzaak zijn van uitstel van de operatie. Een recente studie bij 592 patiënten vond echter geen associatie tussen uitstel van operatie en overleving, pT3 of positieve klieren [Nielsen 2007²²³]. Behandelopties na cystectomie worden beschreven in hoofdstuk 3.3.5 "Urinederivatatie na cystectomie".

Alternatieve behandelopties zijn brachytherapie (=inwendige radiotherapie) en uitwendige radiotherapie +/- chemotherapie. Er zijn in principe twee redenen waarom men van de standaard behandeling (radicale cystectomie) kan afwijken en kiest voor een vorm van radiotherapie.

- De patiënt komt vanwege lokale tumor uitbreiding, comorbiditeit of slechte performance status niet voor een cystectomie in aanmerking.
- De patiënt is in principe een geschikte cystectomie kandidaat, doch er wordt gekozen voor een primaire behandeling met radiotherapie om de blaas te kunnen behouden. Cystectomie wordt achter de hand gehouden voor het geval van persisterende ziekte of een recidief.

Vooral in het laatste geval is het van belang de overleving na het blaassparende alternatief te vergelijken met die na cystectomie en bovendien de kans op blaasbehoud te kunnen schatten.

In opzet curatieve uitwendige radiotherapie (zonder chemotherapie)

Van oudsher is de behandeling van het urotheelcarcinoom chirurgisch en worden voornamelijk patiënten

die om bovengenoemde redenen niet geschikt zijn voor cystectomie verwezen voor een behandeling met uitwendige radiotherapie. De publicaties over uitwendige radiotherapie beschrijven dan ook voornamelijk de uitkomsten van patiënten met hogere tumorstadia, comorbiditeit of slechte performance status en er valt geen goede uitspraak te doen over de waarde van uitwendige radiotherapie als blaassparend alternatief voor cystectomie.

Er zijn de laatste 10 jaar een beperkt aantal publicaties verschenen die de ervaringen met radiotherapie als monotherapie beschrijven. Het betreft veelal retrospectieve studies uit één centrum waarin de ervaringen over vele jaren wordt beschreven [Majewski 2004¹⁹⁸, Yavuz 2003³⁵³, Moonen 1997²¹⁷, Pos 2003²⁴⁹, Cowan 2004⁵⁰, Chung 2007⁴³].

De huidige standaard is een dosis van 50-67 Gy in fracties van 1.8-3 Gy op de blaas en de tumor. De meest gebruikte schema's zijn 50-57.5 Gy in 20 fracties of 60-66 Gy in 30-33 fracties. Er zijn voor het blaascarcinoom aanwijzingen dat een hogere dosis leidt tot een betere uitkomst [Pos 2006²⁴⁶, Majewski 2004¹⁹⁸, Pollack 1994²⁴³]. De waarde van electieve bekkenklierbestraling bij het blaascarcinoom is onduidelijk en nooit goed onderzocht. Een partiële blaasbestraling, d.w.z. bestraling van de blaastumor met marge, kan worden overwogen voor de gehele behandeling of voor een gedeelte ervan als surdosage [Pos 2006²⁴⁶, Cowan 2004⁵⁰, Pos 2003²⁴⁹, Yavuz 2003³⁵³]. Het mogelijke voordeel hiervan is reductie van acute en late toxiciteit wat mogelijkheden kan geven tot dosis escalatie. Het effect van het verkorten van de totale behandelingsstijd als middel om de uitkomst van de behandeling te verbeteren blijft onduidelijk. Twee recente studies vonden geen voordeel van verkorting van de totale behandelingsstijd [Horwich 2005¹²⁴, Majewski 2004¹⁹⁸].

Samenvattend ligt het complete response percentage na radicale radiotherapie tussen 63-75 %, de 5-jaars lokale controle ligt tussen de 40-55 % en de algehele overleving (5 jaar) varieert tussen de 32-58%. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de overleving na radiotherapie met die na cystectomie als monotherapie hebben vergeleken. Het enige vergelijkende onderzoek is een Canadees onderzoek naar de overleving van blaaskankerpatiënten. In de Alberta Cancer Registry zijn uit de periode 1984-1993, 184 patiënten geïdentificeerd die een curatieve behandeling hadden ondergaan voor spierinvasief urotheelcarcinoom [Scrimger 2001²⁷⁵]. Vierenzeventig patiënten (40%) zijn primair behandeld met uitwendige radiotherapie en 81 met chirurgie (44%). De 5-jaars overleving was 30%, waarbij er geen verschil werd gezien tussen radiotherapie of chirurgie (p=0.69).

Uitwendige radiotherapie in combinatie met chemotherapie

Een mogelijkheid om de effectiviteit van radiotherapie te vergroten is door de gelijktijdige toediening van radiotherapie met cisplatin bevattende chemotherapie (chemoradiatie). Inmiddels is er ruime ervaring met chemoradiatie bij de behandeling van het T2-T4a urotheelcarcinoom [Shipley 2005²⁸⁷, Rödel 2006²⁶⁰]. Uitgangspunt van chemoradiatie is een zo radicaal mogelijke TUR. Er zijn grofweg twee scholen te onderscheiden, een Europese en een Amerikaanse school.

In de VS geeft men ongeveer 40 Gy + cisplatin al of niet voorafgegaan door twee kuren CMV (Cisplatin, Methotrexaat, Vinblastine) [Kachnic 1997¹⁴⁴, Tester 1996³²³, Shipley 1998²⁸⁶]. Hierna vindt middels cystoscopie response evaluatie plaats, alleen complete responders ondergaan een consolidatie behandeling met 25 Gy + Cisplatin. De patiënten die geen complete remissie bereiken ondergaan alsnog een cystectomie.

In Europa wordt de chemoradiatie in één serie gegeven zonder tussentijdse response evaluatie [Danesi 2004⁵⁸, Peyromaure 2004²⁴⁰, Rodel 2002²⁵⁹, Arias 2000³]. Daarbij wordt een dosis van 24 tot 69 Gy gegeven in combinatie met Cisplatin. Ongeveer 4 à 6 weken na de deze behandeling vindt middels cystoscopie +/-TURT response evaluatie plaats. Alleen complete responders gaan in nacontrole, de rest ondergaat alsnog een cystectomie.

Met chemoradiatie komt 61-90% van de patiënten in een complete remissie, dit betekent dat 10-39% niet voor de blaassparende behandeling in aanmerking komt en alsnog een cystectomie moet ondergaan. Van de patiënten waarvan de blaas behouden blijft, is de 5-jaars algehele overleving 45-62% en is voor de lange overlevers de kans op blaasbehoud ongeveer 80% is. De toxiciteit van chemoradiatie is vooral acuut en betreft radiatie cystitis en enteritis. Op de lange termijn heeft ongeveer 2% een ernstig verminderde blaas functie (schrompelblaas) of graad 3 of 4 darmtoxiciteit. Er zijn geen gerandomiseerde studies of andere vergelijkende studies voorhanden die de overleving van chemoradiatie met cystectomie hebben vergeleken.

Brachytherapie

Patiënten met een met een solitair T1-T2 urotheelcarcinoom < 5 cm kunnen worden behandeld met een combinatie van uitwendige radiotherapie en brachytherapie. Deze behandeling wordt in Nederland al sinds de jaren '60 toegepast. De afgelopen jaren zijn er een aantal studies gepubliceerd waarvan de meeste uit Nederland komen [Blank 2007¹⁹, Pos 2005²⁴⁵, Van der Steen 2002, Wijnmaalen 2000³⁴⁶, de Crevoisier

2004⁵²]. Het betreft retrospectieve studies uit één centrum waarin de ervaringen over vele jaren worden beschreven. Bij brachytherapie wordt de patiënt eerst behandeld met uitwendige radiotherapie met een dosis van 10.5-40 Gy gevolgd door interstitiële brachytherapie met een dosis van 30-60 Gy. De meest gebruikte schema's in Nederland zijn 40 Gy in 20 fracties + 30 Gy interstitiële brachytherapie of 30 Gy in 15 fracties + 40 Gy interstitiële brachytherapie. Er is de meeste ervaring met Low Dose Rate brachytherapie, indien dit niet meer voorhanden is lijkt Pulsed Dose Rate (PDR) brachytherapie een goed alternatief. Gezien de beperkte ervaring en mogelijk tegenvallende toxiciteit lijkt High Dose Rate (HDR) brachytherapie minder geschikt [Pos 2004²⁴⁷].

De lokale controle varieert tussen de 70-88% en de 5-jaars overleving varieert van 48-73%. Ongeveer 90% van de patiënten behoudt een functionerende blaas. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de overleving na brachytherapie met die na cystectomie of externe bestraling hebben vergeleken. De enige vergelijkende studie betreft een studie waarin retrospectief de overleving na brachytherapie en cystectomie voor min of meer dezelfde patiënten selectie is vergeleken in één kliniek [Nieuwenhuijzen 2005²²⁴]. In deze studie zijn de resultaten van 108 T1-T2 patiënten behandeld met brachytherapie vergeleken met 77 T1-T2 patiënten behandeld met cystectomie. De mediane nacontrole was 54 maanden voor de patiënten behandeld met brachytherapie en 24 maanden voor de patiënten behandeld met cystectomie. De 5- en 10-jaars overleving was 62% en 50% na brachytherapie en 67% en 58% na cystectomie ($p=0.67$). De 5- en 10-jaars ziektevrije overleving was 73% en 67% na brachytherapie en 72% en 72% na cystectomie ($p=0.28$). Volgens deze studie zijn er dus geen aanwijzingen dat behandeling met brachytherapie de overleving nadelig beïnvloedt in deze selecte patiëntengroep.

Conclusies:

Wat is de optimale, in opzet curatieve, behandeling van het spierinvasieve, niet-gemetastaseerde urotheelcarcinoom?

Radicale cystectomie

Er zijn aanwijzingen dat de volledige verwijdering van de blaas (radicale cystectomie) de standaard behandeling is voor het spierinvasieve urotheelcarcinoom. De 5-jaars ziektevrije overleving varieert voor pT2 tumoren van 72 tot 81%, voor pT3 van 35 tot 58% en voor pT4 tumoren van 28 tot 44%.

Niveau 3: C Stein 2001³⁰³, Madersbacher 2003¹⁹⁷, Hautmann 2006¹⁰³, Shariat 2006²⁷⁹

Er zijn aanwijzingen dat leeftijd alléén geen contra-indicatie is voor een radicale cystectomie, preoperatieve selectie op basis van comorbiditeit is belangrijk.

Niveau 3: C Chang 2001³⁴, Clark 2005⁴⁴

Brachytherapie

Voor de patiënt die vanwege lokale tumoruitbreiding, comorbiditeit of slechte performance status niet voor cystectomie in aanmerking komt geeft in opzet curatieve uitwendige radiotherapie met een dosis van 50-67Gy/2-3 Gy een 5-jaars lokale controle van 40-55% en een 5-jaarsoverleving van 32-58%.

Niveau 3: C Majewski 2004¹⁹⁸, Yavuz 2003³⁵³, Moonen 1997²¹⁷, Pos 2003²⁴⁹, Cowan 2004⁵⁰, Chung 2007⁴³

Voor patiënten met een solitair T1G3-T2N0M0 urotheelcarcinoom < 5 cm geeft blaassparende behandeling middels brachytherapie een lokale controle tussen de 70-88%, de 5 jaars overleving varieert van 48-73%. Ongeveer 90% van de patiënten behoudt een goed functionerende blaas.

Niveau 3: C Blank 2007¹⁹, Pos 2005²⁴⁵, Van der Steen 2002, Wijnmaalen 2000³⁴⁶, de Crevoisier 2004⁵²

Er zijn aanwijzingen dat voor patiënten met een solitair T1G3-T2N0M0 urotheelcarcinoom <5 cm een blaassparende behandeling middels brachytherapie leidt tot vergelijkbare overlevingscijfers vergeleken met cystectomie. De overleving ligt tussen 50 en 70%.

Niveau 3: C Nieuwenhuijzen 2005²²⁴

Voor patiënten met een T2-T4 N0M0 urotheelcarcinoom leidt een behandeling met in opzet curatieve radiotherapie in combinatie met Cisplatin bevattende chemotherapie in 61-90% tot een complete remissie. In het geval van een complete remissie kan de blaas behouden blijven en is de 5-jaars overleving 45-62%, ongeveer 80% van de patiënten behoudt een goed functionerende blaas.

Niveau 3: C Danesi 2004⁵⁸, Peyromaure 2004²⁴⁰, Rodel 2002²⁵⁹, Arias 2000³, Shipley 1998²⁸⁶, Kachnic 1997¹⁴⁴, Tester 1996³²³

Overwegingen:

Wat is de optimale, in opzet curatieve, behandeling van het spierinvasieve, niet-gemetastaseerde urotheelcarcinoom?

Radicale cystectomie

Bij een mannelijke patiënt wordt bij een radicale cystectomie ook de prostaat verwijderd. Bij een vrouw wordt naast de blaas, de uterus met beide tubae en ovaria, de urethra en de vaginavorwand verwijderd. Nieuwe ontwikkelingen zijn de prostaatsparende cystectomie, waarvan de functionele resultaten zoals erectiele functie en continentie goed lijken [Nieuwenhuijzen 2005]. Resultaten van grote (gerandomiseerde) trials moeten afgewacht worden. Tegenstanders van prostaatsparende operaties vermelden een kans van 6% op significante prostaattumoren en de kans op recidief blaastumoren in de urethra prostatica [Hautmann 2005]. Bij vrouwen worden de urethra en de vaginavorwand gespaard om succesvol een orthotope blaassubstitutie te kunnen construeren [Stein 2007].

Een andere ontwikkeling is de laparoscopische of robot-geassisteerde radicale cystectomie [Huang 2007]. Ook deze techniek zal zich nog moeten bewijzen in langere nacontrole en wordt vooralsnog als experimenteel beschouwd.

Brachytherapie

Naast de therapeutische effecten moet ook rekening worden gehouden met de bijwerkingen, de kans op complicaties en de beschikbaarheid van de diverse modaliteiten. Verder zullen, indien gedacht wordt over een blaassparend alternatief, de blaasfunctie voorafgaande aan de behandeling en de consequenties voor de nacontrole moeten worden overwogen.

Van de (overwegend Nederlandse) literatuur over brachytherapie is bekend dat de toxiciteit mild is en de kans op complicaties gering. Gezien het relatief gering aantal patiënten dat voor brachytherapie in aanmerking komt wordt centralisatie van deze behandeling aanbevolen.

De blaasfunctie voorafgaande aan een eventuele blaassparende behandeling is van belang. Indien er voorafgaande aan een eventuele behandeling al sprake is van een zeer matige blaasfunctie lijkt een blaassparende behandeling niet zinvol.

In principe komt een behouden blaas na de behandeling in aanmerking voor levenslange nacontrole gezien de mogelijkheid tot het ontwikkelen van een recidief. Dit dient bij de besluitvorming te worden betrokken.

Neoadjuvante radiotherapie

Aanbevelingen:

Preoperatieve radiotherapie heeft geen plaats bij de verbetering van de overleving van het operabele spierinvasieve urotheelcarcinoom.

Preoperatieve radiotherapie (45/50 Gy in 1.8/2Gy) kan overwogen worden ter vermindering van de kans op een lokaal recidief bij cT3 blaastumoren.

Literatuurbespreking:

Tumor downstaging en lokale controle

Een grote retrospectieve serie uit het MD Anderson Cancer Center (n=526) toont aan dat preoperatieve radiotherapie (RT) met een dosis van 50 Gy in fracties van 2 Gy voor cT3 tumoren leidt tot een pathologische tumor downstaging in 73% van de voorbestraalde patiënten versus 29% in een niet bestraalde groep ($p < 0.0001$) (Pollack 1997²⁴², Cole 1995⁴⁶). Preoperatieve RT verbeterde de lokale controle significant van 72% naar 91% voor de patiënten met een pT3b tumor. Deze relatie werd echter niet voor T2/T3a tumoren gezien. Ook Chougule et al (Chougule 1988⁴²) vonden een downstaging na 40 Gy preoperatieve RT in 40%, met een pathologisch complete remissie (pCR) in 27%. Spera et al (Spera 1988²⁹⁸) vergeleken in een niet gerandomiseerd onderzoek een hogere dosis preoperatieve RT (40 Gy) met een lage preoperatieve dosis (5-20 Gy) met cystectomie alleen voor patiënten met een pathologisch stadium B2-D (TNM: T2-T4) urotheelcarcinoom. Het lokale recidief percentage verminderde van 27% naar 11% wanneer er een hoge dosis werd gegeven t.o.v. de lage dosis of cystectomie alleen. Ook Smith et al (Smith 1982²⁹²) beschreven een positief effect van preoperatieve RT op het lokaal recidief percentage. Het bereiken van een pathologische tumor downstaging wordt in praktisch alle gepubliceerde studies over preoperatieve RT gezien als een significante prognostische factor voor overleving en/of lokaal recidief (Chougule 1988⁴², Spera 1988²⁹⁸, Smith 1982²⁹², Pollack 1994²⁴³, Fossa 1991⁷⁹).

Drie gerandomiseerde studies analyseerden het effect van preoperatieve RT op tumor downstaging: het percentage pCR nam toe van 0% naar 24% in de studie van Blackard en Byar (Blackard 1972), van 9% naar 34% in de studie van Slack et al (Slack 1977²⁹⁰) en van 18% naar 55% in de studie van Anderstrom et al (Anderstrom 1983⁵). Slack en Blackard en Byar deden geen melding van het lokaal recidief percentage en in de studie van Anderstrom werd geen verschil in lokaal recidief percentage gezien. Deze laatste betrof een kleine studie van 44 patiënten met slechts 1 lokaal recidief in de cystectomie arm.

Overleving

Verschillende niet gerandomiseerde series beschrijven een toename in overleving na 40-50 Gy preoperatieve RT. Spera et al (Spera 1988²⁹⁸) beschrijven een 5-jaars overleving van 63% voor de patiëntengroep met een hoge preoperatieve dosis versus 21% voor de lage dosis of niet bestraalde groep. Pollack et al (Pollack 1997²⁴²) vonden in een retrospectief onderzoek een overlevingsvoordeel van preoperatieve RT bij patiënten met c/p T3b urotheelcarcinomen (van 40% naar 52%) ofschoon dit verschil niet significant was. Voor de lagere tumorstadia werd dit verschil niet gezien. Ook Batata et al (Batata 1981¹⁶) vonden een verbetering in 5-jaarsoverleving voor B2-D1 (TNM T2-4) tumoren van 19% naar 30% na preoperatieve RT, terwijl dit verschil voor lagere tumorstadia niet gezien werd.

Er zijn 6 gerandomiseerde studies naar de waarde van preoperatieve RT op de overleving. De grootste gerandomiseerde trial (234 evalueerbare patiënten) met preoperatieve RT (45 Gy/1.8-2.2 Gy) voor spierinvasieve tumoren liet een niet significante toename in 5-jaars overleving van 33% naar 45% zien (Slack 1977²⁹⁰). In een subgroep analyse waarbij patiënten werden uitgesloten die ook adjuvante chemotherapie kregen, was de overleving wel significant verbeterd van 25% naar 52%. Nadeel van deze studie was dat bijna de helft van de patiënten niet de voorgeschreven behandeling kreeg en geëxcludeerd werd uit de analyse. De SWOG trial met een preoperatieve dosis van 5 x 4 Gy liet geen winst in overleving zien (Smith 1997). De gerandomiseerde studie van van Anderson (1983) liet een kleine winst in 5-jaars overleving zien van 61% naar 72% die echter niet significant was. Nadeel van deze studie was, naast het kleine aantal patiënten, de heterogeniteit van het radiotherapieschema (32-54 Gy). Ook de driearmige studie van Blackard en Byar (Blackard 1972¹⁸) die randomiseerde tussen chirurgie alleen versus chirurgie voorafgegaan door een preoperatieve dosis van 45 Gy in 4-5 weken versus radiotherapie alleen met een dosis 50-60 Gy in 4-6 weken, liet geen verschil in overleving tussen de drie armen zien.

In een meta-analyse van bovenstaande gerandomiseerde trials door Huncharek et al (Huncharek 1998¹²⁹) werd een kans voor verschil in 5-jaars overleving beschreven van 0.71 (CI 0.48-1.06) ten gunste van de preoperatieve radiotherapie, hetgeen dus net niet significant is. Na weglaten van de grootste trial i.v.m. een mogelijke bias doordat veel patiënten de voorgeschreven behandeling niet hadden gekregen, bleef er een kans voor overleving over van 0.95 (CI 0.57-1.55). Geconcludeerd werd dat winst in overleving niet bewezen was (Huncharek 1998¹²⁹, Widmark 2003³⁴⁵).

Toxiciteit

In de meeste niet gerandomiseerde studies wordt geen melding gedaan van een toegenomen toxiciteit. Chougule et al (Chougule 1988⁴²) vonden geen toegenomen ernstige toxiciteit in de voorbestraalde groep t.o.v. de cystectomie alleen groep (10% versus 3%). In de driearmige studie van Blackard en Byar (Blackard 1977¹⁸) bleek er geen verschil in toxiciteit te zijn. In de overige gerandomiseerde studies werd geen toename in toxiciteit door de radiotherapie beschreven.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat preoperatieve radiotherapie voor een operabel urotheelcarcinoom met een gemiddelde dosis van 45-50 Gy in fracties van 1.8-2 Gy na 4-6 weken tot een downstaging van de tumor leidt.

Niveau 2: A2 Anderstrom 1983⁵, Slack 1977²⁹⁰, Blackard 1972¹⁸, Pollack 1997²⁴²

Er zijn aanwijzingen dat preoperatieve radiotherapie tot een vermindering in lokaal recidief percentage leidt bij cT3 spierinvasieve tumoren.

Niveau 3: C Cole 1995⁴⁶, Spera 1988²⁹⁸, Whitmore 1981

Het is niet aannemelijk dat preoperatieve radiotherapie voor het operabele spierinvasieve urotheelcarcinoom tot een verbeterde overleving leidt.

Niveau 2: B Huncharek 1998¹²⁹, Widmark 2003³⁴⁵

Er zijn aanwijzingen dat preoperatieve radiotherapie met een dosis van 45-50 Gy/1,8-2 Gy de toxiciteit na chirurgie niet significant doet toenemen.

Niveau 3: C Blackard 1977¹⁸, Chougule 1988⁴²

Overwegingen:

De gerandomiseerde studies naar de waarde van preoperatieve radiotherapie zijn alle uit de jaren '70-'80. Zowel chirurgische als radiotherapeutische technieken zijn sindsdien zodanig veranderd dat de vraag zich opdringt of deze resultaten nog gelden bij de huidige wijze van behandeling. In de jaren '70-'80 behoorde preoperatieve bestraling in vele instituten tot de standaard procedure doch is geleidelijk uit zwang geraakt zonder dat hiervoor harde argumenten waren. In de meeste Nederlandse urologische en radiotherapeutische instituten wordt anno 2007 de preoperatieve bestraling bij spierinvasief urotheelcarcinoom niet standaard geadviseerd.

Vanuit palliatief oogpunt is het wenselijk om de kans op een bekkenrecidief na cystectomie zoveel mogelijk te verminderen, omdat dit tot ernstige en moeilijk behandelbare klachten kan leiden.

Neoadjuvante chemotherapie

Aanbevelingen:

Er is geen standaard indicatie voor het geven van neoadjuvante chemotherapie bij het spierinvasieve urotheelcarcinoom.

Bij hoog-risico patiënten die in aanmerking komen voor een cystectomie kan cisplatin bevattende combinatie chemotherapie worden overwogen, waarbij echter een mogelijk gering overlevingsvoordeel moet worden afgewogen tegen de nadelen van de toxiciteit.

Literatuurbespreking:

Na cystectomie voor het spierinvasieve urotheelcarcinoom ontwikkelt ongeveer 50% van de patiënten metastasen. De belangrijkste prognostische factor voor overleving is het (p) pathologische stadium na resectie. Voor pT2 tumoren is de 5-jaars overleving 60-80% terwijl voor pT4 tumoren de 5-jaars overleving 0-20% is. Zowel uitbreiding buiten de blaas als uitgebreide pelviene lymfekliermetastasering leiden tot een hogere kans op een postcystectomie recidief. (Stein 2001³⁰³).

Een strategie om de overleving van het spierinvasieve urotheelcarcinoom te verbeteren is toevoegen van chemotherapie vooraf (neoadjuvant) aan de cystectomie. De rationale voor behandeling met chemotherapie voorafgaand aan een lokale radicale behandeling is om micrometastasen te behandelen die reeds bij diagnose aanwezig zijn en daarmee de curatiekans na resectie te verhogen.

Het urotheelcarcinoom van de blaas is gevoelig voor cisplatin-combinatie chemotherapie met respons percentages (partiële respons + complete respons) van 40-75%. Dit is de rationale om met cisplatin combinatie chemotherapie een neoadjuvante behandelingsstrategie te exploreren. Neoadjuvante chemotherapie wordt in de literatuur voorgesteld bij patiënten met een klinisch stadium cT2 tot cT4a spierinvasief urotheelcarcinoom van de blaas die geopereerd of bestraald kunnen worden.

Een mogelijk belangrijk voordeel van een neoadjuvante strategie is de mogelijkheid om de respons op chemotherapie van een primaire tumor vast te stellen. Dit laatste heeft mogelijk prognostische consequenties, waarbij responders een betere prognose lijken te hebben dan non-responders (Splinter 1992³⁰⁰).

Een nadeel van een neoadjuvante strategie is de discordantie tussen klinische en pathologische respons. De kans op een pathologische CR (pCR) na neoadjuvante chemotherapie is afhankelijk van het stadium en grootte van de primaire tumor. In een kleine niet-gerandomiseerde neoadjuvante studie werd na MVAC chemotherapie bij patiënten met een T2/T3a tumor vaker een pCR gezien dan bij patiënten met een T3b/T4 tumor (Schulz 1994²⁷³). Een ander nadeel van een neoadjuvante strategie is dat de effectieve lokale behandeling, bijvoorbeeld cystectomie, wordt uitgesteld. Dit uitstel kan een negatief effect hebben op de het uiteindelijke resultaat in die patiënten die niet reageren op de chemotherapie.

Gerandomiseerde neoadjuvante studies

Er zijn meerdere gerandomiseerde trials die neoadjuvante cisplatin combinatie chemotherapie gevolgd door cystectomie en/of radiotherapie vergeleken hebben met cystectomie alleen bij spierinvasief

urotheelcarcinoom van de blaas, o.a. de Nordic-164 en Nordic-2 trials (Malmström 1996²⁰², Sherif 2002). Onderstaande twee studies zijn echter de belangrijkste studies.

MRC/EORTC trial

Dit is de grootste neoadjuvante studie uitgevoerd door de MRC en de EORTC (Lancet 1999). In deze studie werden 976 patiënten geïnccludeerd gedurende 5,5 jaar in 106 participerende centra. Patiënten met een klinisch stadium T2-T4a, N0-NX, M0 urotheelcarcinoom van de blaas werden gerandomiseerd tussen 3 kuren CMV (cisplatin, methotrexaat en vinblastine) of geen neoadjuvante chemotherapie, gevolgd door de door ieder instituut vastgestelde keus voor lokale behandeling (radicale cystectomie of lokale radiotherapie). De mortaliteit ten gevolge van chemotherapie bedroeg 1% en die t.g.v. de cystectomie 3.7%. Het absolute 3-jaars overlevingsvoordeel van chemotherapie bedroeg 5,5% (55,5 vs 50%), dit was niet significant (95% CI 0.5-11.0, P=0.075) vanwege het feit dat de power van de trial was berekend om een absolute 3-jaars overlevingsverbetering van 10% te laten zien.

INT 0080 trial

Dit is een neoadjuvante studie die is uitgevoerd in de Verenigde Staten door de SWOG/Intergroup (Grossman 2003⁹⁵). In deze studie werden slechts 317 patiënten geïnccludeerd gedurende 11 jaar in 126 participerende centra. Patiënten met een cT2-T4a, N0M0 urotheelcarcinoom van de blaas werden, na stratificatie voor stadium (cT2, cT3, cT4a) en leeftijd (< 65 jaar of >= 65 jaar), gerandomiseerd tussen wel of niet 3 preoperatieve chemotherapie kuren MVAC (Methotrexaat, Vinblastine, Adriamycine en Cisplatin). Een derde van de patiënten die neoadjuvante chemotherapie kregen hadden graad 3 of meer hematologische en gastro-intestinale toxiciteit. Na een mediane nacontrole van 8,7 jaar bedroeg de mediane overleving 77 maanden voor de neoadjuvante chemotherapie gevolgd door cystectomie groep versus 46 maanden voor de cystectomie groep alleen (p=0.06). Ook de 5-jaars overleving verschilde niet significant (57% versus 43%; p=0.06).

Meta-analyse

De meerderheid van de neoadjuvante gerandomiseerde studies hebben onvoldoende power en hebben geleid tot verschillende interpretaties (Schulz 1994²⁷³, MRC studie 1999, Grossman 2003⁹⁵, Malmström 1996²⁰², Sherif 2002²⁸³, Shipley 1998²⁸⁶). In 2005 is de Cochrane database meta-analyse verschenen die data van 3005 individuele patiënten van 11 gerandomiseerde studies waarin neoadjuvante chemotherapie gevolgd door een lokale behandeling wordt vergeleken met een lokale therapie alleen. Ook de data van de INT0080 en de EORTC studie zijn hierin meegenomen. Voor alle trials, inclusief de studies met single agent cisplatin was de totale analyse niet significant in het voordeel van neoadjuvante chemotherapie. Er is een absolute overlevingsverbetering van 4% na 5 jaar (95% CI 0-7%). Vergeleken met geen neoadjuvante therapie resulteerde neoadjuvante cisplatin combinatie chemotherapie in een absolute verbetering van de 5-jaars overleving van 5% (van 45 naar 50%). De HR van neoadjuvante cisplatin combinatie chemotherapie was 0,86 (95% CI 0,77-0,95%, p=0.003). Deze subset analyse moet gezien worden in de context van de totale resultaten die niet duidelijk positief zijn en vergelijkbaar zijn met de resultaten van de EORTC/MRC studie welke het meeste bijdroeg in aantal patiënten.

Deze meta-analyse heeft studies geïnccludeerd die niet eerder zijn gepubliceerd. De kwaliteit van de data en nacontrole is derhalve niet gewaarborgd. Er zijn geen data over eventuele vervolgbehandeling na residuale ziekte na cystectomie. Inclusie van de meeste studies heeft lang geduurd hetgeen de representativiteit van de patiënten onzeker maakt. Ditzelfde geldt voor een relatief lage mediane leeftijd bij de EORTC/MRC en INT0080 studies.

De conclusie van de auteurs van de Cochrane meta-analyse is dat de HR voor alle trials gecombineerd neigt naar een overlevingsvoordeel voor neoadjuvante chemotherapie en dat cisplatin-bevattende combinatiechemotherapie een algeheel overlevingsvoordeel geeft. Dit laatste is een subgroepanalyse met een daarbij behorende beperkte waarde.

Conclusies:

Neoadjuvante chemotherapie bij spierinvasief urotheelcarcinoom van de blaas geeft geen significante verbetering van de overleving.

Niveau 1: A1 Cochrane Database 2005⁴⁵; A2 EORTC/MRC studie 1999, Grossman 2003⁹⁵

Adjuvante chemotherapie

Aanbevelingen:

Er is geen standaard indicatie voor het geven van adjuvante chemotherapie na een radicale cystectomie in verband met een urotheelcarcinoom.

Literatuurbespreking:

Er zijn geen eenduidige data over de rol van eventuele adjuvante systemische chemotherapie bij patiënten met een spierinvasief urotheelcarcinoom. Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan van voldoende omvang die een overlevingsvoordeel laten zien. De selectie bias, kleine aantallen en methodologische problemen van aanwezige studies weerhouden het trekken van eenduidige conclusies (Freiha 1996⁸², Studer 1994³¹⁵, Skinner 1991²⁸⁸, Stöckle 1992³¹⁴, Bono 1989²⁶).

Het ontbreken van data en de relevantie van de vraag heeft geleid tot een adjuvante EORTC studie om deze data te genereren.

Conclusies:

Er zijn op dit moment geen overtuigende gerandomiseerde data die aantonen dat adjuvante chemotherapie na radicale cystectomie zinvol is.

Niveau 2: B Studer 1994³¹⁵, Freiha 1996⁸², Skinner 1991²⁸⁸, Stöckle 1992³¹⁴

Urine derivatie na cystectomie

Aanbevelingen:

Het wordt aanbevolen om patiënten te behandelen in centra waar ervaring is met de diverse technieken voor urine derivatie.

Patiënten moeten geïnformeerd worden over de verschillende opties en de uiteindelijke keuze moet tot stand komen in samenspraak met de patiënt.

Levenslange nacontrole wordt aanbevolen om complicaties op te sporen.

Literatuurbespreking:

Momenteel zijn er 3 behandelopties na cystectomie: een incontinent stoma (uretero-ileocutaneostomie), een continente pouch of een orthotope blaassubstitutie. De in het verleden toegepaste ureterosigmoïdeostomie moet als obsoleet worden beschouwd, gezien de hoge incidentie van opstijgende UWI's en het risico op het ontwikkelen van een tumor in het sigmoid.

Er is onderzoek gedaan naar de lange termijn kwaliteit van leven bij patiënten met diverse urine derivaties. De meerderheid van de patiënten geeft aan een goede totale kwaliteit van leven te hebben met relatief weinig problemen op emotioneel, sociaal en lichamelijk vlak. Meest voorkomende problemen waren gerelateerd aan de urine derivatie en aan de seksuele functies (Hart 1999⁹⁹, Kitamura 1999¹⁵², Mansson 1999²⁰⁵). Een recente review naar kwaliteit van leven na cystectomie kon geen verschil aantonen tussen een continente derivatie en een incontinent stoma. Er werd geen enkele gerandomiseerde, prospectieve studie gevonden (Gerharz 2005⁸⁸).

Recentelijk vond er een consensus vergadering plaats onder auspiciën van het WHO en SIU met als doel om evidence-based aanbevelingen te kunnen doen (Hautmann 2007¹⁰¹). Bij de algemene aanbevelingen werd besproken dat er geen data voorhanden zijn om een uitspraak te doen over de keuze voor soort urine derivatie, keuze voor darmsegment of keuze voor anastomose techniek tussen ureteren en darmsegment (in relatie met de nierfunctie).

In veel centra is het aanleggen van een orthotope blaassubstitutie de behandeling van eerste keus geworden.

Algemene contra-indicaties voor deze meer complexe procedures zijn ernstige neurologische of psychiatrische aandoeningen, een korte levensverwachting en nier- of leverfunctiestoornissen. Specifieke contra-indicaties voor orthotope blaasvervanging zijn urotheelcarcinoom in de urethra prostatica, uitgebreid CIS, status na hoge dosis radiotherapie op het bekken, complexe urethra stricturen. Patiënten die in

aanmerking komen voor een continent urostoma moeten gemotiveerd en handig zijn om zelfcatherisatie te leren.

Uretero-ileocutaneostomie

De uretero-ileocutaneostomie ("Bricker") is een betrouwbare behandelingsoptie met bewezen effectiviteit. Na lange (tientallen jaren) nacontrole blijken echter bij 20% van de patiënten stoma problemen voor te komen en bij 30% is er sprake van dilatatie van de hoge urinewegen (Neal 1985²²¹). Het nadeel van het urostoma is voornamelijk cosmetisch van aard. In de WHO consensus aanbevelingen (Hautmann 2007¹⁰¹) wordt ook benadrukt dat complicaties van de hoge urinewegen vaak voorkomen. Om deze complicaties tijdig te identificeren is levenslange nacontrole geïndiceerd. Echo alleen zou niet voldoende zijn, omdat hiermee obstructie kan worden gemist.

Continente pouch

De continente pouch operatie is de laatste twee decennia routine geworden. Een 3-tal ontwikkelingen waren hiervoor verantwoordelijk:

1. het principe van darm detubularisatie om een lagedruk reservoir te maken in de vorm van ballonvormige zak;
2. het construeren van een anti-reflux mechanisme en een continentie mechanisme;
3. de mogelijkheid tot zelfcatheterisatie. Er zijn diverse continente reservoirs ontwikkeld.

Het merendeel maakt gebruik van een ileum segment, de ileocoecaal hoek of het sigmoid (Benson 1999¹⁷). Vroege en late complicaties worden gezien bij 12% en 37% van de patiënten voor respectievelijk ileocoecaal hoek en sigmoid (Lampel 1996¹⁷²). Tot de late complicaties behoren ureterstricturen/obstructie, incontinentie, problemen met catheteriseren en steenvorming. Metabole complicaties komen vaak voor, maar blijven in de meeste gevallen tot een minimum beperkt. Hiervoor is een juiste patiënten selectie en educatie van belang, naast het gebruik van een adequaat stuk darmsegment en tijdige interventie (Mills 1999²¹⁴). Het nadeel blijft echter dat er nog steeds een stoma nodig is. In de WHO consensus aanbevelingen wordt de Kock-pouch als min of meer obsoleet beschouwd, m.n. door het aanzienlijke aantal complicaties gerelateerd aan intussusceptie van de klep.

Orthotope blaas vervanging

Neo-blaas reconstructie of orthotope blaasvervanging wordt al bijna 20 jaar toegepast bij de man en recent ook bij de vrouw. Het reservoir wordt aangesloten op de urethra en het grote voordeel is dat er geen stoma nodig is. De mictie komt op gang door buikpers of ontleding van de blaas vindt plaats door CIC. Nadelen zijn nachtelijke incontinentie en residuvorming waarvoor CIC noodzakelijk is. Vaak is er overdag wel voldoende controle, maar blijft nachtelijk urineverlies een probleem. Op de lange termijn komt residu vorming bij bijna de helft van de patiënten voor (Steven 2000³¹³) waarvoor CIC noodzakelijk is. De WHO consensus aanbevelingen: Een eenvoudige end-to-side refluierende anastomose op een afferente lis van een lage-druk reservoir, gecombineerd met frequente mictie en regelmatige nacontrole geeft het minste aantal complicaties. Vanuit oncologisch oogpunt is er geen plaats voor routinematig uitvoeren van een prostaat-sparende cystectomie. Er zijn data dat het bij de vrouw oncologisch verantwoord is om de anterieure vaginawand te sparen, t.b.v. van de seksuele functie.

Conclusies:

Er zijn geen level 1 of 2 studies voorhanden op basis waarvan een vorm van derivatie beter kan worden geacht dan een andere vorm van derivatie.

Niveau 4

Overwegingen:

Uitgebreide voorlichting over de diverse procedures met de voor- en nadelen en ook de eventuele lange termijn complicaties dient plaats te vinden alvorens samen met de patiënt tot een keuze te komen. Hierbij moet ook rekening worden gehouden met de patiënt zelf (leeftijd, algehele conditie, bekwaamheid en handigheid etc.).

Lymfeklierdissectie

Literatuurbespreking:

Ondanks de vroege en agressieve behandeling van het invasieve urotheelcarcinoom is de kans op lymfekliermetastasen bij een radicale cystectomie bijna 25% [Stein 2006³⁰⁶]. Een lymfeklierdissectie (LKD) geeft de meest accurate pathologische stadiëring. Al in de jaren '50 viel het op dat de kans op een recidief in het kleine bekken vergroot was na alleen een cystectomie, sindsdien wordt een cystectomie gecombineerd met een LKD [Stein 2006³⁰⁶, NICE, EAU guidelines]. In 1982 publiceerde Skinner zijn studie met een nauwkeurige uitgebreide lymfeklierdissectie waarin 36% van de patiënten met positieve lymfeklieren langdurig overleefden [Skinner 1982²⁸⁹]. Toch blijkt in een analyse op basis van de SEER database dat in de VS in 40% van de 1923 radicale cystectomieën voor blaaskanker in de jaren 1988 tot 1996 geen lymfeklierdissectie gedaan is [Konety 2003¹⁵⁹]. Patiënten met geen of 1-3 verwijderde lymfklieren hadden een slechtere kankerspecifieke overleving dan patiënten waarbij meer klieren werden verwijderd (HR 1-1,2 versus 0,41-0,58). Het optimum lijkt bij 10-14 verwijderde klieren te liggen.

Ook in een Deens cohort werd bij 99 van de 339 patiënten in de periode 1992-1998 geen lymfeklierdissectie uitgevoerd [Knap 2003¹⁵⁴]. De Nx patiënten werden echter niet meegenomen in de analyse voor overleving.

Een gerandomiseerde studie tussen cystectomie alleen en radicale cystectomie plus LKD is niet gedaan.

In meerdere richtlijnen zoals van de EAU en NICE wordt geadviseerd een radicale cystectomie te combineren met een lymfeklierdissectie. De laatste tijd zijn er meerdere reviews verschenen over de lymfeklierdissectie bij spierinvasief urotheelcarcinoom [Liedberg 2006¹⁸⁰, Stein 2006³⁰⁶ en 2006B, Sanderson 2006²⁶⁷, Thalmann 2003³²⁴]

Hoe uitgebreid?

Aanbevelingen:

Hoe uitgebreid moet de lymfeklierdissectie (LKD) uitgevoerd worden?

Een radicale cystectomie wordt altijd gecombineerd met een lymfeklierdissectie.

Bij een lymfeklierdissectie moet tenminste beiderzijds het gebied van de standaard klierdissectie verwijderd worden, dwz. proximaal de bifurcatie van de arteria iliaca communis, lateraal de nervus genitofemoralis, distaal de vena iliaca circumflexa en de endopelviene fascie. Tevens worden de klieren uit de fossa obturatoria verwijderd.

Literatuurbespreking:

Hoe uitgebreid moet de lymfeklierdissectie (LKD) uitgevoerd worden?

Er kan onderscheid gemaakt worden tussen een beperkte, standaard en uitgebreide LKD. Een *beperkte* LKD bestaat uit het verwijderen van de klieren uit de fossa obturatoria, dat wil zeggen weefsel tussen de nervus obturatorius en de vena iliaca externa. In een studie van Knap [Knap 2003¹⁵⁴] werd bij 240 patiënten een beperkte LKD gedaan. Bij 70 patiënten betrof het een bilaterale LKD waarbij gemiddeld 10 (2-38) klieren werden verwijderd.

De grenzen van een *standaard* LKD zijn proximaal de bifurcatie van de arteria iliaca communis, lateraal de nervus genitofemoralis, distaal de vena iliaca circumflexa en de endopelviene fascie en eveneens worden de klieren uit de fossa obturatoria verwijderd. In een kadaverstudie werd een standaard lymfeklierdissectie gedaan waarbij alle klier- en vetweefsel werd verwijderd. Gemiddeld werden in de 30 stoffelijke overschotten 22,7 +/- 10,2 lymfeklieren (range 8 tot 56) gevonden, waarbij er grote interindividuele verschillen waren [Weingartner 1996³⁴²]. Op basis van deze studie zou bij een standaard lymfeklierdissectie ongeveer 20 klieren verwijderd moeten worden.

In een Egyptische studie [Abdel-Latif 2004¹] werden bij 418 patiënten gemiddeld 17,9 +/- 6,7 klieren verwijderd. Bochner [Bochner 2004²⁰] beschrijft 56 patiënten die een standaard LKD ondergingen, gemiddeld werden 8 klieren verwijderd. In een Japanse studie werden bij 146 patiënten gemiddeld 14 klieren (2-42) gevonden [Honma 2006¹²³]. Madersbacher et al [Madersbacher 2003¹⁹⁷] verwijderden gemiddeld 20 klieren (1-40) bij 452 patiënten in de periode van 1984 tot 1997.

Een *uitgebreide* LKD bestaat uit een standaard LKD waarbij de proximale grens de aortabifurcatie is of soms zelfs nog meer naar craniaal tot aan de arteria mesenterica inferior. Onderzoek uit Mainz toonde in

302 patiënten aan dat het gemiddelde aantal verwijderde klieren 14,7 was (1-46) [Leissner 2000¹⁷⁶]. Het aantal lymfeklieren varieerde significant tussen de verschillende operators, er was echter geen significante relatie met het aantal cystectomieën per operator. Vazina et al [Vazina 2004³³³] vonden gemiddeld 25 klieren (2-80) in 176 patiënten. Bochner [Bochner 2004²⁰] beschrijft eveneens 88 patiënten die een uitgebreide LKD hebben ondergaan waarin gemiddeld 22,5 klieren worden gevonden. Dit betekent dus dat meer klieren verwijderd worden bij uitgebreidere lymfeklierdissecties.

In een poging de lymfeklierdissectie te standaardiseren verzamelde Herr [Herr 2004¹⁰⁸] de resultaten van 16 urologen uit 4 grote centra in de USA in de periode 2000-2002. De data van 1091 cystectomieën werden geëvalueerd. Het aantal gevonden klieren was niet gerelateerd aan het aantal uitgevoerde operaties per uroloog. Twintig procent van de patiënten hadden lymfekliermetastasen. Bij een beperkte LKD werden gemiddeld 4 klieren verwijderd, bij een standaard LKD 12 klieren en bij een uitgebreide LKD 25 klieren. Herr concludeert dat bij 75-80% van de patiënten minstens een standaard LKD uitgevoerd moet worden, waarbij tenminste 10-14 klieren verwijderd moeten worden.

Verschillende auteurs hebben onderzocht waar eventuele positieve klieren zich bevinden. In een prospectieve multicenter studie hebben Leissner et al [Leissner 2004¹⁷⁵] de anatomische distributie van lymfekliermetastasen onderzocht waarbij de arteria mesenterica inferior de bovengrens was. Tussen 1999 en 2002 werden 290 radicale cystectomieën uitgevoerd waarbij gemiddeld 43,1 klieren (range 11-99) verwijderd werden. In totaal werden 599 kliermetastasen gevonden bij 81 patiënten (27,9%). Het percentage patiënten met positieve klieren nam toe met het pT-stadium. De meeste positieve klieren werden gevonden in de fossa obturatoria beiderzijds en naast de iliacale vaten. Alleen positieve klieren boven de aortabifurcatie komen niet voor, zij worden altijd vergezeld van positieve klieren op lagere stations. Wanneer alleen de 29 patiënten met 1 positieve klier bekeken worden blijkt dat bij 10 patiënten wel metastasen buiten de fossa obturatoria werden gevonden.

In de studie van Vazina [Vazina 2004³³³] hadden 43/176 (24,4%) lymfekliermetastasen. Twee van de 64 patiënten (3%) met een pT2 tumor hadden metastasen buiten het kleine bekken. Van de patiënten met een pT3/4 tumor had 16% metastasen buiten het gebied van de standaard LKD, namelijk ter hoogte van arteria iliaca communis en bij de aortabifurcatie, echter al deze patiënten (op 1 na) hadden ook metastasen in de lagere stations. Abol-Enein [Abol-Enein 2004] voerde in een prospectieve studie een uitgebreide LKD uit bij 200 patiënten tot aan het niveau van de arteria mesenterica inferior. Het gemiddelde aantal verwijderde klieren was 50,6 +/- 14,4; 48 patiënten (24%) hadden lymfekliermetastasen. Tweeëntwintig patiënten hadden 1 positieve lymfeklier en op 1 na waren deze allemaal in het kleine bekken gelokaliseerd. Metastasen buiten het kleine bekken kwamen alleen voor indien er multipole positieve klieren waren, deze zijn dan altijd geassocieerd met positieve klieren in de fossa obturatoria en/of ter hoogte van de arteria iliaca interna.

Meerdere studies [Abol-Enein 2004², Mills 2001²¹⁵, Leissner 2004¹⁷⁵] hebben aangetoond dat ook al is de primaire tumor strikt aan één kant van de blaas gelokaliseerd er een grote kans (23-41%) is op bilaterale metastasen, dit betekent dat een unilaterale LKD insufficiënt is.

Conclusies:

Hoe uitgebreid moet de lymfeklierdissectie (LKD) uitgevoerd worden?

Er zijn aanwijzingen dat bij resectie van klieren alleen uit de fossa obturatoria, lymfekliermetastasen worden gemist.

Niveau 3: C Leissner 2004¹⁷⁵, Vazina 2004³³³, Abol-Enein 2004² Er zijn aanwijzingen dat positieve lymfeklieren boven de aortabifurcatie niet voorkomen zonder positieve klieren op meer caudaal gelegen stations.

Niveau 3: C Leissner 2004¹⁷⁵, Vazina 2004³³⁰, Abol-Enein 2004²

Er zijn aanwijzingen dat er geen plaats is voor een unilaterale lymfeklierdissectie.

Niveau 3: C Abol-Enein 2004², Mills 2001²¹⁵, Leissner 2004¹⁷⁵

Overwegingen:

Hoe uitgebreid moet de lymfeklierdissectie (LKD) uitgevoerd worden?

Het aantal gevonden lymfeklieren wisselt per patiënt [Weingartner 1996³⁴²]. Indien de patiënt eerder in het kleine bekken is geopereerd of is bestraald of ernstige comorbiditeit heeft die de operabiliteit van de patiënt beïnvloedt kan dit een reden zijn om minder klieren te verwijderen. Andere redenen voor de wisselende

opbrengst van de LKD zijn de ervaring van de operateur, de aandacht die de patholoog besteedt aan het preparaat en de methode van aanleveren van de lymfeklieren. Het blijkt dat indien de verschillende klierstations gescheiden aangeleverd worden de opbrengst aan klieren groter is [Bochner 2001²¹, Bochner 2004²⁰, Stein 2007³⁰⁴].

De morbiditeit van een uitgebreide LKD is gering, de operatietijd wordt gemiddeld met 60 minuten verlengd [Leissner 2000¹⁷⁶, Leissner 2004¹⁷⁵, Stein 2001³⁰³, Poulsen 1998²⁵⁰, Brössner 2004³²]. Sommige auteurs vermelden echter dat de cystectomie sneller uitgevoerd kan worden na een uitgebreide LKD.

Overlevingsvoordeel

Aanbevelingen:

Is er een overlevingsvoordeel voor patiënten bij een uitgebreide lymfeklierdissectie?

Aangeraden wordt tijdens een cystectomie ten minste het gebied van de standaard LKD te verwijderen.

Literatuurbespreking:

Is er een overlevingsvoordeel voor patiënten bij een uitgebreide lymfeklierdissectie?

Leissner [Leissner 2000¹⁷⁶] evalueerde retrospectief 302 patiënten en vond een significante verbetering van de overleving indien meer dan 16 klieren verwijderd werden. De 5-jaars ziektevrije overleving nam toe van 40% tot 55% bij pT3 tumoren en van 25% tot 53% bij patiënten met maximaal 5 lymfekliermetastasen. Ook in 172 patiënten met een gelokaliseerd urothelcarcinoom zonder lymfekliermetastasen nam de 5-jaars ziektevrije overleving toe van 63% naar 85%.

Poulsen [Poulsen 1998²⁵⁰] onderzocht 194 patiënten die geopereerd werden in de periode van 1990 tot 1997 door dezelfde operateur. Van 1990 tot 1993 werd bij 68 patiënten een standaard LKD uitgevoerd, bij 126 opeenvolgende patiënten vanaf maart 1993 werd een uitgebreide LKD gedaan. Het aantal verwijderde klieren nam toe van 14 (5-30) tot 25 (9-67). Een uitgebreide LKD verbeterde de 5-jaars ziektevrije overleving in de subgroep van 117 patiënten met een pT3a tumor of minder met lymfekliermetastasen van 64% naar 85% en bij de 104 patiënten met een pT3a of minder zonder lymfekliermetastasen van 71% naar 90%. De overleving van patiënten met een pT3b/pT4 tumor werd niet beïnvloed door de uitgebreidheid van de LKD. In een update van deze studie [Steven 2007³¹²] werden 336 patiënten, behandeld met een uitgebreide LKD in de periode van maart 1993 tot juni 2005, onderzocht. Het gemiddeld aantal gevonden klieren was 27 (7-78). In totaal hadden 64 patiënten (19%) lymfekliermetastasen, de 5 jaarsoverleving van de 22 patiënten met lymfekliermetastasen boven de iliaca-bifurcatie was met 37% gelijk aan de 41% van de totale N+ groep. De 5-jaars ziektevrije overleving was significant beter bij 5 of minder metastasen (50% vs 0%).

In een analyse van 322 patiënten behandeld met een radicale cystectomie en standaard LKD met een nazorg tot 10 jaar geopereerd in de periode van 1980-1990 zonder voorbestraling of (neo)adjuvante chemotherapie werden gemiddeld 8-11 klieren verwijderd [Herr 2002¹⁰⁹]. Vierenzestig (20%) van de patiënten hadden lymfekliermetastasen. In pN0 patiënten was de 5-jaars ziektevrije overleving 82% indien 9 of meer lymfeklieren waren verwijderd ten opzichte van 41% bij minder verwijderde klieren. Voor patiënten met pN+ ziekte was de 5-jaars ziektevrije overleving 20% indien minder dan 11 klieren onderzocht werden ten opzichte van 50% indien meer dan 11 klieren onderzocht werden. Eenzelfde analyse werd uitgevoerd met data van 637 patiënten in de persoonlijke serie van Herr geopereerd tussen 1979-1995 [Herr 2003¹¹³]. In de 458 (77%) pN0 patiënten was de overleving beter wanneer 11 of meer klieren verwijderd waren, bij pN+ gold dit voor 13 of meer verwijderde klieren.

In een grote studie van in totaal 1054 patiënten geopereerd middels radicale cystectomie en uitgebreide LKD tussen 1971 en 1997 was de 10-jaars ziektevrije overleving voor alle pN0 patiënten (n=808, 77%) 75% versus 34% voor alle pN+ patiënten [Stein 2001³⁰³]. Patiënten met minder dan 5 positieve klieren hadden een significant betere overleving (41% vs 24%).

Vieweg et al [Vieweg 1999³³⁵, 1999B³³⁶] beschrijven 686 patiënten behandeld in de periode van 1980-1990 met een radicale cystectomie en standaard LKD. De 10-jaars ziektevrije overleving voor alle pN0 patiënten was 62,1% en voor alle pN+ patiënten 27,6%. Van de patiënten met een pT3a tumor of minder was de 10-jaars ziektevrije overleving met negatieve klieren of met 1 positieve klier identiek.

De ervaring van de groep uit Bern wordt beschreven door Madersbacher [Madersbacher 2003¹⁹⁷]. In de periode van 1985 tot 2000 werden 507 patiënten behandeld met een radicale cystectomie en standaard LKD, pN+ werd gevonden bij 124 patiënten (24%). Patiënten met lymfekliermetastasen hadden een significant slechtere prognose, de 5-jaars ziektevrije overleving was 33%, waarbij 35% van de patiënten adjuvante chemotherapie heeft ondergaan. Een subanalyse van de pN+ patiënten wordt door Mills beschreven in 2001 [Mills 2001²¹⁵]. Van de 452 patiënten in de periode 1984 tot 1997 hadden er 83 lymfekliermetastasen. Gemiddeld werden 20 klieren (1-40) verwijderd, waarvan er gemiddeld 2 (1-18) een

metastase bevatten. De mediane overleving voor patiënten met meer dan 5 positieve klieren was 15 maanden, terwijl dit voor patiënten met minder dan 5 positieve klieren 27 maanden was.

Frank et al [Frank 2003⁸⁰] bestudeerden 154 patiënten met lymfekliermetastasen uit de database van 1970 tot 1998 van de Mayo Clinic. Alle patiënten hadden een standaard LKD ondergaan. De 5-jaars ziektevrije overleving was 39,4%; voor N1 patiënten was deze 47% en voor N2 patiënten 34,6%, dit was net niet significant verschillend. Het aantal positieve klieren is een belangrijke factor, elke positieve klier extra verhoogde de kans op overlijden aan blaaskanker met 20%. Meer of minder dan 5 positieve klieren was de optimale cut-off om overlijden aan blaaskanker te voorspellen.

In een Japanse studie werden data van 146 patiënten met een radicale cystectomie en een standaard LKD verzameld [Honma 2006¹²³]. Het aantal verwijderde klieren was gemiddeld 14 (2-42). Bij 25 patiënten (17,2%) werden lymfekliermetastasen gevonden. De 5-jaars ziektevrije overleving voor pN0 patiënten was 62% en voor pN+ patiënten 28%. Het totale aantal verwijderde klieren was geen belangrijke factor bij pN0 patiënten. Echter patiënten met lymfekliermetastasen hadden een significant betere overleving indien meer dan 13 klieren verwijderd waren, 5-jaars overleving 49% vs 0%. Patiënten met 4 of meer positieve lymfeklieren hadden een slechtere prognose dan patiënten met minder dan 4 positieve klieren, 5-jaars ziektevrije overleving 41% vs 0%. Multivariate analyse liet zien dat het aantal verwijderde klieren, aantal positieve klieren en pT-stadium onafhankelijke voorspellende factoren waren voor ziektevrije overleving. Een gerandomiseerde trial (SWOG 8710, INT-0080) liet zien dat neoadjuvante chemotherapie met het MVAC schema de overleving van spierinvasief urotheelcarcinoom behandeld met een radicale cystectomie verbeterde [Herr 2004B¹¹¹]. In de periode van 1987 tot 1998 werden 317 patiënten in de trial ingesloten, waarvan er 268 evalueerbaar waren. De patiënten werden door 106 urologen in 109 verschillende instituten geopereerd. De 5-jaars overleving zonder LKD (n=24, 9%) was 33%, na een beperkte LKD (n=98, 37%) 46% en na een standaard LKD (n=146, 54%) 60%. De 5-jaars overleving van pN0 patiënten (n=213) was 60% en bij pN+ patiënten (n=25, 21%) 22%. De 5-jaars overleving was significant beter indien meer dan 10 klieren verwijderd werden, 61% vs 44% (p=0,0007). In een multivariate analyse bleven onder andere pT-stadium (HR 2,3, 95% CI 1,5-3,6), pN-stadium (HR 1,6, 95% CI 1,0-2,5) en aantal klieren (HR 2,0, 95% CI 1,4-2,8) significante voorspellers voor overleving, neoadjuvante chemotherapie was dit echter niet.

Herr beschrijft een groep van 84 patiënten met peroperatief macroscopisch vergrote klieren die geen neoadjuvante chemotherapie hebben ondergaan [Herr 2001¹¹⁰]. Van de patiënten waren 74 pN2 en 10 pN3. De 5- en 10-jaars ziektespecifieke overleving was 24%. Geen van de patiënten onderging adjuvante chemotherapie. Herr concludeert dat indien alle lymfekliermetastasen compleet verwijderd kunnen worden ook een cystectomie zinvol is.

Conclusies:

Is er een overlevingsvoordeel voor patiënten bij een uitgebreide lymfeklierdissectie

Er zijn aanwijzingen dat het uitbreiden van de klierdissectie de ziektevrije overleving verbetert.

Niveau 2: B Poulsen 1998²⁵⁰, C: Leissner 2000¹⁷⁶, Steven 2007³¹², Herr 2002¹⁰⁹, Honma 2006¹²³, Herr 2004B¹¹¹

Het aantal verwijderde positieve klieren is van prognostische waarde.

Niveau 2: Leissner 2000¹⁷⁶, Stein 2001³⁰³, Vieweg 1999³³⁵, Vieweg 1999B³³⁶, Mills 2001²¹⁵, Frank 2003⁸⁰, Honma 2006¹²³

Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van macroscopisch vergrote klieren geen reden hoeft te zijn een cystectomie achterwege te laten.

Niveau 2: C Herr 2001¹¹⁰

Overwegingen:

Is er een overlevingsvoordeel voor patiënten bij een uitgebreide lymfeklierdissectie

Een verklaring voor het feit dat patiënten zonder lymfekliermetastasen toch een overlevingsvoordeel hebben bij verwijderen van meer klieren komt mogelijk door het verwijderen van niet-gedetecteerde micrometastasen.

De meeste studies zijn retrospectief van aard en het is vaak onduidelijk hoeveel patiënten adjuvante chemotherapie hebben ondergaan.

Door een uitgebreide LKD zullen meer patiënten uit de pN0 groep in de pN+ groep komen, want er worden meer positieve klieren gevonden. Dit betekent dat patiënten in de pN0 groep positief geselecteerd worden (stage migration) en een betere overleving hebben. Ook de pN+ groep wordt verdund met patiënten met een relatief goede prognose. Dit betekent dat de prognose voor beide groepen beter wordt [Suttman 2007].

Prognostische waarde

Aanbevelingen:

Zijn er andere methoden om de prognostische waarde van een lymfeklierdissectie te verbeteren?

Aangezien de LKD en extracapsulaire tumorgroei prognostische waarde kan hebben, wordt aanbevolen in de uiteindelijke histologische beschrijving het aantal verwijderde lymfeklieren en het aantal aangedane lymfeklieren te vermelden evenals de eventuele extracapsulaire groei.

Literatuurbespreking:

Zijn er andere methoden om de prognostische waarde van een lymfeklierdissectie te verbeteren?

Zoals in de voorgaande twee paragrafen beschreven, is het aantal verwijderde klieren en het aantal positieve klieren van belang voor de prognose van de patiënt. Het aantal positieve klieren gedeeld door het totale aantal klieren geeft een ratio, de lymfeklierdichtheid [Herr 2007¹¹⁵]. Verschillende onderzoeken hebben de waarde van lymfeklierdichtheid onderzocht. Van de 711 door Herr met een radicale cystectomie en standaard LKD geopereerde patiënten tussen 1979 en 1999 hadden 162 patiënten (23%) lymfekliermetastasen [Herr 2003B¹¹⁴]. Gemiddeld werden 13 (2-32) klieren verwijderd, waarvan er gemiddeld 3,3 (1-14) een metastase bevatten. De 5-jaars overleving voor pN1 patiënten was 53%, voor pN2 patiënten 28% en voor pN3 patiënten 10%. Patiënten met 5 of meer positieve klieren hadden een 5-jaars overleving van 18% t.o.v. 38% bij minder positieve klieren. Een lymfeklierdichtheid van kleiner dan 20% gaf een 5-jaars overleving van 64% in vergelijking met een 5-jaars overleving van slechts 8% bij een lymfeklierdichtheid groter dan 20%. In een multivariate analyse was alleen lymfeklierdichtheid voorspellend voor de overleving.

In de al eerder beschreven groep van 1054 patiënten hadden 244 patiënten lymfekliermetastasen [Stein 2001³⁰³]. Het gemiddelde aantal verwijderde klieren was 30 (1-96), waarvan er gemiddeld 2 (1-63) een metastase bevatten [Stein 2003³⁰⁷]. Het totale aantal verwijderde klieren was van prognostische waarde, 10-jaars ziektevrije overleving was 25% bij minder dan 15 verwijderde klieren en 36% indien meer dan 15 klieren verwijderd waren (niet significant). Meer dan 8 positieve klieren gaf een 10-jaars ziektevrije overleving van 10% t.o.v. 40% bij minder positieve klieren. Ook hier was een lymfeklierdichtheid van minder dan 20% het afkappunt met een 10-jaars ziektevrije overleving van 43%, vergeleken met een 10-jaars ziektevrije overleving van slechts 17% bij een lymfeklierdichtheid van meer dan 20%. Bij multivariate analyse waren totaal aantal positieve lymfeklieren, pT-groep, lymfeklierdichtheid en adjuvante chemotherapie significante voorspellers voor overleving.

Kassouf et al [Kassouf 2006¹⁴⁵] rapporteerden over een serie van 108 patiënten met lymfekliermetastasen van in totaal 857 patiënten behandeld in Houston met een radicale cystectomie en standaard LKD zonder neoadjuvante chemotherapie. Het gemiddelde aantal verwijderde lymfeklieren was 12 (1-58), waarvan gemiddeld 2 (1-10) een metastase bevatten. Zeventig procent ontving adjuvante chemotherapie, de 5-jaars ziektevrije overleving was 29,7%. Het totale aantal verwijderde klieren was niet voorspellend voor de overleving. Meer dan 2 positieve klieren was gerelateerd aan een slechtere 5-jaars ziektevrije overleving, 20% vs 38%. Patiënten met een lymfeklierdichtheid van minder dan 25% hadden een significant betere 5-jaars ziektevrije overleving met 38,1% ten opzichte van 10,6% bij patiënten met een lymfeklierdichtheid groter dan 25%. In een multivariate analyse waren alleen lymfeklierdichtheid en adjuvante chemotherapie voorspellend voor 5-jaars ziektevrije overleving.

Fleischmann et al [Fleischmann 2005⁷⁶, 2005B⁷⁷] hebben eveneens de waarde van lymfeklierdichtheid onderzocht in de blaaskanker database van Bern. Van de 507 patiënten geopereerd in de periode van 1985 tot 2000 hadden 124 patiënten (24%) lymfekliermetastasen. In de studie zijn 101 patiënten onderzocht die een complete klierdissectie hebben gehad waarbij patiënten met pN3 klieren geëxcludeerd zijn. Gemiddeld werden 22 (10-43) klieren verwijderd, waarvan er 2 (1-24) metastasen bevatten. De 5-jaars ziektevrije overleving is 32%. Er was geen significante relatie tussen de overleving en het totale aantal verwijderde klieren. Wel was er een relatie met de 5-jaars ziektevrije overleving en het aantal positieve lymfeklieren. Deze 5-jaars ziektevrije overleving was 43% indien minder dan 5 klieren positief waren, versus 10% indien meer dan 5 klieren positief waren. Ook een lymfeklierdichtheid van meer of minder dan 20% had een significante invloed op de 5-jaars ziektevrije overleving, 43% versus 15% bij een lymfeklierdichtheid van meer dan 20%. Adjuvante chemotherapie werd gegeven aan 41 patiënten. Dit had geen significante invloed op de 5-jaars ziektevrije overleving. De groep uit Bern introduceerde een nieuwe factor, extracapsulaire groei van lymfekliermetastasen, welke werd gevonden bij 59 patiënten (58%) (Fleischmann 2005⁷⁶, 2005B⁷⁷, Mills 2001²¹⁵). Patiënten met extracapsulaire groei hadden een significant

slechtere 5-jaars ziektevrije overleving, 20% vs 58%. In een multivariate analyse bleek alleen extracapsulaire groei van significant belang te zijn voor de overleving.

Frank et al (Frank 2003⁸⁰) lieten ook zien dat extracapsulaire groei in een univariate analyse voorspellend is voor de 5-jaars ziektevrije overleving in 154 pN+ patiënten uit de Mayo Clinics. Echter, in een multivariate analyse zijn alleen adjuvante chemotherapie en aantal positieve lymfeklieren significant voorspellend voor overleving.

In de periode van 2001 tot 2004 hebben Liedberg et al in een groep van 75 patiënten, behandeld met een radicale cystectomie en een uitgebreide LKD onderzocht of er een sentinel node bestaat [Liedberg 2006¹⁸⁰]. Direct voorafgaande aan de operatie werden transvesicale peritumorale injecties met gelabelled radioisotoop en methyleen blauw gespoten. Gemiddeld werden 40 (8-67) klieren verwijderd. In 32 patiënten (43%) werden metastasen gevonden. Bij 65 van 75 patiënten (87%) werden sentinel nodes gevonden op basis van intraoperatieve dynamische radiosintigrafie. Slechts bij 2 patiënten werden de sentinel nodes gevonden op basis van de methyleen blauwkleuring. Gemiddeld 2,4 (1-8) sentinel nodes werden gevonden per patiënt. Van de 32 pN+ patiënten hadden 26 (81%) een positieve sentinel node, waarvan bij 14 patiënten dit de enige metastase was. Helaas betekent dit ook dat er 19% vals-negatieven waren.

Abol-Enein [Abol-Enein 2004²] vond in zijn serie van 200 patiënten dat klieren buiten het kleine bekken altijd geassocieerd waren met klieren in de fossa obturatoria of ter hoogte van de arteria iliaca externa, hij noemde deze regio dan ook de sentinel regio. Abol-Enein raadt aan preoperatief een vriescoupe te doen en aan de hand daarvan te beslissen om door te gaan met een uitgebreide LKD indien de vriescoupe positief is. Echter in de tijd dat gewacht wordt op de vriescoupe had de uitgebreide LKD al gedaan kunnen worden.

Conclusies:

Zijn er andere methoden om de prognostische waarde van een lymfeklierdissectie te verbeteren?

Er zijn aanwijzingen dat een lymfeklierdichtheid onder de 20-25% een prognostisch gunstige factor is.

Niveau 3: C Herr 2003B¹¹⁴, Stein 2003³⁰⁷, Kassouf 2003

Er zijn aanwijzingen dat extracapsulaire groei een prognostisch ongunstige factor is.

Niveau 3: C Fleischmann 2005⁷⁶, Fleischmann 2005B⁷⁷, Mills 2001²¹⁵, Frank 2003⁸⁰

Er zijn aanwijzingen dat er een sentinel node bestaat.

Niveau 3: C Liedberg 2006¹⁸⁰, Abol-Enein 2004²

Overwegingen:

Zijn er andere methoden om de prognostische waarde van een lymfeklierdissectie te verbeteren?

Leissner [Leissner 2004¹⁷⁵] kon in zijn studie naar de anatomische distributie van lymfekliermetastasen geen sentinel node aantonen.

De lymfeklierdichtheid is afhankelijk van het aantal verwijderde klieren, zoals in de studie van Weingärtner [Weingärtner 1996³⁴²] is aangetoond kan dit individueel sterk verschillen. Eveneens is nog niet vastgesteld in gerandomiseerde studies wat de optimale uitgebreidheid van de LKD is.

Nacontrole en nazorg

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Frequentie nacontrole

Aanbevelingen:

Actief zoeken naar een recidief urotheelcarcinoom heeft alleen zin indien dit een recidief op afstand betreft en binnen een termijn van 2 jaar na initiële therapie bij patiënten met een initieel stadium groter of gelijk aan pT3.

Een symptomatisch lokaal recidief is een reden voor palliatieve therapie.

De werkgroep is van mening dat levenslange nacontrole na cystectomie, met name gericht op metabole stoornissen, minimaal eenmaal per jaar moet worden gedaan met: anamnese; lichamelijk onderzoek; laboratorium onderzoek (minimaal Na, K, Chloor, Bicarbonaat, Ca, Fosfaat, Ureum, Creat, albumine, lever functies en AlkFos, Vit B12 vanaf 3 jaar); beeldvorming van de nieren.

Bij blaassparende behandelingen wordt conform de richtlijn voor niet-spierinvasieve tumoren (zie aldaar) nacontrole van de blaas (cystoscopieën) geadviseerd. In de nacontrole van patiënten bekend met urotheelcarcinoom speelt urine cytologie een rol, naast cystoscopie, in detectie van recidief en/of progressie.

Literatuurbespreking:

Aspecten van nazorg na behandeling van het spierinvasieve urotheelcarcinoom zijn de frequentie van nacontrole, welke onderzoeken zijn zinvol en de nacontrole duur. De volgende uitkomstmaten zijn van belang in de nacontrole:

1. het optreden van een locoregionaal recidief
 - o na verwijderen van de blaas in de blaasregio
 - o een blaassparende behandeling
2. het krijgen van een recidief in de urethra
3. het krijgen van een urotheelcarcinoom recidief in de hoge urinewegen
4. het krijgen van metastasen op afstand
5. de overleving
6. de kwaliteit van leven
7. de functionele en metabole consequenties van de behandeling

Een juiste nacontrole zou gebaseerd moeten zijn op het natuurlijk beloop van de ziekte met betrekking tot recidivering of andere problemen en de waarschijnlijkheid van de plaats van recidivering.

Recente cystectomie-series tonen een 5 tot 15% kans op een lokaal recidief. De meeste recidieven vinden plaats in de eerste 24 maanden, met het grootste deel tussen de 6 en 18 maanden na chirurgie (Malkowitz 2007²⁰⁰). Late recidieven, tot meer dan 5 jaar na cystectomie, worden gezien, zij het bij minder dan 10% van de patiënten. Risicofactoren voor de ontwikkeling van een lokaal recidief zijn het pathologisch stadium en de lymfeklierstatus. Bij tumoren beperkt tot de blaas wordt in 3-6% van de gevallen een postoperatief lokaal recidief gezien; bij tumoren die het perivesicale vet of naburige organen invaderen is dit percentage 13-51% en bij positieve regionale lymfeklieren 24-43%. Patiënten met een lokaal recidief hebben een slechte prognose. De mediane overleving is, ondanks behandeling, 4 tot 8 maanden na het stellen van de diagnose. Toch kan behandeling, in sommige gevallen, de overleving verlengen en bij de meeste patiënten verlichting van de symptomen geven. De behandeling bij een lokaal recidief kan bestaan uit lokale excisie, bestraling of chemotherapie (Bochner 2003²²). Westney et al (Westney 1998³⁴³) hebben de ervaringen, over een periode van 35 jaar, van het M.D. Anderson Cancer Centre met lokaal recidiverend blaaskanker gerapporteerd. Therapie had slechts een geringe impact op de mortaliteit; zij vonden een mediane overleving van 5 maanden en 8 maanden bij patiënten die respectievelijk geen en wel behandeling kregen

voor hun lokale recidief. Systemische chemotherapie bood wel uitstekende palliatie bij de symptomatische patiënten.

Recidivering op afstand wordt bij ongeveer 50% van de patiënten, behandeld met cystectomie, gezien. Ook hiervan vindt het grootste deel (80-90%) plaats binnen de eerste 24 maanden na chirurgie, hoewel progressie ook na meer dan 10 jaar nog gezien kan worden. Lymfeklierstatus en pathologisch stadium zijn ook hier risicofactoren. De voorkeursplaatsen voor recidieven op afstand voor het urotheelcarcinoom van de blaas zijn: de longen, de lever en het skelet. Systemische chemotherapie is de aangewezen behandeling. Combinatie chemotherapie met op cisplatin gebaseerde schema's hebben de mediane overleving doen stijgen van 4 maanden naar 18-20 maanden (Bajorin 1998, Sternberg 1989³¹¹).

Recidivering in de hoge urinewegen wordt sporadisch gezien (2-7%) en ontstaat meestal 22-40 maanden na cystectomie (Malkowitz 2007²⁰⁰, Bochner 2003²², Sanderson 2007²⁶⁶). Echter, het risico blijft levenslang bestaan en lijkt het grootst bij patiënten met tevens tumor in de urethra (Sanderson 2007²⁶⁶) of de aanwezigheid van CIS in de distale en intramurale ureter (Kenworthy 1996¹⁴⁷). Een recidief in de hoge urinewegen verslechtert de prognose van deze patiënten (Furukawa 2007⁸⁶). Een recidief in de hoge urinewegen wordt meestal pas ontdekt na ontstaan van symptomen en actief zoeken tijdens nacontrole lijkt de overleving niet te verbeteren (Sanderson 2007²⁶⁶). Verlengde ziektevrije overleving kan worden bereikt met radicale nephroureterectomie (Sanderson 2007²⁶⁶).

De belangrijkste eventuele screeningmethoden zijn urinecytologie en beeldvorming van de hoge urinewegen d.m.v. IVP, CT of MRI. Urinecytologie is het meest specifiek en sensitief in het opsporen van hooggradige tumoren; wat de meeste recidieven ook zijn. Bij afwijkingen in genoemde diagnostische testen worden retrograde pyelografie met uretersampling en bioteren van afwijkende gebieden geadviseerd om een recidief te bevestigen. De standaard behandeling is, in het geval van beperkte ziekte, nephroureterectomie (Bochner 2003²²).

Het urethrarecidief ontstaat bij 5-17% van de patiënten met spierinvasief urotheelcarcinoom en treedt met name op tussen de 1-3 jaar na chirurgie. Profylactische urethrectomie ten tijde van cystectomie is, gezien het risico op urethrarecidief, niet meer aanbevolen bij de meeste patiënten.

Bij mannen is de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van een urethrarecidief de aanwezigheid van stromale invasie (prostaat) van het urotheelcarcinoom. Mannen met stromale invasie hebben een risico van 21-64% op een urethrarecidief en patiënten met ductale prostaatuitbreiding 10-25% i.t.t. mannen zonder enige prostaatbetrokkenheid welke een risico hebben van 1.5-6% (Freeman 1996⁸¹). Bij vrouwen is de primaire risicofactor aanwezigheid van tumor in de blaashals (Stein 1995³⁰²). In een studie van Stenzl et al (Stenzl 1995³⁰⁸) waarin 356 vrouwen werden gevolgd werd dit bevestigd. Huguet et al (Huguet 2007) concluderen in een recente studie dat de risicofactoren voor het ontstaan van een urethrarecidief zijn: voorgeschiedenis met niet-spierinvasief blaascarcinoom en tumoruitbreiding in de prostaat, Chang et al (Chang 2005³⁶) concluderen dat de beste manier om te voorspellen welke patiënten zullen recidiveren niet bekend is, evenals het meest optimale nacontrole schema en de behandeling voor het urethrarecidief.. In vele studies is aangetoond dat de kans op een urethrarecidief bij orthotope blaasvervanging significant kleiner is dan bij non-orthotope blaasvervanging. Dit risico ligt in de groep van de neoblaas tussen de 0,9% en 4% (Freeman 1996⁸¹, Huguet 2003, Varol 2004³³²) en in de groep met non-orthotope derivatie varieert het risico op een urethrarecidief tussen 6,4% en 11,1% (Freeman 1996⁸¹, Nieder 2004²²²). De oorzaak voor dit verschil is niet bekend. Het risico op een urethrarecidief is na (radicale) radiotherapie gelijk aan het risico na radicale cystectomie met aanleggen van een orthotope blaasvervanging.

Er zijn weinig data noch overeenstemming over de nacontrole van de urethra. Het meest verrichte onderzoek is: letten op symptomen, urethrocystoscopie en cytologie.

Nieder et al (Nieder 2004²²²) concluderen dat routine urethracytologie en cystoscopie makkelijk, veilig en weinig belastend zijn, en dat het tot een vroege diagnose van urethrarecidief leidt.. Andere onderzoekers zetten vraagtekens bij het screenen van alle asymptomatische patiënten na cystectomie. (Lin 2003¹⁸⁴, Huguet 2003¹²⁷, Sherwood 2006²⁸⁴). Lin et al (Lin 2003¹⁸⁴) rapporteren geen verschil in overleving bij patiënten waarbij het recidief is ontdekt door symptomen en bij patiënten waarbij het recidief is ontdekt door routine urethrawash. In de serie van Huguet (Huguet 2003¹²⁷) werden alle urethrarecidieven gedetecteerd door cystoscopie na symptomen. Sherwood et al (Sherwood 2006²⁸⁴) vinden routineonderzoek niet gerechtvaardigd, maar ze adviseren bij risicopatiënten, cytologie en cystoscopie iedere 3 tot 6 maanden. Bij symptomen (hematurie, bloederige afscheiding of urethrapijn) moet in ieder geval onderzoek plaatsvinden.

Slaton et al (Slaton 1999²⁹¹) vermelden ook dat de incidentie van asymptomatische urethrarecidieven zo laag is, dat routinematige cytologische evaluatie alleen aanbevolen is bij hoogrisicopatiënten. Het aanbevolen nacontrole schema bestaat, volgens Bochner (Bochner 2003²²), bij matig- en hoogrisico

patiënten uit tweemaal per jaar een urethrawash gedurende de eerste 3 jaar, gevolgd door jaarlijkse urethrawash voor een periode van 5 jaar. Bij low-risk patiënten kan een jaarlijkse urethrawash volstaan. Bij patiënten met een orthotope blaasvervanging is urinecytologie de aangewezen test.

De behandeling van een urethrarecidief is een urethrectomie als de urethra de enige aangedane plaats is; zijn er echter tevens recidieven op afstand, dan is chemotherapie de aangewezen behandeling (Bochner 2003²²). Andere behandelingsmogelijkheden die in de literatuur genoemd worden zijn lokale transurethrale resectie (Miller 1996²¹³), BCG instillatie bij mannen (Varol 2004³³²) en intraurethraal MMC; hiervan is de nacontrole echter te kort om met zekerheid iets over het effect te kunnen zeggen (Sherwood 2006²⁸⁴).

Metabole stoornissen worden frequent gezien na cystectomie + urinederivatatie. De meest frequente stoornis is metabole acidose t.g.v. stase van urine in de orthotope blaas. Het beloop van een orthotope blaas gemaakt van ileum wordt in bijna 50% van de gevallen gecompliceerd door een (milde) metabole acidose (Poulsen 1996²⁵¹). Na verwijdering van ureterstents en catheters bestaat er een verhoogde kans op hyperchloremische, hypokaliëmische metabole acidose a.g.v. reabsorptie van ammonium en chloride door de stase van urine. Nacontrole met veneuze bloedgasanalyse en suppletie met oraal natriumbicarbonaat is in de vroege postoperatieve periode op z'n plaats. Acidose op de lange termijn is zeldzaam indien 40-44 cm ileum wordt gebruikt (Hautman 2006¹⁰⁵). Ook wordt bij resecties tot 60cm van het ileum geen malabsorptie van vit. B12 en galzouten verwacht (Miller 1996²¹³). Regelmatige nacontrole is toch van belang om potentiële complicaties (acidose agv residuen, slechte nierfunctie, infecties) tijdig op te sporen (Hautman 2006¹⁰³).

In diverse studies is een aanbeveling gedaan voor een nacontrole schema.

Bochner et al (Bochner 2003²²) baseren hun aanbevelingen en het nacontrole schema op een review van de aanwezige literatuur tot 2002. Slaton et al (Slaton 1999²⁹¹) en Kuroda et al (Kuroda 2002¹⁶²) hebben aan de hand van de retrospectieve gegevens van cystectomie patiënten een stadium afhankelijk nacontrole protocol ontwikkeld en kijken specifiek naar tijd tot en plaats van recidivering/metastasering, en de methode waarmee het recidief is ontdekt.

Bij Slaton was de mediane nacontrole van 382 cystectomie patiënten 38 maanden; 25% van de patiënten ontwikkelden een recidief na een mediane nacontrole tijd van 12 maanden. Recidivering werd bij 5% van de £ pT1 tumoren gezien, bij 20% van de pT2 tumoren en bij 40% van de ³ pT3 tumoren. De meeste recidieven (74%) waren asymptomatisch en werden ontdekt bij lichamelijk onderzoek of beeldvormende diagnostiek. De CT-scan leverde alleen aanvullende informatie op bij patiënten met een ³ pT3 tumor en alleen wanneer uitgevoerd binnen de eerste 24 maanden na cystectomie. Slaton concludeert dat een stadium specifiek nacontrole schema de kosten van het gebruik van beeldvormende studies vermindert maar toch recidieven en complicaties kan opsporen.

Bij Kuroda was de mediane nacontrole van 330 patiënten 64 maanden (range 2-250). Bij een hoger stadium werden frequenter en vroeger recidieven gevonden. De meeste recidieven werden binnen twee jaar na cystectomie gevonden. Het door Kuroda voorgestelde nacontrole protocol begint voor pT1 tumoren na 6 maanden en voor pT2 en ³ pT3 na 3 maanden. Omdat de meeste recidieven zich binnen 3 jaar ontwikkelen, is de nacontrole na die periode nog eenmaal per jaar.

Stein et al (Stein 2001³⁰³) gebruikten de retrospectieve gegevens van 1054 patiënten met een mediane nacontrole van 10,2 jaren. Ze gebruikten een nacontrole schema met een viermaandelijks interval gedurende het eerste jaar, gevolgd door een 6 maandelijks interval tijdens het tweede jaar, gevolgd door een jaarlijkse controle in de jaren daarop. De nacontrole bestond standaard uit lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek. Radiografische evaluatie van de urinederivatatie, de hoge urinewegen (IVP of echografie) en de longen (X-thorax) werd na vier maanden postoperatief uitgevoerd, gevolgd door een jaarlijkse controle of indien er een klinische indicatie voor was. Botscan en CT-scan werden alleen op indicatie uitgevoerd

De ESMO (European Society for Medical Oncology) geeft de volgende alternatieven voor nacontrole bij spierinvasief urotheelcarcinoom:

- Bij patiënten behandeld met blaassparende therapie, cystoscopie en urinecytologie iedere 3 maanden gedurende de eerste twee jaar gevolgd door iedere 6 maanden in de jaren daarna.
- Periodieke CT scans kunnen een optie zijn.
- Na cystectomie iedere drie maanden klinische controle gedurende de eerste twee jaar gevolgd door iedere 6 maanden tot in totaal een periode van 5 jaar.

De richtlijnen van de European Association of Urology geven aan dat de prognostische factoren, zoals stadium en lymfeklierstatus van belang zijn bij het kiezen van een geschikte nacontrole. Zowel na cystectomie als radiotherapie is een eerste controle na 3 maanden aangewezen, waarin de volgende

onderzoeken worden verricht: lichamelijk onderzoek, serum creatinine, bloedgas, urine-analyse, echo van nieren, lever en retroperitoneum, X-thorax (na radiotherapie tevens CT-bekken en cystoscopie). Wanneer geen bijzonderheden worden gevonden wordt na cystectomie vervolgens een interval van 4 maanden aangehouden.

Conclusies:

Het is aangetoond dat de bewijskracht van de aanwezige studies dermate beperkt is, dat geen harde aanbevelingen kunnen worden gedaan voor de nazorg behandeling van het spierinvasieve urotheelcarcinoom.

Niveau 4

Er zijn geen aanwijzingen dat actief zoeken naar een asymptomatisch lokaal recidief of een recidief in de hoge urinewegen zinnig is.

Niveau 3: C Sanderson 2007²⁶⁶; Westney 1998³⁴³

Er zijn aanwijzingen dat zoeken naar en behandelen van een recidief op afstand met chemotherapie overlevingswinst biedt. Dit gedurende de eerste 2 jaar na behandeling van patiënten met >pT3 tumoren.

Niveau 3: C Bajorin 1998¹⁰; Sternberg 1989³¹¹

Er zijn aanwijzingen dat de kans op een recidief groter is naarmate het initiële pathologisch stadium groter is of wanneer initieel lymfekliermetastasen zijn.

Niveau 3: C Slaton 1999²⁹¹; Kuroda 2002¹⁶²

Er zijn aanwijzingen dat het screenen op een urethrarecidief alleen zinnig is bij risico patiënten of patiënten met symptomen.

Niveau 3: C Freeman 1996⁸¹, Hardeman 1990⁹⁷, Levinson 1995¹⁷⁹, Stein 1995³⁰², Stenzl 1995³⁰⁸, Huguet 2007

De werkgroep is van mening dat cytoscopie nog steeds de hoeksteen vormt voor de nacontrole van urotheelcarcinoom van de blaas.

Niveau 4

Overwegingen:

Nacontrole moet gericht zijn op het ontdekken en behandelen van een recidief, met als doel betere overleving en verbetering levenskwaliteit. De beschikbare literatuur geeft echter geen gegevens die harde aanbevelingen mogelijk maken met betrekking tot frequentie en duur van nacontrole, en de onderzoeken die gebruikt zouden moeten worden. Ondanks het feit dat recidivering met name optreedt in de eerste 24 maanden, worden recidieven gezien tot vele jaren na behandeling. Een algemeen geaccepteerd nacontrole protocol is dus niet voorhanden en de intervallen tussen de opeenvolgende controles wisselen per studie.

Verpleegkundige en ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie

Freq

Aanbevelingen:

De aanwezigheid van een aan de afdeling urologie toegewezen voor urologie gespecialiseerd verpleegkundige en/of verpleegkundig specialist in het traject van de nacontrole verdient aanbeveling.

Literatuurbespreking:

Na de diagnose en de behandeling voor blaaskanker komt deze groep patiënten in een andere levensfase terecht. Afhankelijk van de ernst van de diagnose en de behandeling zullen de patiënten alert zijn op signalen die wijzen op verslechtering van hun situatie, recidieven, en uitzaaiingen. Anderzijds zullen patiënten de behoefte krijgen om voor de afgelopen periode de balans op te maken. Er kan in deze periode psychosociale hulp gezocht worden. Deze fase wordt in het rapport van de Gezondheidsraad (2007) benadrukt als nacontrole bij kanker. Geconcludeerd wordt dat inhoud en vorm van de nacontrole in de oncologie lacunes vertonen en het wordt geadviseerd o.a. meer systematische aandacht aan voorlichting en begeleiding te besteden. Voor elke patiënt dient er een persoonlijk nazorgplan te zijn waarin aandacht is

voor voorlichting, begeleiding en sociale gevolgen. Voor details over de algemene nazorg en zorg op het vlak van enerzijds de verpleegkundige en ondersteunende zorg en anderzijds voorlichting en communicatie wordt verwezen naar de Richtlijn nacontrole bij kanker en het standaard nazorgplan bij patiënten, dat ontwikkeld wordt door VIKC.

Psychosociale problemen

Blaaskanker is in het algemeen een ziekte met veel impact voor het leven van de betrokken patiënten en kan patiënten dan ook veelvuldig confronteren met de consequenties van deze ziekte. Bij blaaskanker krijgen patiënten vaak te maken met specifieke problemen, zoals seksualiteit, incontinentie, plasproblemen of darmproblemen, naast de klachten die zich voordoen bij kankerpatiënten in het algemeen, zoals vermoeidheid, pijn, beperkingen in het sociale leven, en diverse psychische problemen zoals angst en onzekerheid, afhankelijk van het tumor stadium.

Bij niet-spierinvasieve tumoren is de impact anders dan bij spierinvasieve tumoren. De aard en de frequentie van de behandeling maken dat consequenties voor individuele patiënten sterk kunnen verschillen. Van belang is dus dat de psychosociale zorg toegespitst is op de individuele behoefte van de patiënten. Het in ogenschouw nemen van de algemene en specifieke psychosociale kenmerken bij blaaskanker is van groot belang om de individuele zorgbehoeften te onderkennen.

Ook voor de sociale omgeving, vooral de partner en de kinderen, betekent de ziekte een belasting vanwege de behoefte mee te leven met de emotionele reacties van de patiënt, vanwege de praktische consequenties van de ziekte en de behandeling en vanwege het gezamenlijk gewijzigde toekomstbeeld. Een ingrijpende ziekte als kanker vergt veel van het aanpassingsvermogen en kan leiden tot negatieve emotionele gevolgen: angst, spanning, onzekerheid, piekeren en depressie.

Mensen met kanker voelen zich na jaren soms nog overbelast, gespannen, depressief, onzeker en angstig. Dat zijn normale reacties, maar ze geven aan dat de situatie veel van het aanpassingsvermogen vergt. Het Nederlands Centrum voor Geestelijke Gezondheidszorg (NCGV) heeft een onderzoek uitgevoerd waaruit is gebleken dat 87% van de mensen met kanker psychische problemen heeft (Schrameijer 1992²⁷¹). De voornaamste psychische problemen zijn: angst voor de behandeling, lichamelijke beperkingen en aftakeling, angst dat de ziekte terugkomt, en angst om dood te gaan.

Door Van 't Spijker et al (Van 't Spijker 1997) is onderzoek gedaan naar het voorkomen van depressie bij mensen met kanker; hieruit blijkt dat depressie significant vaker voorkomt bij mensen met kanker dan bij mensen zonder kanker. Angst en depressie blijken bij vrouwelijke kankerpatiënten vaker voor te komen dan bij mannelijke patiënten, overeenkomstig de normale populatie. Klachten blijven soms jarenlang bestaan. Als soms lagere percentages worden gevonden dan men zou verwachten, moet bedacht worden dat patiënten hun eigen problemen vaak als minder zwaar beschouwen dan anderen dat doen.

Kwaliteit van leven

De meeste gepubliceerde studies voor patiënten met blaaskanker zijn retrospectieve studies gebruikmakend van een cross-sectional design en deze evalueren niet de relatie tussen globale kwaliteit van leven en dienen om specifieke problemen na cystectomie (mictieklachten, urine-incontinentie, huidproblemen, veranderingen van het lichaamsbeeld en seksualiteit, te evalueren (Jakse et al, 2006¹³⁶). Belangrijke confounders zijn de timing van de behandeling, leeftijd van de patiënt, persoonlijkheid, copingsstijl, en culturele achtergrond (Mansson 2000).

Voor patiënten die een cystectomie hebben ondergaan wegens spierinvasief urotheelcarcinoom was de algemene verwachting onder urologen dat een continente blaasvervangende therapie zou resulteren in betere kwaliteit van leven ten opzichte van niet continente blaasderivatie (Mansson 2000, Hardt 2000⁹⁸). Hoewel geleidelijk verbeteringen zijn bereikt voor wat betreft de eerder beschreven klachten en symptomen, zijn deze niet altijd statistisch significant bevonden. Wel hebben patiënten met een continente blaasderivatie een betere score dan die met een niet continente blaasderivatie, beoordeeld op lichaamsbeeld, sociale activiteit en lichamelijk functioneren (Dutta 2001⁶⁶, Hardt 2000⁹⁸). Alleen door Hobisch et al (Hobisch 2001¹¹⁸) werd een significant verschil gezien in het voordeel voor de behandeling door middel van een neoblaas.

Gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven is verslechterd bij veel patiënten met lokaal gemetastaseerde blaaskanker met een in opzet niet curatieve behandeling vanwege mictieklachten, slaapproblemen en sociale en/of seksuele stoornissen. De vermindering van deze klachten wordt verkregen door palliatieve chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie (Fossa 1989⁷⁸), doch er is beperkte literatuur beschikbaar die het effect op de kwaliteit van leven heeft aangetoond (Momssen 1989²¹⁶, Henningsohn 2003¹⁰⁷).

Verpleegkundige en ondersteunende zorg

In de meeste klinieken waar behandeling van blaaskanker plaatsvindt zijn gespecialiseerde verpleegkundigen die vanuit hun expertise ondersteuning kunnen bieden. Er zijn aanwijzingen dat verpleegkundigen hierin een zelfstandige bijdrage kunnen leveren (Kelly 1996, Faithfull 2001), zowel in de bespreking van de klachten maar ook bij de besluitvorming van een eventuele ondersteunende therapie. Om de individuele zorgbehoeften van een patiënt met blaaskanker te onderkennen is het van belang om voor urologie gespecialiseerd verpleegkundigen en/of verpleegkundig specialisten een plaats te geven in het nazorgtraject.

Een klinisch pad biedt bij nazorg bij blaaskanker goede controle voor de betrokken disciplines. Zorg kan bij gebruikmaking van een klinisch pad gestandaardiseerd worden. Gebruikmaken van telefonische spreekuren door gespecialiseerde verpleegkundigen kan hierbij een optie zijn. Dit biedt zowel voor de patiënt als voor de organisatie aanmerkelijke voordelen.

Voorlichting en communicatie

Voor de voorlichting tijdens de nacontrole en in de nazorg voor patiënten met blaaskanker gelden dezelfde algemene voorlichtingsprincipes als die voor de diagnostische fase en de behandeling bij blaaskanker zijn aangegeven.

Psychosociale interventies voor kankerpatiënten

Een deel van de mensen die worden geconfronteerd met kanker maakt gebruik van professionele ondersteuning. Schrameijer en Brunenberg (1992²⁷¹) toonden met hun onderzoek aan dat één op de drie mensen met kanker behoefte heeft aan psycho-oncologische zorg, terwijl ongeveer 10% daarvan gebruik maakt. Deze zorg kan op verschillende manieren aangeboden worden: informatie en advies, psycho-educatie, counseling of psychotherapie. Binnen de medische verzorging in het ziekenhuis zal vooral gebruik gemaakt worden van informatieverstrekking, advisering en counseling van artsen, verpleegkundigen, maatschappelijk werkenden, psychologen en psychiaters. Buiten het ziekenhuis wordt deze zorg aangeboden door de huisarts of wijkverpleegkundigen en vrijgevestigde psychologen. Als er sprake is van ernstige psychosociale problemen ten gevolge van de ziekte kunnen patiënten ook terecht bij gespecialiseerde psycho-oncologische centra, die zich in de meeste grote steden bevinden. Bij psycho-educatie wordt uitleg gegeven over de verwerking van de gevolgen van blaaskanker, welke gedachten en gevoelens een rol kunnen spelen en hoe daarmee omgegaan kan worden. Dit kan het gevoel van controle over de situatie versterken en helderheid verschaffen ten aanzien van de gevolgen voor de toekomst. De psycho-educatie kan op diverse wijzen plaatsvinden, zoals met behulp van een schriftelijk informatiepakket, een lijst van vragen die patiënten in het behandelingsgesprek aan hun specialist kunnen stellen, opnamen van het gesprek met hun arts over een behandeling, een facilitator en een educatie of discussiegroep.

Er zijn in de loop van de tijd vele studies verricht naar het effect van psychologische behandeling voor mensen met kanker. Meestal verbetert de stemming en worden minder problemen gerapporteerd, gaat men beter met de ziekte om en neemt zelfwaardering en het gevoel van controle toe. Ook vindt men soms een verbetering in de kwaliteit van relaties. Vaak nemen lichamelijke klachten, zoals pijn en vermoeidheid af en neemt derhalve de kwaliteit van leven toe. (Meyer 1995²¹¹). Toch is er recent een discussie ontstaan over de studies naar de effectiviteit van psycho-oncologische interventies (Lepore 2006¹⁷⁸, Andrykowski 2006⁸, Coyne 2006⁵¹). Niet alleen kennen de reviews veel gebreken, maar ook de afzonderlijk studies kennen beperkingen, zoals kleine onderzoeksgroepen en geen controlegroep. In Nederland is er slechts op bescheiden schaal onderzoek gedaan naar de effecten psychosociale begeleiding (Remie 2000²⁵⁵, Heyink 1997¹¹⁶, Van der Pompe 1997²⁴⁴, Vos 2006). Het betreft veelal niet gerandomiseerde studies. De resultaten zijn vergelijkbaar met de genoemde buitenlandse studies.

Revalidatie

Aandacht voor revalidatie voor mensen met kanker is groeiende. In het Nederlandse revalidatie-programma [Herstel en Balans](#) wordt zowel aandacht besteed aan fysieke training als psychosociale begeleiding. Door Van der Peet (Van der Peet 2005) werden in een review 9 internationale studies genoemd, waaronder 3 in de vorm van een gerandomiseerd onderzoek waarin de effecten van revalidatie op de kwaliteit van leven en het welbevinden van kankerpatiënten werd nagegaan. In de quasi-experimentele onderzoeken werden dezelfde resultaten gevonden als in de gerandomiseerde onderzoeken. De deelname aan revalidatie-groepen verhoogt de ervaren algemene kwaliteit van leven en het fysieke functioneren. De studies leiden ook tot een beter emotioneel welbevinden en een daling van de ervaren vermoeidheid. Nederlands quasi-experimentele onderzoeken ondersteunen de genoemde

bevindingen. Geen van de onderzoeken richt zich specifiek op mensen met blaaskanker.

Sociale steungroepen en lotgenotencontact

Groepen kunnen de vorm aannemen van professioneel begeleide groepen dan wel zelfhulpgroepen met uitsluitend lotgenoten. Het is niet bekend of er dergelijke groepen voor patiënten met blaaskanker zijn. Van andere groepen kankerpatiënten (o.a. prostaatanker, borstkanker) is het bekend dat patiënten dit waarderen (Grégoire 1997, De Kok 2004¹⁵⁷, de Kok 2005¹⁵⁸, van den Borne en Pruijn 1985). Psycho-oncologische zorg in de vorm van lotgenotencontact blijkt te leiden tot verbetering van de copingvaardigheden, verbeterde gemoedstoestand en kwaliteit van leven. Tevens ervaren patiënten door lotgenotencontact emotionele en sociale steun, en een betere lichaamsbeleving op het seksuele vlak. Hulpverlening in een groep biedt patiënten de mogelijkheid hun eigen gevoelens en ervaringen te vergelijken met die van medepatiënten waardoor patiënten beseffen dat ze niet de enige zijn met heftige gevoelens en emoties, wat tot reductie in onzekerheid en angst leidt. Gemengde groepen voor mannen en vrouwen blijken met name belangrijk voor mannen. Verder lijkt het belang van ontspanning en activiteiten wellicht zwaarder te wegen dan de geboden informatie (Feldman 2003).

Richtlijnen voor ondersteunende zorg

- Multidisciplinaire richtlijnen

- [Pijn bij kanker](#)
- [Perioperatieve voeding](#)

- Richtlijnen verpleegkundige zorg van de V&VN Oncologie

- [Veranderd seksueel functioneren](#)
- [Verstoord lichaamsbeeld](#)
- [Sociaal isolement](#)
- [Machteloosheid](#)
- [Ineffectieve coping](#)

Overige producten of organisaties voor de ondersteunende zorg

- Ondersteuning bij fysiek en emotioneel herstel in het nazorgtraject biedt de Stichting Herstel en Balans, een groepsrevalidatieprogramma voor mensen met kanker. Het programma bestaat uit een fysieke en een psychosociale module. Voor de landelijke 50 locaties en informatie zie <http://www.herstelenbalans.nl>.
- De [Stichting Goed verzorgd. Beter gevoel](#) biedt praktische tips bij de uiterlijke verzorging bij kanker en beschikt over namen van schoonheidsspecialisten en haarwerkers met een aanvullende opleiding "Goed verzorgd, Beter gevoel".
- De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor blaascarcinoom zijn dat [Vereniging Waterloop](#) en [De Nederlandse Stomavereniging](#).
- Voor patiënteninformatie is hier de KWF-kankerbestrijding folder '[Blaaskanker](#)' te downloaden.

Conclusies:

Er is weinig bekend over de specifieke voorlichtingsbehoeften en psychosociale problemen en de effecten van psychosociale interventies bij patiënten met een urotheelcarcinoom.

Niveau 4

Voorlichting aan en ondersteuning van de patiënt en eventueel de partner vóór de behandeling, gebaseerd op de individuele behoeften van de patiënt, is nodig om optimale kwaliteit van leven te waarborgen na behandeling.

Niveau 3: C Jakse 2006¹³⁴

Er zijn aanwijzingen dat verpleegkundigen een zelfstandige bijdrage kunnen leveren aan de zorg patiënten met blaaskanker bij de preventie, de behandeling, beheersbaar houden van de consequenties en bij psychosociale hulpverlening, indien ze voldoende kennis hebben op deze terreinen.

Niveau 3: C Kelly 1996¹⁴⁶, Faithfull 2001⁷²

Steungroepen en lotgenotencontact bij de aan blaaskanker gelieerde patiëntenverenigingen (Vereniging Waterloop, Nederlandse Stomavereniging) is van nut.

[Niveau 4](#)

Overwegingen:

Het verdient aanbeveling om nieuwe onderzoeken op het gebied van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op te zetten, rekening houdend met de interactie tussen lange termijn blaaskanker gerelateerde morbiditeit, response shift, coping en persoonlijkheidsgerelateerde aspecten.

Behandeling metastasen op afstand

Aanbevelingen:

Ter ondersteuning van de besluitvorming ten aanzien van de therapiekeuze moet de voorlichting aan patiënten met blaaskanker bij voorkeur kwantitatieve gegevens bevatten over de resultaten en consequenties van de verschillende behandelmogelijkheden van de eigen kliniek.

Voor de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerde urotheelcarcinoom kan cisplatin combinatie chemotherapie in de vorm van MVAC of gemcitabine/cisplatin worden gegeven. Gemcitabine/cisplatin is het minst toxisch en wordt daarom vaak als eerste keus gezien.

Literatuurbespreking:

Systemische chemotherapie

Na cystectomie voor het spierinvasieve urotheelcarcinoom, ontwikkelt de helft van de patiënten metastasen. Voor deze groep als geheel variëren de 5-jaars overlevingscijfers van 36 tot 54%. Deze getallen zijn gebaseerd op recent gerapporteerde cystectomie series van een aantal academische centra (Stein 2001³⁰³, Dalbagni 2001⁵⁵, Bassi 1999¹⁵). Voor patiënten met een hoogrisico blaastumor zoals pT3-pT4 en/of pN+M0 is de 5-jaars overleving beduidend lager 25-35%. Van de patiënten die recidief ziekte ontwikkelen betreft dit bij ongeveer een derde van de patiënten een gelokaliseerd recidief in het bekken, maar het merendeel metastasen op afstand.

Bij de patiënten met gemetastaseerd urotheelcarcinoom resulteert combinatie chemotherapie in een significante verbetering van de levensverwachting. De mediane overleving van patiënten die alleen supportieve care krijgen bedraagt 4-6 maanden (Raghavan 1990²⁵⁴). Behandeling met cisplatin combinatie chemotherapie resulteert in een mediane overleving van 12 tot 14 maanden. Met cisplatin bevattende chemotherapie schema's worden bij patiënten met een urotheelcarcinoom respons percentages gerapporteerd tot 70%.

Chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte

Historisch gezien is cisplatin het meest actieve middel bij het urotheelcarcinoom. Een prospectief gerandomiseerde studie heeft de superioriteit van MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycine en cisplatin) aangetoond in vergelijking met 'single agent' chemotherapie (Loehrer 1992¹⁸⁷). De overlevingsdata van cisplatin combinatie chemotherapie zijn echter nog steeds teleurstellend. De mediane overleving is ongeveer 13 maanden waarbij tussen 15 en 20% van de patiënten langdurig overleven. Ontwikkeling en evaluatie van betere combinatie chemotherapie schema's is derhalve dringend nodig. De EORTC heeft in een fase III studie (30924) 263 patiënten gerandomiseerd tussen hoge dosisintensiteit (HD) MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatin), eens per 14 dagen toegediend met granulocytenkolonie stimulerende factor, en standaard MVAC eens per 4 weken (Sternberg 2001³⁰⁹). HD-MVAC liet significant meer complete responses zien dan MVAC. De mediane overleving was niet verschillend voor de beide schema's 15,1 maanden voor HD-MVAC versus 14,9 maanden voor MVAC. Bij een update met een langere nacontrole van mediaan 7,3 jaar was de totale overleving met de HD MVAC verbeterd: 5-jaars overleving 22 versus 14% voor standaard MVAC met een HR voor overlijden van 0,76 (95% CI 0.58-0.99) (Sternberg 2006³¹⁰). In een poging om de resultaten te verbeteren is standaard MVAC vergeleken met een combinatie van Gemcitabine en Cisplatin. In deze internationale fase III studie werden 405 patiënten met een stadium IV urotheelcarcinoom gerandomiseerd tussen 6 kuren gemcitabine (dag 1, 8 en 15) plus cisplatin (dag 2) en standaard MVAC iedere 28 dagen (von der Maase 2000³³⁹). Het respons percentage was vergelijkbaar (49 % voor gemcitabine/cisplatin en 46 % voor MVAC). De mediane tijd tot progressie was 5,8 tegen 4,6 maanden; ook de mediane overlevingstijd was voor beide behandelingen niet verschillend (13,8 versus 14,8 maanden). De toxiciteit van de combinatie gemcitabine/cisplatin was echter aanmerkelijk minder uitgesproken. Er waren minder behandelingsgerelateerde overledenen (1% versus 3% voor MVAC), minder vaak febrile neutropenie (1% versus 12%), en minder graad 3 of 4 mucositis (1% versus 22%).

De power van deze trial was niet voldoende om een therapeutische equivalentie aan te tonen tussen gemcitabine/cisplatin en MVAC. Deze trial suggereert echter wel dat gemcitabine/cisplatin waarschijnlijk niet inferieur is in vergelijking met MVAC wat totale overleving betreft, en dat gemcitabine/cisplatin een beter toxiciteitsprofiel heeft in vergelijking met MVAC.

Met deze gegevens wordt de combinatie gemcitabine/cisplatin beschouwd als een belangrijke eerstelijns behandeling van een gemetastaseerd urotheelcarcinoom. Vanwege het betere toxiciteitsprofiel wordt gemcitabine/cisplatin door velen gezien als standaard eerstelijns behandeling.

Een recente update van deze fase III studie toont een 5-jaars overleving voor het schema met gemcitabine/cisplatin van 13% (95 CI 8,3-17,8) versus 15.3% (95% CI 10.3-20.3) voor het schema met MVAC. Dit verschil is niet significant ($p=0,53$). (von der Maase 2005³⁴⁰).

Paclitaxel toegevoegd aan gemcitabine/cisplatin wordt momenteel onderzocht in een EORTC fase III studie waarin dit schema wordt vergeleken met gemcitabine/cisplatin. Definitieve resultaten van deze studie worden binnenkort verwacht.

Prognostische factoren

Factoren die geassocieerd zijn met een slechtere respons kans en een slechtere overleving bij patiënten met een gemetastaseerd urotheelcarcinoom zijn de volgende: lokalisatie van metastasen (patiënten met ossale metastasen of levermetastasen doen het slechter dan patiënten met lymfeklier-, long- of wekedelen metastasen (Raghavan 1990²⁵⁴, Lin 2007¹⁸³). Andere prognostische factoren die de uitkomst verslechteren zijn afgenomen performance status en gewichtsverlies; verhoogd serum alkalische fosfatase en LDH; en niet-urotheel histologie (Raghavan 1990²⁵⁴, Lin 2007¹⁸³, Geller 1991⁸⁷).

De invloed van performance status en de aanwezigheid van long-, lever- of botmetastasen op overleving werd geïllustreerd in een multivariate analyse van 203 patiënten die met MVAC werden behandeld (Rosenberg 2005²⁶²). Een Karnofsky performance status van 80 of minder en de aanwezigheid van long-, lever- of botmetastasen waren onafhankelijk geassocieerd met slechtere resultaten. Patiënten met beide factoren, één van beide factoren of geen van beide factoren hadden een mediane overleving van respectievelijk 9,3, 13,4 en 33 maanden.

Conclusies:

Cisplatin combinatie chemotherapie in de vorm van MVAC of gemcitabine/cisplatin kunnen beide gebruikt worden als eerstelijns behandeling van het gemetastaseerde urotheelcarcinoom. Mediane overleving van deze palliatieve behandeling varieert van 12 tot 14 maanden. Gemcitabine/cisplatin is minder toxisch en wordt daarom veelal gezien als eerste keus.

Niveau 2: B Von der Maase³³⁹

Palliatieve zorg

Literatuurbespreking:

De psychosociale en spirituele begeleiding, ook van de naasten, kan plaats vinden conform de richtlijnen van de WHO en de Nederlandse richtlijnen op dit gebied (verwijzen naar bestaande richtlijnen palliatieve zorg).

In de palliatieve fase dient alle aandacht van de behandelaar en de ondersteunende zorg gericht te zijn op het comfort van de patiënt. N.B. per definitie is er in de palliatieve fase geen curatie meer mogelijk. De belasting van onderzoeken voor de patiënt dient te worden meegewogen.

Voor richtlijnen palliatieve zorg zie de website [Pallialine](#). Op deze website zijn 38 multidisciplinaire richtlijnen te raadplegen.

Implementatie

Literatuurbespreking:

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen is er een [samenvattingkaart](#) gemaakt en verspreid onder de professionals. Deze samenvattingskaart is te bestellen via [ikcnet](#). De richtlijn wordt verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de regionale Integrale Kankercentra. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

TNM classificatie

Literatuurbespreking:

2002 TNM classificatie van urotheelcarcinoom van de urineblaas

T - Primaire Tumor

TX Primaire tumor kan niet worden beoordeeld

T0 Geen bewijs van primaire tumor

Ta Niet-invasief papillair carcinoom

Tis Carcinoma in situ: "vlakke tumor"

T1 Tumor invadeert subepitheliale bindweefsel (submucosa)

T2 Tumor invadeert musculus detrusor

T2a Tumor invadeert oppervlakkige spier (binnenste helft)

T2b Tumor invadeert diepe spier (buitenste helft)

T3 Tumor invadeert perivesicaal vetweefsel

T3a Microscopisch

T3b Macroscopisch (extravesicale massa)

T4 Tumor invadeert één of meer van de volgende structuren: prostaat, uterus, vagina, bekkenwand, buikwand

T4a Tumor invadeert prostaat, uterus of vagina

T4b Tumor invadeert bekkenwand of buikwand

2002 TNM classificatie van urotheelcarcinoom van de urethra prostatica

T - Primaire Tumor

Tis pu Carcinoma in situ in uretra prostatica

Tis pd Carcinoma in situ in prostaatklierbuizen

T1 Tumor invadeert subepitheliale bindweefsel

T2 Tumor invadeert prostaat stroma

T3 Tumor invadeert buiten de prostaat (kapsel, blaashals)

T4 Tumor invadeert in aangrenzende organen (blaas, vesicula seminalis)

N - Lymfeklieren

NX Regionale lymfeklieren kunnen niet worden beoordeeld

N0 Geen regionale lymfeklier metastasen

N1 Metastase in een enkele lymfeklier niet groter dan 2 cm in maximale diameter

N2 Metastase in een enkele lymfeklier groter dan 2cm, maar niet meer dan 5 cm in maximale diameter, of multiple lymfeklieren, waarvan geen enkele groter dan 5 cm in maximale diameter

N3 Metastase in een lymfeklier groter dan 5 cm in maximale diameter

M - Metastasen op afstand

MX Metastasen op afstand kunnen niet worden beoordeeld

M0 Geen metastasen op afstand

M1 Metastasen op afstand

Referenties

1 - Abdel-Latif M

Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. [J Urol 2004; 172: 85-9.](#)

2 - Abol-Enein H

Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, Abdel-Latif M, Ghoneim MA. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study – a single center experience. [J Urol 2004; 172: 1818-21.](#)

3 - Agrawal MS

Agrawal MS, Agrawal M, Bansal S, Agarwal M, Lavania P, Goyal J. The safety and efficacy of different doses of bacillus Calmette Guérin in superficial bladder transitional cell carcinoma. [Urology 2007; 70: 1075-8.](#)

4 - Alberg AJ

Alberg AJ, Kouzis A, Genkinger JM, Gallicchio L, Burke AE, Hoffman SC, et al. A prospective cohort study of bladder cancer risk in relation to active cigarette smoking and household exposure to secondhand cigarette smoke. [Am J Epidemiol 2007; 165: 660-6.](#)

5 - Anderstrom C

Anderstrom C, Johanson S, Nillson S, et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. [Eur Urol 1983; 9: 142-7.](#)

6 - Andrykowski MA

Andrykowski MA, Manne S.L. Are psychological interventions effective and acceptable by cancer patients? I. Standards and levels of evidence. [Ann Behav Med. 2006; 32: 93-7.](#)

7 - Ansell W

Ansell W. Multidisciplinary team working in urological cancer: one CNS's role. [Prof Nurse 2001; 17: 243-6.](#)

8 - Arias F

Arias F, Dominguez MA, Martinez E, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma: Final report of a single institutional organ-sparing program. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 373-8.](#)

9 - Aveyard P

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: 228-39.](#)

10 - Bajorin DF

Bajorin DF, McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Kelly WK, Scher HI, et al. Treatment of patients with transitional-cell carcinoma of the urothelial tract with ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin: a phase II trial. [J Clin Oncol 1998; 16: 2722-7.](#)

11 - Barentsz JO

Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. [Radiology 1996; 201: 185-93.](#)

12 - Barentsz JO

Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs SHJ. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. [Eur Radiol 1996; 6: 129-33.](#)

13 - Barentsz JO

Barentsz JO, Witjes JA, Ruijs SHJ. What is new in bladder cancer imaging. [Urol Clin North Am 1997; 24: 583-602.](#)

14 - Bartoletti R

Bartoletti R, Cai T, Gacci M, Giubilei G, Viggiani F, Santelli G, et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a Phase II prospective multicenter study. [Urology 2005; 66:](#)

[726-31.](#)

15 - [Bassi P](#)

Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. [J Urol 1999; 161: 1494-7.](#)

16 - [Batata MA](#)

Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, Whitmore WF, Kim YS, Lee MZ. Bladder cancer in men and women treated by radiation therapy and/or radical cystectomy. [Urology 1981; 18: 15-20.](#)

17 - [Benson MC](#)

Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. [Urol Clin North Am 1999; 26: 125-47.](#)

18 - [Blackard CE](#)

Blackard CE, Byar DP. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and III carcinoma of the bladder. [J Urol 1972; 108: 875-8.](#)

19 - [Blank LE](#)

Blank LE, Koedooder K, van Os R, van de Kar M, van der Veen JH, Koning CC. Results of bladder-conserving treatment, consisting of brachytherapy combined with limited surgery and external beam radiotherapy, for patients with solitary T1-T3 bladder tumors less than 5 cm in diameter. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69: 454-8.](#)

20 - [Bochner BH](#)

Bochner BH, Cho D, Herr HW, Donat M, Kattan MW, Dalbagni G. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping [J. Urol 2004; 172: 1286-1290.](#)

21 - [Bochner BH](#)

Bochner BH, Herr HW, Reuter VE. Impact of separate versus en bloc pelvic lymph node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. [J Urol 2001; 166: 2295-96.](#)

22 - [Bochner BH](#)

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: 777-89.](#)

23 - [Böhle A](#)

Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. [Urology 2004; 63: 682-6.](#)

24 - [Bohle A](#)

Bohle A, Jocham D and 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: 90-5.](#)

25 - [Bol MG](#)

Bol MG, Baak JP, Buhr-Wildhagen S, Kruse AJ, Kjellevoid KH, Janssen EA, Mestad O, Øgreid P. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. [J Urol 2003; 169: 1291-4.](#)

26 - [Bono AV](#)

Bono AV, Benvenuti C, Reali L, et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic cooperative Group. [Prog Clin Biol Res 1989; 303: 533-40.](#)

27 - [Borne van den](#)

Borne van den, Pruijn. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Van Gorcum Assen/Maastricht en het onderzoek van A.S. Isaksen en E. Gjengedal getiteld The significance of fellow patients for the patient with cancer: what can nurses do? [Cancer Nurs 2000; 23: 382-91.](#)

28 - [Bostwick DG](#)

Bostwick DG, Eble JE. Urologic Surgical Pathology. 1997; 246.

29 - Bostwick DG

Bostwick DG, Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. [Virchows Arch 2002; 441: 109-16](#). [Epub 2002; 13](#). [Review](#).

30 - Bouffieux C

Bouffieux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, Sylvester R. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. [J Urol 1995; 153: 934-41](#).

31 - Brauers A

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: 808-810](#).

32 - Brössner C

Brössner C, Pycha A, Toth A, Mian C, Kuber W. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? [BJU Int 2004; 93: 64-6](#).

33 - Buttow P

Buttow P, Maclean M, Dunn SM, Tattersall MH, Boyer MJ. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. [Annals of Oncology 1997; 8: 857-863](#). Faithfull S, Corner J, Meyer L, European Association of Urology EAU 2006.

34 - Chang SS

Chang SS, Alberts G, Cookson MS, Smith Jr JA. Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. [J Urol 2001; 166: 938-41](#).

35 - Chang SS

Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith Jr JA. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. [J Urol 2003; 170 :1085-7](#).

36 - Chang SS

Chang SS. Short- and long-term issues regarding urethral management in male radical-cystectomy patients. [Curr Opin Urol 2005; 15: 332-5](#).

37 - Cheng L

Cheng L, Chevillet JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. [Cancer 2000; 88: 625-31](#).

38 - Cheng L

Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biologic implications. [Cancer 1999; 86: 2102-8](#).

39 - Cheng L

Cheng L, Neumann RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL, Bostwick DG. Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. [Cancer 2000; 88: 1663-70](#).

40 - Cheng L

Cheng L, Neumann RM, Scherer BG, Weaver AL, Leibovich BC, Nehra A, Zincke H, Bostwick DG. Tumor size predicts the survival of patients with pathologic stage T2 bladder carcinoma: a critical evaluation of the depth of muscle invasion. [Cancer 1999; 85: 2638-47](#).

41 - Cheng L

Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. [J Clin Oncol 1999; 17: 3182-7](#).

42 - Chougule P

Chougule P, Aygun C, Salazar O, Young JJ, Prempre T, Amin P. Radiation therapy for transitional cell bladder carcinoma. A ten-year experience. [Urology 1988; 32: 91-5.](#)

43 - Chung PW

Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, Yi QL, Jewett MA, Warde PR, Catton CN, McLean M, Moore M, Tannock IF, Gospodarowicz MK. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. [Urol Oncol 2007; 25: 303-9.](#)

44 - Clark PE

Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, Skinner DG. Radical cystectomy in the elderly. Comparison of clinical outcomes between younger and older patients. [Cancer 2005; 104: 36-43.](#)

45 - Cochrane Database

Cochrane Database. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. [Syst Rev 2005; 2: CD005246.](#)

46 - Cole CJ

Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von-Eschenbach AC. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 331-40.](#)

47 - Colombel M

Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P. The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. [J Urol 2006; 176: 935-9.](#)

48 - Cooperative Group

Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. [Eur Urol 1999; 35: 267-271.](#)

49 - Cowan NC

Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. [BJU Int 2007; 99: 1363-70.](#)

50 - Cowan RA

Cowan RA, McBain CA, Ryder WD et al. Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 197-207.](#)

51 - Coyne

Coyne, JC, Lepore, SL, Palemer C. Efficacy of psychosocial interventions in cancer care. Are psychological interventions effective and acceptable by cancer patients? [Annals of Behavioral Medicine 2006; 32: 104-10.](#)

52 - Crevoisier R de

Crevoisier R de, Ammor A, Court B, Wibault P, Chirat E, Fizazi K, Theodore C, Yom SS, Haie-Meder C. Bladder-conserving surgery and interstitial brachytherapy for lymph node negative transitional cell carcinoma of the urinary bladder: results of a 28-year single institution experience. [Radiother Oncol 2004; 72: 147-57.](#)

53 - Curry JL

Curry JL, Wojcik EM. The effects of the current World Health Organization/International Society of Urologic Pathologists bladder neoplasm classification system on urine cytology results. [Cancer 2002; 96: 140-5.](#)

54 - D'Hallewin MA

D'Hallewin MA, Bezdetrnaya L, Guillemin F. Fluorescence detection of bladder cancer: a review. [Eur Urol 2002; 42: 417-25.](#)

55 - Dablbagni G

Dablbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. [J Urol 2001; 165: 1111-6.](#)

56 - Daimoiseaux V

Daimoiseaux V, Visser AP, Patiëntenvoorlichting. Van Gorcum, Assen/Maastricht, 1988.

57 - Dalbagni G

Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, Mazumdar M, Tong W, Rabbani F et al. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guérin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. [J Clin Oncol 2002; 20: 3193-8.](#)

58 - Danesi DT

Danesi DT, Arcangeli G, Cruciani E et al: Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy: long term results. [Cancer 2004; 101: 2540-8.](#)

59 - De Reijke TM

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: 405-9.](#)

60 - DeFelippo NP

DeFelippo NP, Fortunato RP, Mellins HZ, Richie JP. Intravenous urography: important adjunct for diagnosis of bladder tumours. [Br J Urol 1984; 56: 502-5.](#)

61 - Denzinger S

Denzinger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Filbeck T. 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. [Urol 2007; 69: 675-9.](#)

62 - Denzinger S

Denzinger S, Wieland WF, Otto W, Filbeck T, Knuechel R, Burger M. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. [BJU int 2008; 101: 566-9.](#)

63 - Deserno WM

Deserno WM, Harisinghani MG, Taupitz M, et al. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. [Radiology 2004; 233: 449-56.](#)

64 - Dhar NB

Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. [J Urol 2008 Epub.](#)

65 - Di Stasi SM

Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. [J Urol 2003; 170: 777-82.](#)

66 - Dutta SC

Dutta SC, Chang SS, Coffey CS, Smith JA Jr, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. [J Urol 2002; 168: 164-167.](#)

67 - Eble JN

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO – IARC Press, Lyon, 2004; 90.

68 - El Mekresh MM

El Mekresh MM, Hafez AT, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Double folded rectosigmoid bladder with a new ureterocolic antireflux technique. [J Urol 1997; 157: 2085-9.](#)

69 - Epstein JI

Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. [Am J Surg Pathol 1998; 22: 1435-48.](#)

70 - Epstein JI

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: 1435-48.](#)

71 - Esrig D

Esrig D, Freeman JA, Elmajian DA et al. Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. [J Urol 1996; 156: 1071-6.](#)

72 - Faithfull S

Faithfull S, Corner L, Meyer R, Huddart, Dearnaley. Evaluation of nurse-led follow-up for patients undergoing pelvic radiotherapy. [Brit J of Cancer 2001, 85, 1853-64.](#)

73 - Feldman JS

Feldman JS. An alternative group approach: Using multidisciplinary expertise to support patients with prostate cancer and their families. *J Psychosocial Oncol* 1993; 11: 83-93.

74 - Fisch M

Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R. The sigma rectum pouch (Mainz pouch II). [World J Urol 1996; 14: 68-72.](#)

75 - Fischer MJ

Fischer MJ, Visser AP, Voerman AE, Garssen B, Andel G van, Bensing J. De medische zorg voor mannen met prostaatkanker in het ziekenhuis. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2006; 84: 43-9.

76 - Fleischmann A

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 2005B, 23, 2358-65.](#)

77 - Fleischmann A

Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. [A J Surg Pathol 2005A, 29, 89-95.](#)

78 - Fossa SD

Fossa SD, Aaronson N, Calais da Silva F, Denis L, Newling D, Hosbach G, Kaalhus O. Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormone-resistant prostatic cancer. [Eur Urol 1989; 16: 335-9.](#)

79 - Fossa SD

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: 54-60.](#)

80 - Frank I

Frank I, Cheville JC, Blute ML, Lohse CM, Nehra A, Weaver AL, Karnes RJ, Zincke H. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated with cystectomy. Clinicopathologic features associated with outcome. [Cancer 2003; 97: 2425-31.](#)

81 - Freeman JA

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: 1615-9.](#)

82 - Freiha F

Freiha F, Reese J, Torti F. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. [J Urol 1996; 155:](#)

495-9.

83 - Friedrich MG

Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. [Eur Urol 2007; 52: 1123-9.](#)

84 - Fujii Y

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: 559-62.](#)

85 - Fujimoto N

Fujimoto N, Harada S, Terado M, Sato H, Matsumoto T. Multiple biopsies of normal-looking urothelium in patients with superficial bladder cancer: Are they necessary? [Int J Urol 2003; 10: 631-5.](#)

86 - Furukawa J

Furukawa J, Miyake H, Hara I, Takenaka A, Fujisawa M. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer. [Int J Urol 2007; 14: 496-9.](#)

87 - Geller NL

Geller NL, Sternberg CN, Penenberg D et al. Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy. [Cancer 1991;67:1525-31.](#)

88 - Gerharz EW

Gerharz EW, Månsson A, Hunt S, Skinner EC, Månsson W. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidenced based analysis. [J Urol 2005; 174: 1729-36.](#)

89 - Girgin C

Girgin C, Sezer A, Deliba M, Sahin O, Oder M, Dinçel C. Impact of the level of muscle invasion in organ-confined bladder cancer. [Urol Int 2007; 78: 145-9.](#)

90 - Glas AS

Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. [J Urol 2003; 169: 1975-82.](#)

91 - Goessl C

Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klän R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? [J Urol 1997; 157: 480-1.](#)

92 - Golka K

Golka K, Wiese A, Assento G, Bolt HM. Occupational exposure and urological cancer. [World J Urol 2004; 21: 382-91.](#)

93 - Gontero P

Gontero P, Casetta G, Maso G, Sogni F, Pretti G, Zitella A et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). [Eur Urol 2004; 46: 339-43.](#)

94 - Gonul II

Gonul II, Poyraz A, Unsal C, Acar C, Alkibay T. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO classifications for interobserver variability in grading of papillary urothelial neoplasms of the bladder. [Urol Int 2007; 78: 338-44.](#)

95 - Grossman HB

Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. [N Engl J Med 2003; 349: 859-66.](#)

96 - Haes J de

Haes J de, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, Wiel HBM van de. Psychologische patiëntenzorg in de oncologie. Handboek voor professionals. Assen, van Gorcum 2001.

97 - Hardeman SW

Hardeman SW, Soloway MS. Urethral recurrence following radical cystectomy. [J Urol 1990; 144: 666-9.](#)

98 - Hardt J

Hardt J, Filipas D, Hohenfellner R, Egle UT. Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. [Qual Life Res 2000; 9: 1-12.](#)

99 - Hart S

Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, Boyd S, Liekovsky G, Skinner DG. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch. [J Urol 1999; 162: 77-81.](#)

100 - Hatch TR

Hatch TR, Barry JM. The value of excretory urography in staging bladder cancer. [J Urol 1986; 135: 49.](#)

101 - Hautmann RE

Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer. [Urology 2007; 69\(S\): 17-49.](#)

102 - Hautmann RE

Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. [J Urol 1999; 161: 422-7.](#)

103 - Hautmann RE

Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. [J Urol 2006; 176: 486-92.](#)

104 - Hautmann RE

Hautmann RE, Stein JP. Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction. [Urol Clin N Am 2005; 32: 177-85.](#)

105 - Hautmann RE

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: 305-14.](#)

106 - Hayashi N

Hayashi N, Tochigi H, Shiraishi T, et al. A new staging criterion for bladder carcinoma using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging with an endorectal surface coil: a comparison with ultrasonography. [BJU Int 2000; 85: 32-6.](#)

107 - Henningsohn L

Henningsohn L, Wijkstrom H, Pedersen J, Ahlstrand C, Aus G, Bergmark K, Onelov E, Steinbeck G. Time after surgery, symptoms and well-being in survivors of urinary bladder cancer. [BJU Int 2003; 91: 325-330;](#) discussion 330.

108 - Herr H

Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S for the bladder cancer collaborative group. Standardization of radical cystectomy and pelvic node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. [J Urol 2004; 171: 1823-8.](#)

109 - Herr HW

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: 1295-8.](#)

110 - Herr HW

Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph

node dissection and radical cystectomy. [J Urol 2001; 165: 62-4.](#)

111 - [Herr HW](#)

Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, Crawford ED. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. [J Clin Oncol 2004B; 22: 2781-9.](#)

112 - [Herr HW](#)

Herr HW, Whitmore WF. Ureteral carcinoma in situ after successful intravesical therapy for superficial bladder tumors: incidence, possible pathogenesis and management. [J Urol 1987; 138: 292-4.](#)

113 - [Herr HW](#)

Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. [Urology 2003; 61: 105-8.](#)

114 - [Herr HW](#)

Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. [J Urol 2003B; 169: 943-5.](#)

115 - [Herr HW](#)

Herr HW. The concept of lymph node density – is it ready for clinical practice? [J Urol 2007; 177: 1273-6.](#)

116 - [Heyink](#)

Heyink, J, Tempelaar R, Heuvel F, Grol BMF, Sanderman R. Kortdurende Interventies bij Kankerpatiënten: Werking en effecten van het KIK project. Groningen NCG 1997.

117 - [Hillman BJ](#)

Hillman BJ, Silvert M, Cook G, et al. Recognition of bladder tumors by excretory urography. [Radiology 1981; 138: 319-23.](#)

118 - [Hobisch A](#)

Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, Kemmler G, Bartsch G, Holtl L, Stenzl A. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. [Semin Urol Oncol 2001; 19: 18-23.](#)

119 - [Holmäng S](#)

Holmäng 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: 1124-8.](#)

120 - [Holmäng S](#)

Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. [J Urol 1999; 162: 702-7.](#)

121 - [Holmäng S](#)

Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. [J Urol 1997; 157: 800-3.](#)

122 - [Holmäng S](#)

Holmäng S, Johansson SL. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: comparison between the WHO/ISUP 1998 consensus classification and WHO 1999 classification system. [Urology 2005; 66: 274-8.](#)

123 - [Honma I](#)

Honma I, Masumori N, Sato E, Maeda T, Hirobe M, Kitamura H, Takahashi A, Itoh N, Tamakawa M, Tsukamoto T. Removal of more lymph nodes may provide better outcome, as well as more accurate pathological findings, in patients with bladder cancer – analysis of role of pelvic lymph node dissection. [Urology 2006; 68: 543-8.](#)

124 - [Horwich A](#)

Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. [Radiother Oncol 2005; 75: 34-43.](#)

125 - [Huang GJ](#)

Huang GJ, Stein JP. Open radical cystectomy with lymphadenectomy remains the treatment of choice for invasive bladder cancer. [Curr Opin Urol 2007; 17: 369-75.](#)

126 - Huguet J

Huguet J, Monllau V, Sabate S, Rodriguez-Faba O, Algaba F, Palou J, et al. Diagnosis, risk factors, and outcome of urethral recurrences following radical cystectomy for bladder cancer in 729 male patients. [Eur Urol 2008; 53: 785-93.](#)

127 - Huguet J

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: 495-8.](#)

128 - Huncharek M

Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metaanalytic reevaluation. [Am J Clin Oncol 2003; 26: 402-7.](#)

129 - Huncharek M

Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. [Anticancer Research 1998; 18: 1931-4.](#)

130 - Husband JE

Husband JE, Olliff JF, Williams MP, et al. Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. [Radiology 1989; 173: 435-40.](#)

131 - Int

Int, Collaboration of trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. [Lancet 1999; 354: 533-40.](#)

132 - Itzchak Y

Itzchak Y, Singer D, Fischelovitch Y. Ultrasonographic assessment of bladder tumors. I. Tumor detection. [J Urol 1981; 126: 31-3.](#)

133 - Jager GJ

Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al. 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: 1503-7.](#)

134 - Jakse G

Jakse G, Algaba F, Fossa S, Stenzl A, Sternberg C. Guidelines on Bladder Cancer. European Association of Urology 2006.

135 - Jakse G

Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-lookTURin T1 transitional cell carcinoma: why? [Eur Urol 2004; 45: 539-46.](#)

136 - Jakse G

Jakse G, Algaba F, Fossa S, Stenzel A, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer: muscle-invasive and metastatic. EAU, 2006.

137 - Jakse G

Jakse G, Hall R, Bono A, Hörtl W, Carpentier P, Spaander JP, van der Meijden AP, Sylvester R. 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: 144-50.](#)

138 - Jakse G

Jakse G, Hall R, Bono A, Hörtl W, Carpentier P, Spaander JP, van der Meijden AP, Sylvester R. 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: 144-50.](#)

139 - Jakse G

Jakse G. Carcinoma in situ. In: Hall RR, editor. Clinical management of bladder cancer. London: Arnold; 1999; 149–70.

140 - Jimenez RE

Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP Jr, Prontes JE, Grignon DJ. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. [Am J Surg Pathol 2000; 24: 980-7.](#)

141 - Jurincic CD

Jurincic CD, Engelmann U, Gasch J, Klippel KF. Immunotherapy in bladder cancer with keyhole-limpet hemocyanin: a randomized study. [J Urol 1988; 139: 723-6.](#)

142 - Kaasinen E

Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, Korhonen H, Liukkonen T; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. [Eur Urol 2002; 42: 167-74.](#)

143 - Kaasinen E

Kaasinen E, Wijkstrom H, Malmstrom PU, Hellsten S, Duchek M, Mestad O, et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study. [Eur Urol 2003; 43: 637-45.](#)

144 - Kachnic LA

Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al: Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. [J Clin Oncol 1997; 15: 1022-9.](#)

145 - Kassouf W

Kassouf W, Leibovici D, Munsell MF, Dinney CP, Grossman HB, Kamat AM. Evaluation of the relevance of lymph node density in a contemporary series of patients undergoing radical cystectomy. [J Urol, 2006; 176: 53-7.](#)

146 - Kelley P

Kelley P, Miaskowski C. An overview of bladder cancer: treatment and nursing implications. [Oncology Nursing Forum 1996; 23: 459-68.](#)

147 - Kenworthy P

Kenworthy P, Tanguay S, Dinney CP. The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. [J Urol 1996; 155: 501-3.](#)

148 - Kiemeny LALM

Kiemeny LALM, Witjes JA, Verbeek ALM, Heyboer RP, Debruyne FMJ. The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. [Br J Cancer 1993; 67: 806-12.](#)

149 - Kim J

Kim J, Semelka RC, Ascher SM, et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. [Radiology 1994; 193: 239-45.](#)

150 - Kim JC

Kim JC, Steinberg GD. The limits of bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. [J Urol 2001; 165: 745-56.](#)

151 - Kim JK

Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer: Analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging, [Radiology 2004; 231: 725-31.](#)

152 - Kitamura H

Kitamura H, Miyao N, Yanase M, Masunori N, Matsukawa M, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T. Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for

bladder carcinoma. [Int J Urol 1999; 6: 393-9.](#)

153 - Klein L

Klein L, Pollack HM. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the female lower urinary tract. [Radiol Clin North Am 1992; 30: 843-60.](#)

154 - Knap MM

Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. The role of pelvic lymph node dissection as a predictive and prognostic factor in bladder cancer. [Eur J Cancer 2003; 39: 604-113.](#)

155 - Koch MO

Koch MO, Smith JO. Influence of patient age and co-morbidity on outcome of a collaborative care pathway after radical prostatectomy and cystoprostatectomy. [Journal of Urology 1996; 155: 1681-84.](#)

156 - Koch MO

Koch MO, Bedreddin Seckin, Smith, JO. Impact of a collaborative care approach to radical cystectomy and urinary reconstruction. [J of Urol 1995; 154: 996-1001.](#)

157 - Kok de E

Kok de E, Voerman AE, Fischer MJ, Visser AP, Garssen B. Het leven gaat door. Prostaatankerpatiënten en hun partners aan het woord over kwaliteit van leven en psychosociale begeleiding. Utrecht: Helen Dowling Instituut 2004.

158 - Kok de E

Kok de E, Voerman AE, Visser AP, Garssen B. Psychologische problemen van mannen met prostaatanker. Tijdschrift Kanker 2005; 29: 6-9.

159 - Konety BR

Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the surveillance, epidemiology and end results program data base. [J Urol 2003; 169: 946-50.](#)

160 - Koya MP

Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. [J Urol 2006; 175: 2004-10.](#)

161 - Krol Y

Krol Y, Dam van FSAM, Horenblas S, et al. Informatiebehoefte van mannen met prostaatcarcinoom en hun partners, Ned Tijdschr Geneesk 2000; 9: 431-6.

162 - Kuroda M

Kuroda M, Meguro N, Maeda O, Saiki S, Kinouchi T, Usami M, et al. Stage specific follow-up strategy after cystectomy for carcinoma of the bladder. [Int J Urol 2002; 9: 129-33.](#)

163 - Kuroda M

Kuroda M, Niijima 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 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. [Eur Urol 2004; 45: 600-5.](#)

164 - Lamm DL

Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Crissman JD, Lowe BA, Smith JA, et al. Randomized intergroup comparison of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C chemotherapy prophylaxis in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. A Southwest Oncology Group Study. *Urol Oncol* 1995; 1: 119-26.

165 - Lamm DL

Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with BCG for transitional cell carcinoma of the bladder. [N Engl J Med 1991; 325: 1205-9.](#)

166 - [Lamm DL](#)

Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and CIS transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized SWOG study. [J Urol 2000; 163: 1124-9.](#)

167 - [Lamm DL](#)

Lamm DL, Herr HW, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* 1998; 4: 130-8.

168 - [Lamm DL](#)

Lamm DL, van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. [J Urol 1992; 147: 596-600.](#)

169 - [Lamm DL](#)

Lamm DL, van der Meijden APM, Akaza H, Brendler CB, Hedlund PO, Mizutani Y, et al. Intravesical chemotherapy and immunotherapy: how do we assess their effectiveness and what are their limitations and uses? [Int J Urol 1995; 2\(Suppl 2\): 23-5.](#)

170 - [Lamm DL](#)

Lamm DL, van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. [J Urol 1992; 147: 596-600.](#)

171 - [Lamm DL](#)

Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin N Am* 1992; 19: 499-508.

172 - [Lampel A](#)

Lampel A, Fisch M, Stein R, Schulz-Lampel D, Hohenfellner M, Eggersmann C, Hohenfellner R, Thüroff JW. [Continent diversion with the Mainz pouch.](#) *World J Urol* 1996; 14: 85-91.

173 - [Lee CT](#)

Lee CT, Smit CA, Hall JM, Walters WB, Biermann JS. Bladder cancer facts: accuracy of information on the Internet. [J Urol 2003; 170: 1756-60.](#)

174 - [Lee CT](#)

Lee CT, Madii R, Daignault S, Dunn RL, Zhang Y, Montie JE, Wood Jr DP. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. [J Urol 2006; 175: 1262-7.](#)

175 - [Leissner J](#)

Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, Schulze H, Managadze G, Alhoff EP, El-Baz MA, Kastendieck H, Buhtz P, Kropf S, Hohenfellner R, Wolf HK. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. [J Urol 2004; 171: 139-44.](#)

176 - [Leissner J](#)

Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. [BJU Int 2000; 85: 817-23.](#)

177 - [Leissner J](#)

Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. [J Urol 2003; 169: 955-60.](#)

178 - [Lepore SJ](#)

Lepore SJ, Coyne J. Psychological interventions for distress in cancer patients: A review of reviews. [Annals of Behavioral Medicine 2006; 32: 85-92.](#)

179 - [Levinson AK](#)

Levinson AK, Johnson DE, Wishnow KI. Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion. [J Urol 1990; 144: 73-5.](#)

180 - [Liedberg F](#)

Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, Gudjonsson S, Månsson W. Intraoperative sentinel node detection improves nodal staging in invasive bladder cancer. [J Urol 2006; 175: 84-9.](#)

181 - [Liedberg F](#)

Liedberg F, Mansson W. Lymph node metastasis in bladder cancer. [Eur Urol 2006; 49: 13-21.](#)

182 - [Liedekerken PC](#)

Liedekerken PC, et al. Effectiveness of health education, Van Gorcum. Assen, 1990.

183 - [Lin CC](#)

Lin CC, Hsu CH, Huang CY, et al. Prognostic factors for metastatic urothelial carcinoma treated with cisplatin and 5-fluorouracil-based regimens. [Urology 2007; 69: 479-84.](#)

184 - [Lin DW](#)

Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. [J Urol 2003; 169: 961-3.](#)

185 - [Link R](#)

Link R, Lerner SP. Rebuilding the lower urinary tract after cystectomy: a roadmap for patient selection and counselling. [Seminars in Urologic Oncology 2001; 19: 24-36.](#)

186 - [Lipponen PK](#)

Lipponen PK, Eskelinen MJ, Jauhiainen K, Harju E, Terho R, Haapasalo H. Grading of superficial bladder cancer by quantitative mitotic frequency analysis. [J Urol 1993; 149: 36-41.](#)

187 - [Loehrer P](#)

Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group Study. [J Clin Oncol 1992; 10: 1066-73.](#)

188 - [Lokeshwar VB](#)

Lokeshwar VB, Bono AV, Schmitz-Drager B, Droller MJ, Fradet Y, Goebell P, et al. Tumor markers beyond cytology. WHO/ICUD/SIU Consultation on Bladder Cancer, Honolulu, Hawaii, October 3–7, 2004. A.P.M. van der Meijden et al. [Eur Urol 2005; 48: 363–371.](#)

189 - [Lopez-Beltran A](#)

Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and Pathology Reporting of Specimens with Carcinoma of the Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis. A joint proposal of the European Society of Uro pathology and the Uro pathology Working Group. [Virchows Arch 2004; 445: 103-10.](#)

190 - [Lopez-Beltran A](#)

Lopez-Beltran A, Bassi PF, 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: 257–66.](#)

191 - [Lopez-Beltran A](#)

Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R, et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. [Virchows Arch 2002; 440: 3-11.](#)

192 - [Lopez-Beltran A](#)

Lopez-Beltran A, Cheng L. Stage pT1 bladder carcinoma: diagnostic criteria, pitfalls and prognostic significance. [Pathology 2003; 35: 484-91.](#)

193 - [Losa A](#)

Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder:

long-term results. [J Urol 2000; 163: 68–72.](#)

194 - [Lotan Y](#)

Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. [Urology 2003; 61: 109–18.](#)

195 - [MacLennan GT](#)

MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic Grading of Noninvasive Papillary Urothelial Neoplasms. [Eur Urol 2007; 51: 889-98.](#)

196 - [MacVicar AD](#)

MacVicar AD. Bladder cancer staging. [BJU Int 2000; 86: 111-22.](#)

197 - [Madersbacher S](#)

Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE. Radical cystectomy for bladder cancer today. A homogeneous series without neoadjuvant therapy. [J Clin Oncol 2003; 21: 690-6.](#)

198 - [Majewski W](#)

Majewski W, Maciejewski B, Majewski S, et al. Clinical radiobiology of stage T2-T3 bladder cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 60-70.](#)

199 - [Malkowicz SB](#)

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.](#)

200 - [Malkowicz SB](#)

Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, Pansadoro V, Throff J, Soloway MS, Chang S, Benson M, Fukui I. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. [Urology 2007; 69\(Suppl 1A\): 3-16.](#)

201 - [Malmström PU](#)

Malmström PU, Busch C, Norlén BJ. Recurrence, progression and survival in bladder cancer. A retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5-year follow-up. [Scand J Urol Nephrol 1987; 21: 185-95.](#)

202 - [Malmstrom PU](#)

Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five-year follow up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. [J Urol 1996; 155: 1903-6.](#)

203 - [Malmstrom PU](#)

Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ, et al. 5 year follow up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder cancer. [J Urol 1999; 161: 1124–7.](#)

204 - [Mamoon N](#)

Mamoon N, Iqbal MA, Jamal S, Luqman M. Urothelial neoplasia of the urinary bladder--comparison of interobserver variability for WHO Classification 1972 with WHO/ISUP Consensus Classification 1998. [J Ayub Med Coll Abbottabad 2006; 18: 4-8.](#)

205 - [Mansson A](#)

Mansson A, Mansson W. When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary diversion. [World J Urol 1999; 17: 211-8.](#)

206 - [Martinez-Pineiro JA](#)

Martinez-Pineiro JA, Jimenez Leon J, Martinez-Pineiro L, Fiter L, Mosteiro JA, Navarro J, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. [J Urol 1990; 143: 502–6.](#)

207 - [Martinez-Pineiro JA](#)

Martinez-Pineiro JA, Jimenez Leon J, Martinez-Pineiro L, Fiter L, Mosteiro JA, Navarro J, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. [J Urol 1990; 143: 502-6.](#)

208 - Martínez-Piñero JA

Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín 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: 1242-7.](#)

209 - May F

May F, Treiber V, Hartung R, Schwaibald H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. [Eur Urol 2003; 44: 47-50.](#)

210 - Melekos MD

Melekos MD, Chionis HS, Paranychianakis GS, Dauaer HH. Intravesical 40-epi-doxorubin (epirubicin) versus bacillus Calmette-Guerin. A controlled prospective study on the prophylaxis of superficial bladder cancer. [Cancer 1993; 72: 1749-55.](#)

211 - Meyer TJ

Meyer TJ, MarkMM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. [Health Psychology 1995; 14: 101-8.](#)

212 - Miladi M

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: 241-5.](#)

213 - Miller MI

Miller MI, Benson MC. Management of urethral recurrence after radical cystectomy and neobladder creation by urethrosopic resection and fulguration. [J Urol 1996; 156: 1768.](#)

214 - Mills RD

Mills RD, Studer UD. Metabolic consequences of continent urinary diversion. [J Urol 1999; 161: 1057-66.](#)

215 - Mills RD

Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalman GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. [J Urol 2001; 166: 19-23.](#)

216 - Mommsen S

Mommsen S, Jacobsen A, Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. [Scand J Urol Nephrol Suppl 1989; 125: 115-20.](#)

217 - Moonen L

Moonen L, van der Voet H, Horenblas S, et al. Feasibility study of accelerated fractionation in radiotherapy of carcinoma of the urinary bladder. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 537-42.](#)

218 - Morgia G

Morgia G, Falsaperla M, Madonia M, Vacirca F, La Pira G, De Grande G, et al. Use of BCG in immunotherapy of superficial bladder cancer: multicentric investigation on safety and compliance. *Uro Oncol* 2002; 2: 129-35.

219 - Mostofi FK

Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumours. International classification of tumors 19. Geneva: World Health Organization, 1973.

220 - Murphy WM

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: 968-72.

221 - Neal DE

Neal DE. Complication of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. [BMJ 1985; 290: 1695-7.](#)

222 - Nieder AM

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: 950-4.](#)

223 - Nielsen ME

Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Lotan Y, Bastian PJ, Lerner SP, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Shariat SF. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. [BJU Int 2007; 100: 1015-20.](#)

224 - Nieuwenhuijzen JA

Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W, Horenblas S. Clinical outcomes after sexuality preserving cystectomy and neobladder (prostate sparing cystectomy) in 44 patients. [J Urol 2005; 173: 1314-7.](#)

225 - Nieuwenhuijzen JA

Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LM, Hart AA, Horenblas S. Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy; a single institution experience. [Eur Urol 2005; 48: 239-45.](#)

226 - Nomata K

Nomata K, Noguchi M, Kanetake H, Tsuda N, Hayashi M, Yamashita S, Sakuragi T, Kusaba Y, Shindo K, Nagasaki Clinical Research Group for Bladder Cancer. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of a randomized trial with epirubicin comparing short-term versus long-term maintenance treatment. [Cancer Chemother Pharmacol 2002; 50: 266-70.](#)

227 - Nonomura N

Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, Fukui T, Harada Y, Nishimura K, et al. Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. [Eur Urol 2000; 38: 701-5.](#)

228 - Oddens JR

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: 336-8.](#)

229 - O'Donnell MA

O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C; National Bacillus Calmette-Guerin/Interferon Phase 2 Investigator Group. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. [J Urol 2004; 172: 888-93.](#)

230 - Ojea A

Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. [Eur Urol 2007; 52: 1398-406.](#)

231 - Oosterhuis JW

Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Pauwels RP, Newling DW, ten Kate F. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. [J Clin Pathol 2002; 55: 900-5.](#)

232 - Oosterlinck W

Oosterlinck W, et al. The EAU Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. [Eur Urol 2002; 41: 105-12.](#)

233 - Orsola A

Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar S, Salinas D, Orsola I 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: 231-8.](#)

234 - Pagano F

Pagano F, Bassi P, Ferrante GL, Piazza N, Abatangelo G, Pappagallo GL, Garbeglio A. Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement. [J Urol 1996; 155: 244-7.](#)

235 - Paik ML

Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. [J Urol 2000; 163: 1693-6.](#)

236 - Palou J

Palou J, Salvador J, Parada R, Chechile G, Millan F, Vicente J. Carcinoma in situ of the prostatic urethra: the role of intravesical BCG. *Urol Integr Invest* 2001; 6: 165–70.

237 - Paner GP

Paner GP, Ro JY, Wojcik EM, Venkataraman G, Datta MW, Amin MB. Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. [Am J Surg Pathol 2007; 31: 1420-9.](#)

238 - Pauwels RP

Pauwels RP, Schapers RF, Smeets AW, Debruyne FM, Geraedts JP. Grading in superficial bladder cancer. [Br J Urol 1988; 61: 129-34.](#)

239 - Persad R

Persad R, Kabala J, Gillatt D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of bladder cancer. [Br J Urol 1993; 71: 566-73.](#)

240 - Peyromaure M

Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P, et al: Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: Report of a single institution. [Urology 2004; 63: 73-7.](#)

241 - Platz CE

Platz CE, Cohen MB, Jones MP, Olson DB, Lynch CF. Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? [Mod Pathol 1996; 9: 1035-9.](#)

242 - Pollack A

Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, Dinney CP, Swanson DA, Grossman HB. Significance of downstaging in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 41-9.](#)

243 - Pollack A

Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von-Eschenbach AC. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. [Cancer 1994; 74: 2819-27.](#)

244 - Pompe G van der

Pompe G van der. Mind-body interactions in breast cancer. Thesis. Erasmus Unversiteit, 1997.

245 - Pos F

Pos F, Horenblas S, Dom P, Moonen L, Bartelink H. Organ preservation in invasive bladder cancer: Brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 678-86.](#)

246 - Pos FJ

Pos FJ, Hart G, Schneider C, Sminia P. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64:1168-73.](#)

247 - Pos FJ

Pos FJ, Horenblas S, Lebesque J, Moonen L, Schneider C, Sminia P, Bartelink H. Low-dose-rate brachytherapy is superior to high-dose-rate brachytherapy for bladder cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 696-705.](#)

248 - Pos FJ

Pos FJ, Hulshof M, Lebesque J, Lotz H, van Tienhoven G, Moonen L, Remeijer P. Adaptive radiotherapy for invasive bladder cancer: a feasibility study. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 862-8.](#)

249 - Pos FJ

Pos FJ, van Tienhoven G, Hulshof MC, et al. Concomitant boost radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. [Radiother Oncol 2003; 68: 75-80.](#)

250 - Poulsen AL

Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. [J Urol 1998; 160: 2015-20.](#)

251 - Poulsen AL

Poulsen AL, Steven K. Acid-base metabolism after bladder substitution with the ileal urethral Kock reservoir. [Br J Urol 1996; 78: 47-53.](#)

252 - Quek ML

Quek ML, Stein JP, Clark PE, et al. Microscopic and gross extravesical extension in pathological staging of bladder cancer. [J Urol 2004; 171: 640-5.](#)

253 - Quek ML

Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, Miranda G, Thangathurai D, Roffey P, Skinner EC, Lieskovsky G, Skinner DG. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. [J Urol 2006; 175: 886-90.](#)

254 - Raghavan D

Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB et al. Biology and management of bladder cancer. [N Engl J Med 1990; 322: 1129-38.](#)

255 - Remie M

Remie M, Zoeteman M, Brommer-Fogaras J, Maex E, Visser A, Garsen B. Ruimte voor jezelf: evaluatie groepsbegeleiding voor mensen met kanker door het Helen Dowling Instituut. Utrecht: Helen Dowling Instituut 2000.

256 - Rhijn BW van

Rhijn BW van, Montironi R, Zwarthoff EC, Jöbsis AC, van der Kwast TH. Frequent FGFR3 mutations in urothelial papilloma. [J Pathol 2002; 198: 245-51.](#)

257 - Rintala E

Rintala E, et al. The Finnbladder Group. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of the bladder. [J Urol 1995; 154: 2050-3.](#)

258 - Robinson P

Robinson P, Collins CD, Ryder WD, Carrington BM, et al. Relationship of MRI and clinical staging to outcome in invasive bladder cancer treated by radiotherapy. [Clin Radiol 2000; 55: 301-6.](#)

259 - Rodel C

Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al: Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. [J Clin Oncol 2002; 20: 3061-71.](#)

260 - Rödel C

Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. [J Clin Oncol 2006; 24: 5536-44.](#)

261 - Rosario DJ

Rosario DJ, Becker M, Anderson JB. The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. [BJU Int 2000; 85: 427-30.](#)

262 - Rosenberg JE

Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. [J Urol 2005; 174: 14-20.](#)

263 - Saint F

Saint F, Irani J, Patard JJ, Salmon L, Hoznek A, Zammattio S, et al. Tolerability of bacille Calmette-Guerin maintenance therapy for superficial bladder cancer. [Urology 2001; 57: 883-8.](#)

264 - Samaratunga H

Samaratunga H, Makarov DV, Epstein JI. Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. [Urology 2002; 60: 315-9.](#)

265 - Sánchez-Ortiz RF

Sánchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen, KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. [J Urol 2003; 169: 110-5.](#)

266 - Sanderson KM

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 follow-up. [J Urol 2007; 177: 2088-94.](#)

267 - Sanderson KM

Sanderson KM, Skinner D, Stein JP. The prognostic and staging value of lymph node dissection in the treatment of invasive bladder cancer. [Nat Clin Pract Urol. 2006; 3: 485-94.](#)

268 - Schapira MM

Schapira MM, Meade C, Nattinger AB. Enhanced decision-making: the use of a videotape decision-aid for patients with prostate cancer. [Patiënt Educ Couns 1997; 30: 119-27.](#)

269 - Schmidbauer J

Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy. [J Urol 2004; 171: 135-8.](#)

270 - Schned AR

Schned AR, Andrew AS, Marsit CJ, Zens MS, Kelsey KT, Karagas MR. Survival following the diagnosis of noninvasive bladder cancer: WHO/International Society of Urological Pathology versus WHO classification systems. [J Urol 2007; 178: 1196-200.](#)

271 - Schrimeijer F

Schrimeijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kanker. Patiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. Utrecht: Nederlands Centrum Geestelijke Volksgezondheid 1992.

272 - Schrier BPH

Schrier BPH, Hollander MP, van Rhijn BWG, IJzer S, Kiemeny LALM, Witjes JA. Prognosis of muscle invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours: possible implications for therapy. [Eur Urol 2004; 45: 292-6.](#)

273 - Schultz P

Schultz P, Herr HW, Zhang ZF, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. [J Clin Oncol 1994; 12: 1394-1401.](#)

274 - Schwaibold HE

Schwaibold HE, Sivalingham S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. [BJU Int 2006; 97: 1199-201.](#)

275 - Scrimger RA

Scrimger RA, Murtha AD, Parliament MB, Venner PM, Hanson J, Houle G, Chetner M. Muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a population-based study of patterns of care and

prognostic factors. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 511: 23-30.](#)

276 - [Sedelaar JPM](#)

Sedelaar JPM, Witjes JA. Technique of TUR of Bladder Tumours: Value of repeat TUR and random biopsies. EAU-EBU update series 2007; 5: 139-44.

277 - [See WA](#)

See WA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer. Current concepts and pitfalls. [Urol Clin North Am 1992; 19: 63-683.](#)

278 - [Sekine H](#)

Sekine H, Ohya K, Kojima SI, Igarashi K, Fukui I. Equivalent efficacy of mitomycin C plus doxorubicin instillation to bacillus Calmette- Guerin therapy for carcinoma in situ of the bladder. [Int J Urol 2001; 8: 483-6.](#)

279 - [Shariat SF](#)

Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Lerner SP. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. [J Urol 2006; 176: 2414-22.](#)

280 - [Sharkey FE](#)

Sharkey FE, Sarosdy MF. The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell carcinoma in situ. [J Urol 1997; 157: 68-70.](#)

281 - [Shelley MD](#)

Shelley MD, Barber J, Wilt, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. [Cochrane Database of Systemic Reviews, 2001](#); (4) Art. No.: CD002079. DOI: 0.1002/14651858.CD002079.

282 - [Shelley MD](#)

Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Coles B, Mason M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. [Cochrane Database](#) Syst Rev 2003; CD003231.

283 - [Sherif A](#)

Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. [Scand J Urol Nephrol 2002; 36: 419-25.](#)

284 - [Sherwood JB](#)

Sherwood JB, Sagalowsky AI. The diagnosis and treatment of urethral recurrence after radical cystectomy. [Urol Oncol 2006; 24: 356-61.](#)

285 - [Sherwood T](#)

Sherwood T. Bladder and urethra. In Sherwood T, Davidson AJ, Talner LB:Uro-radiology. 1st ed. Oxford: Blackwell scientific 1980; 255-312.

286 - [Shipley WU](#)

Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. [J Clin Oncol 1998; 16: 3576-83.](#)

287 - [Shipley WU](#)

Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Coen JJ, Sandler HM. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates--the Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. [Semin Radiat Oncol 2005; 15: 36-41.](#)

288 - [Skinner DG](#)

Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. [J Urol 1991; 145: 459-64.](#)

289 - Skinner DG

Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. [J Urol 1982; 128: 34-6.](#)

290 - Slack NH

Slack NH, Bross ID, Prout GR. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. [J Surg Oncol 1977; 9: 393-05.](#)

291 - Slaton JW

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; 162:710-4.](#)

292 - Smith JA

Smith JA, Batata M, Grabstald H, Sogani PC, Herr H, Whitmore WF. Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. [Cancer 1982; 49: 869-74.](#)

293 - Smith JA

Smith JA, Crawford ED, Paradelo JC, 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: 805-7.](#)

294 - Sobin LH

Sobin LH, Wittekind C, editors. Union Internationale Contre le Cancer. TNM Classification of malignant tumors, 6th edition. [New York Wiley-Liss; 2002.](#)

295 - Soloway MS

Soloway MS, Ikard M, Tidwell M. Role of nurse clinician in urologic oncology. [Urology 1978; 12: 68.](#)

296 - Solsona E

Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. [Urology 1997; 49: 347-52.](#)

297 - Sözen S

Sözen S, Akbal C, Sökmensüer C, Ekici S, Ozen H. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. Does it really differentiate two populations with different prognoses? (pT1 subcategory). [Urol Int 2002; 69: 200-6.](#)

298 - Spera JA

Spera JA, Whittington R, Littman P, Solin LJ, Wein AJ. A comparison of preoperative radiotherapy regimens for bladder carcinoma. The University of Pennsylvania experience. [Cancer 1988; 61: 255-62.](#)

299 - Spijker

Spijker, Trijsburg A van 't, Duivenvoorden H.J. Psychosocial sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. [Psychosomatic Medicine 1997; 59: 208-93.](#)

300 - Splinter TA

Splinter TA, Scher HI, Denis L, et al. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research on Treatment of Cancer-Genitourinary Group. [J Urol 1992; 147: 606-8.](#)

301 - Stein JP

Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: the concept of lymph node density. [J Urol 2003; 170: 35-41.](#)

302 - Stein JP

Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Groshen S, et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. [J Urol 1995; 154: 1329-33.](#)

303 - Stein JP

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. [J Clin Oncol 2001; 19: 666-75.](#)

304 - Stein JP

Stein JP, Penson DF, Cai J, Miranda G, Skinner EC, Dunn MA, Groshen S, Lieskovsky G, Skinner DG. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. [J Urol 2007; 177: 876-82.](#)

305 - Stein JP

Stein JP, Penson DF, Wu SD, Skinner DG. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. [J Urol 2007; 178: 756-60.](#)

306 - Stein JP

Stein JP, Quek ML, Skinner DG. Lymphadenectomy for invasive bladder cancer: I. historical perspective and contemporary rationale. [BJU Int 2006; 97: 227-31.](#)

307 - Stein JP

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: 12-7.](#)

308 - Stenzl A

Stenzl A, Draxl H, Posch B, Colleselli K, Falk M, Bartsch G. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? [J Urol 1995; 153: 950-5.](#)

309 - Sternberg CN

Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (mvac) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic mvac in advanced urothelial tract tumors: european organization for research and treatment of cancer protocol no. 30924. [J Clin Oncol 2001; 19: 2638-46.](#)

310 - Sternberg CN

Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. [Eur J Cancer 2006; 42: 50-4.](#)

311 - Sternberg CN

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: 2448-58.](#)

312 - Steven K

Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. [J Urol 2007; 178: 1218-24.](#)

313 - Steven K

Steven K, Poulsen AL. The orthotopic Kock ileal neobladder: functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men. [J Urol 2000; 164: 288-95.](#)

314 - Stockle M

Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, 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: 302-6.](#)

315 - Studer UE

Studer UE, Bacchi M, Biederman C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. [J Urol 1994; 152: 81-4.](#)

316 - Suttman H

Suttman H, Kamradt J, Lehmann J, Stöckle M. Improving the prognosis of patients after radical cystectomy. Part I: the role of lymph node dissection. [BJU Int 2007; 100: 1221-4.](#)

317 - Sylvester RJ

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: 2186-90.](#)

318 - Sylvester RJ

Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. 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: 466-5.](#)

319 - Sylvester RJ

Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. [J Urol 2005; 174: 86-91.](#)

320 - Sylvester RJ

Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. [J Urol 2002; 168: 1964-70.](#)

321 - Sylvester RJ

Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, Kurth KH. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. [J Urol 2005; 174: 86-92.](#)

322 - Takkouche B

Takkouche B, Etminan M, Montes-Martinez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. [JAMA 2005; 294: 1205.](#)

323 - Tester W

Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. [J Clin Oncol 1996; 14: 119-26.](#)

324 - Thalmann GN

Thalmann GN, Fleischmann A, Mills RD, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Lymphadenectomy in bladder cancer. EAU Update Series, 2003; 1: 100-07.

325 - Thalmann GN

Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. [J Urol 2002; 168: 1381-5.](#)

326 - Tosoni I

Tosoni I, Wagner U, Sauter G, et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. [BJU Int 2000; 85: 48-53.](#)

327 - Tsuda K

Tsuda K, Narumi U, Nakamura H, et al. Staging urinary bladder cancer with dynamic MRI. [Hinyokika kiyo 2000; 46: 835-59.](#)

328 - Van der Meijden A

Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: [a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer.](#)

329 - van der Meijden AP

van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. 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: 429-34.

330 - van der Meijden APM

van der Meijden APM, Brausi M, Zamboni V, Kirkels W, de Balincourt C, Sylvester R. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group randomized phase III trial. *J Urol* 2001; 166: 476-81.

331 - van der Meijden APM

van der Meijden APM, 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 Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group phase III trial. *Eur Urol* 2003; 44: 429-34.

332 - Varol C

Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, Studer UE. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol* 2004; 172: 937-42.

333 - Vazina A

Vazina A, Dugi D, Shariat SF, Evans J, Link R, Lerner SP. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol* 2004; 171: 1830-4.

334 - Vegt PD

Vegt PD, Witjes JA, Witjes WP, Doesburg WH, Debruyne FM, van der Meijden AP. A randomized study of intravesical mitomycin C, bacillus Calmette-Guerin Tice and bacillus Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995; 153: 929-33.

335 - Vieweg J

Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 1999B; 161: 449-54.

336 - Vieweg J

Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR. The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. *J Urol* 1999; 161: 72-6.

337 - Visser et al

Visser et al. Evaluatie project Zorg voor Zorgenden MCA. Stichting Maia, Rotterdam, 2001.

338 - Visser AP

Visser AP, de Haes WFM, Angst en gezondheidsvoorlichting. VU Uitgeverij, Amsterdam, 1987.

339 - Von der Maase H

Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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: 3068-77.

340 - Von der Maase H

Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4602-8.

341 - Vrooman OP

Vrooman OP, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008; 53: 909-16.

342 - Weingärtner K

Weingärtner K, Ramawamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic

lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. [J Urol 1996; 156: 1969-71.](#)

343 - [Westney OL](#)

Westney OL, Pisters LL, Pettaway CA, Tu SM, Pollack A, Dinney CP. Presentation, methods of diagnosis and therapy for pelvic recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. [J Urol 1998; 159: 792-5.](#)

344 - [Whisnant RE](#)

Whisnant RE, Bastacky SI, Ohori NP. Cytologic diagnosis of low-grade papillary urothelial neoplasms (low malignant potential and low-grade carcinoma) in the context of the 1998 WHO/ISUP classification. [Diagn Cytopathol 2003; 28: 186-90.](#)

345 - [Widmark A](#)

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: 567-81.](#)

346 - [Wijnmaalen A](#)

Wijnmaalen A, Boeken Kruger CC. Organ preservation by external beam and afterloading interstitial radiation in patients with muscle infiltrating bladder cancer. [Semin Urol Oncol 2000; 18: 308-12.](#)

347 - [Witjes JA](#)

Witjes JA, Caris CTM, Mungan NA, Debruyne FMJ, Witjes WPJ. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin. C alone in patients with superficial bladder cancer. [J Urol 1998; 160: 1668-72.](#)

348 - [Witjes JA](#)

Witjes JA, Douglass J. The role of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in bladder cancer. [Nat Clin Pract Urol 2007; 4: 542-9.](#)

349 - [Witjes JA](#)

Witjes JA, van der Meijden APM, Collette L, Sylvester R, Debruyne FMJ, van Aubel A, et al. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Gue´rin-RIVM and Mitomycin C in superficial bladder cancer. [Urology 1998; 52: 403-10.](#)

350 - [Witjes JA](#)

Witjes JA. Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. [Eur Urol 2004; 45: 142-6.](#)

351 - [Witjes JA](#)

Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. [Eur Urol 2006; 49: 790-7.](#)

352 - [Yaman O](#)

Yaman O, Baltaci S, Arıkan N, Yılmaz E, Gögüs O. Staging with computed tomography, transrectal ultrasonography and transurethral resection of bladder tumour: comparison with final pathological stage in invasive bladder carcinoma. [Br J Urol 1996; 78: 197-200.](#)

353 - [Yavuz AA](#)

Yavuz AA, Yavuz MN, Ozgur GK, et al. Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for invasive bladder cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 734-45.](#)

354 - [Yorukoglu K](#)

Yorukoglu K, Tuna B, Dikicioglu E, Duzcan E, İsisag A, Sen S, Mungan U, Kirkali Z. Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. [Virchows Arch 2003; 443: 734-40.](#)

355 - [Yu RJ](#)

Yu RJ, Stein JP, Cai J, Miranda G, Groshen S, Skinner DG. Superficial (pT2a) and deep (pT2b) muscle invasion in pathological staging of bladder cancer following radical cystectomy. [J Urol 2006; 176: 493-8.](#)

356 - [Zaak D](#)

Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P, Stepp H, Frimberger D, Corvin S, et al. Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. [Cancer 2002; 95: 1234-8.](#)

357 - Zeegers MPA

Zeegers MPA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). [Cancer Causes Control 2002; 13: 83-90.](#)

Bijlagen

1. EAU richtlijnen

EAU richtlijnen

Richtlijnen voor het urotheelcarcinoom van de European Association of Urology (EAU) zijn als leidraad genomen voor richtlijn. Teksten uit onderstaande EAU richtlijnen zijn vertaald en waar nodig aangepast.

- Guidelines on TaT1 (non-muscle-invasive) bladder cancer: W. Oosterlinck, A. van der Meijden, R. Sylvester, A. Rintala, E. Solsona Narvón and B. Lobel, EAU 2006 (www.uroweb.org)
- Guideline on bladder cancer, muscle-invasive and metastatic. G. Jakse, F. Algaba, S. Fossa, A. Stenzl and C. 2006 (www.uroweb.org)
- EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urethelial carcinoma in situ. A.P.M. van der Meijden, R. Sylvester, W. Oosterlinck, E. Solsona, A. Boehle, B. Lobel and E. Rintala; European Urology, 2005, 48, 363-371)

De richtlijnen zijn onder de auspiciën van de EAU opgesteld. De EAU heeft hierbij niet de evidence-based medicine methode gebruikt. De drie richtlijnen zijn opgesteld door drie verschillende monodisciplinaire Europese richtlijnwerkgroepen, bestaande uit vooraanstaande urologen uit diverse Europese landen. De werkwijze van de richtlijnwerkgroepen waren als volgt:

Guidelines on TaT1 (non-muscle-invasive) bladder cancer (gereviseerd in 2006)

Literatuuronderzoek werd uitgevoerd in PubMed vanaf de datum van de vorige publicatie van de richtlijn (2002) tot 2006. Het onderzoek werd door inhoudelijke deskundigen beoordeeld en op de werkgroepbijeenkomst gepresenteerd. Werkgroepleden waren verantwoordelijk voor het schrijven van teksten en aanbevelingen. Deze werden in de werkgroep besproken.

Guidelines on bladder cancer, muscle-invasive and metastatic (2006)

Richtlijnwerkgroepleden hebben de knelpunten uit de dagelijkse praktijk besproken en uitgangsvragen opgesteld. Een wetenschappelijk medewerker heeft met de zoektermen, samengesteld door de werkgroepleden, een literatuuronderzoek uitgevoerd. De wetenschappelijke medewerker beoordeelde de literatuur en schreef de teksten. De aanbevelingen werden door de werkgroepleden geformuleerd.

EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urethelial carcinoma in situ (2005)

Literatuuronderzoek werd uitgevoerd in PubMed. De literatuur werd beoordeeld door inhoudelijke deskundigen en op de werkgroepbijeenkomst gepresenteerd. Werkgroepleden waren verantwoordelijk voor het schrijven van teksten en aanbevelingen. Deze werden in de werkgroep besproken.

2. Deelnemende verenigingen

Deelnemende verenigingen

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Organisatie

Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)

Mandaterende verenigingen

Nederlandse Stomavereniging

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie/Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie

Vereniging Waterloop

3. Werkgroepleden

Werkgroepleden

- Prof.dr. J.A. Witjes, uroloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen, voorzitter
- Mw. dr. N. Feller, beleidsmedewerker, Vereniging van Integrale Kankercentra, Utrecht, procesbegeleider name

- Mw. H.W.G. Hamelers-Paulus, secretaresse, Integraal Kankercentrum Limburg, Maastricht, secretariële ondersteuning namens de VIKC
- Mw. dr. K. Aben, senior-epidemioloog, Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen
- Prof.dr. J.J. Battermann, radiotherapeut-oncoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. M. Bekkers, contactpersoon Nederlandse Stomavereniging
- Dr. R.F.M. Bevers, uroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dhr. W. de Blok, Ma ANP nurse practitioner, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam
- Prof.dr. J.L.H.R. Bosch, hoogleraar urologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. J. Burgers, programmaleider, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg, CBO, Utrecht
- Dhr. J.G. van Burk, contactpersoon Vereniging Waterloop
- Dr. J.A. Gietema, medisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum, Groningen
- Mw. dr. C.A. Hulsbergen-van de Kaa, patholoog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Dr. M.C.C.M. Hulshof, radiotherapeut-oncoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof.dr. F.J.W. ten Kate, patholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. drs. A.M. Leliveld-Kors, uroloog, Universitair Medisch Centrum, Groningen
- Dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. Dr. S. Osanto, klinisch oncoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. F.J. Pos, radiotherapeut-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam
- Dr. T.M. de Reijke, uroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Drs. G. Stapper, radioloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. A.P. Visser, psycholoog, Helen Dowling Instituut, Utrecht
- Dr. M.N.J.M. Wasser, radioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Lid klankbord

- Drs. C. van de Beek, uroloog, Academisch Ziekenhuis, Maastricht

Co-auteur richtlijn

- Dr J.J Futterer, radioloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Vertaling teksten van EAU richtlijn

- Drs. M.I. Lampe, uroloog i.o., Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Dr. J.A. Gietema, medisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum, Groningen
- Mw. dr. C.A. Hulsbergen-van de Kaa, patholoog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Redactie

- Prof.dr. J.J. Battermann, radiotherapeut-oncoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Mw. dr. N. Feller, beleidsmedewerker, Vereniging van Integrale Kankercentra, Utrecht, procesbegeleider namens de VIKC
- Mw. H.W.G. Hamelers-Paulus, secretaresse, Integraal Kankercentrum Limburg, Maastricht, secretariële ondersteuning namens de VIKC
- Dr. T.M. de Reijke, uroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof.dr. J.A. Witjes, uroloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen, voorzitter

4. Knelpuntinventarisatie

Knelpuntinventarisatie

Richtlijnwerkgroepleden hebben in januari 2008 acht knelpunten uit de EAU richtlijnen, die als leidraad voor de Nederlandse urologen dienden, geïnventariseerd (zie tabel 1). In maart 2007 is een multidisciplinaire knelpunteninventarisatie uitgevoerd waarvoor om deze acht knelpunten te prioriteren en knelpunten die in Nederland nog meer leven rondom dit onderwerp aan te geven van de acht knelpunten door de respondenten gebeurde door de mate van belang van het knelpunt als 'hoog', 'gemiddeld' of 'geen mening' te markeren.

Tabel 1 Knelpunten geformeerd door de werkgroepleden uit de EAU richtlijnen

Knelpunt	Omschrijving
1	Ervaart u het bestaan en het gebruik van de twee graderingsystemen (WHO/ISUP 1998/2004 cq 2002 en WHO 1973 cq 1999) als een knelpunt? Zo ja, kunt u eventueel aangeven naar welk systeem uw voorkeur uitgaat
2	

	In de EAU richtlijn staat adjuvante therapie voor niet-spierinvasieve blaastumoren na TURT per risico categorie uiteraard wel genoemd, maar niet volledig gespecificeerd met middel van keuze en schema van keuze. Ervaart u dit als een knelpunt, in casu, moet de commissie de behandelingsadviezen concreter definiëren?
3	In de EAU richtlijn worden meerdere beeldvormende technieken genoemd voor de blaas en de hoge urinewegen bij het diagnosticeren/stadiëren van spierinvasief en gemetastaseerd blaascarcinoom. Er wordt geen duidelijk advies gegeven welke technieken te gebruiken. Ervaart u dit als een knelpunt, in casu, moet de commissie concreter definiëren welke beeldvormende technieken dienen te worden gebruikt, bijvoorbeeld door indicatie van de positief en negatief voorspellende waarden van deze technieken?
4	In de EAU richtlijn worden voor het spierinvasieve, niet-gemetastaseerde blaascarcinoom zowel radicale cystectomie als radicale radiotherapie als behandelingsopties genoemd. Wel wordt gesuggereerd dat de overleving na chirurgie beter is. Ervaart u de keuze tussen deze twee behandelingsmogelijkheden als een knelpunt? Verwacht u van de commissie een concretere uitspraak over de keuze tussen deze twee modaliteiten. Uiteraard evidence based, indien deze gegevens voorhanden zijn?
5	Het overlevingsvoordeel van neo-adjuvante chemotherapie bij cT2-T4 overgangsepitheel-carcinoom voorafgaand aan radicale therapie is ongeveer 6% in recente grote meta-analyses. Toch is neo-adjuvante chemotherapie nog geen common practise. Ook de EAU guideline doet hier geen duidelijke uitspraak over. Ervaart u dit als een knelpunt? Moet de commissie het gebruik van neo-adjuvante chemotherapie bij cT2-T4 overgangsepitheelcarcinoom voorafgaand aan radicale therapie proberen duidelijker in perspectief te plaatsen?
6	Het voordeel van neo-adjuvante radiotherapie bij cT2-T4 overgangsepitheelcarcinoom voorafgaand aan radicale chirurgie is niet duidelijk. Neo-adjuvante radiotherapie lijkt ook geen common practise. Ook de EAU guideline doet hier geen duidelijke uitspraak over. Ervaart u dit als een knelpunt? Moet de commissie het gebruik van neo-adjuvante radiotherapie bij cT2-T4 overgangsepitheelcarcinoom voorafgaand aan radicale chirurgie proberen duidelijker in perspectief te plaatsen?
7	In de EAU richtlijn, welke als leidraad voor de Nederlandse richtlijn dient wordt follow-up bij patiënten met spierinvasief en gemetastaseerd blaascarcinoom die curatief behandeld zijn niet uitgebreid beschreven. Ervaart u dit als een knelpunt? Zo ja, moet de commissie deze follow-up (hoe en in welke frequentie) beter definiëren?
8	Uit de commissie indicatoren blaascarcinoom zijn nog enkele punten naar voren gekomen die in de Nederlandse richtlijn moeten worden behandeld. Eén van deze punten is de vraag welke patiënten met spierinvasief blaascarcinoom een bilaterale lymfeklierdissectie in het bekken dienen te ondergaan bij in opzet curatieve radicale cystectomie, en de uitgebreidheid van deze klierdissectie? Ervaart u dit als een knelpunt? Zo ja, moet de commissie deze patiënten en technische aspecten van de klierdissectie beschrijven?

De knelpunteninventarisatie is via Survey-Monkey verstuurd naar de:

- Wetenschappelijke verenigingen
- Nederlandse Vereniging voor Urologie
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
- Nederlandse Huisartsen Genootschap
- Beroepsverenigingen
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie

- Regionale IKC tumorwerkgroepen
- Patiëntenverenigingen*
 - Waterloop
 - Nederlandse Stomavereniging

*Voor de patiëntenverenigingen is een aangepaste versie van de knelpunteninventarisatie gemaakt.

In totaal hebben 235 respondenten uit verschillende disciplines op de knelpunteninventarisatie voor professionals gereageerd (zie tabel 2). De knelpunteninventarisatie voor patiënten werden door 10 patiënten (deels) ingevuld. Daarnaast leverde de Nederlandse Stomavereniging na analyse van data van patiënten met blaascarcinoom (n=238) uit de database van de Nederlandse Stomavereniging knelpunten van patiënten met blaascarcinoom (n=238) aan.

Tabel 2: Respons op de knelpunteninventarisatie onderverdeeld in beroepsgroepen

Specialisme	Respons (N)
Urologen	113
Medisch oncologen	49
Klinisch Chemici	23
Radiotherapeuten	21
Pathologen	8
Diëtisten	8
Verpleegkundigen	5
Radiologen	3
Chirurgen	2
Nucleaire geneeskundigen	1
Hyperthermie artsen	1
Psychologen	1
Totaal	235

De door de werkgroep geformuleerde knelpunten werden voornamelijk beantwoord door urologen, medisch oncologen, radiotherapeuten, pathologen en radiologen. Professionals uit andere disciplines vulden vaak 'geen mening' in of sloeg de beoordeling van het knelpunt over. In tabel 3 is weergegeven hoe de knelpunten, uitgesplitst per bij het knelpunt inhoudende beroepsgroep zijn beoordeeld. Kort samengevat, de knelpunten werden van belang geacht om deze uit te werken als urologische richtlijn. Nieuwe knelpunten die uit de knelpunteninventarisatie naar voren zijn gekomen zijn samengevat in tabel 4. Het knelpunt betreffende de verpleegkundige en psychosociale begeleiding en voorlichting werd extra als negende uitgangspunt uitgewerkt. De andere nieuwe knelpunten kunnen mogelijk bij de revisie van de richtlijnen worden meegenomen.

Tabel 3: Percentage respondenten onderverdeeld in beroepsgroepen die het knelpunt als gemiddeld tot hoge mate van belang hebben geprioriteerd

Knelpunt	urologen	medisch oncologen	radiotherapeuten	pathologen	Radiologen
1 (gradering)	52% (50/97)	28% (13/46)	39% (7/18)	50% (4/8)	100% (2/2)
2 (therapie na TURT)	66% (48/73)	46% (17/37)	36% (5/14)	17% (1/6)	50% (1/2)
3 (beeldvorming)	63% (43/68)	74% (26/35)	77% (10/13)	17% (1/6)	100% (2/2)
4 (cystectomie/radiotherapie)	59% (39/66)	71% (24/34)	92% (11/12)	17% (1/6)	50% (1/2)
5 (neo-adjuvante chemotherapie)	86% (54/63)	97% (33/34)	77% (10/12)	0% (0/6)	50% (1/2)
6 (neo-adjuvante radiotherapie)	64% (40/62)	85% (29/34)	67% (8/12)	0% (0/6)	100% (1/1)
7 (follow-up)	64% (40/62)	85% (29/34)	58% (7/12)	0% (0/6)	100% (1/1)
8 (klierdissectie)	84% (52/62)	65% (22/34)	80% (8/10)	40% (2/5)	100% (1/1)

Het percentage respondenten dat het knelpunt als gemiddelde tot hoge mate van belang heeft beoordeeld is berekend door het aantal respondenten die het knelpunt als zodanig hadden beoordeeld te delen door het aantal respondenten die daadwerkelijk hadden beantwoord.

NB: Omdat niet alle respondenten alle vragen hebben beantwoord, is het aantal respondenten per vraag minder dan het aantal respondenten die de enquête hebben ingevuld.

Tabel 4: Samenvatting van knelpunten uit de landelijke knelpunteninventarisatie

Discipline/vereniging/ groep	Knelpunten
Medisch oncologie	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante therapie bij N positieve ziekte • Mogelijkheid van partiele cystectomie na neo-adjuvante behandeling en CR of "curatieve" RT na CR (bij cystoscopie en multipole bipten) • Paragraaf over de voorkeur voor de verschillende chemotherapieschema's • en behandeling gemetastaseerde ziekte met chemotherapie
Urologie	<ul style="list-style-type: none"> • Wanneer co-morbiditeit een radicale chirurgie zou verhinderen? Met andere woorden, er ontbreekt advies bij welke co-morbiditeit een cystectomie een toegevoegde waarde zou hebben voor de overleving? Het probleem van de leeftijd bij radicale operatie? Bij welke leeftijd wel/niet opereren.
NVPO	<ul style="list-style-type: none"> • Onderzoek op het gebied van kwaliteit van leven waarin verschillende methodes voor behandeling van blaaskanker met elkaar vergeleken werden, geven tot nu toe geen verschil aan tussen de diverse behandelingsmogelijkheden m.b.t. kwaliteit van leven na behandeling. Wel blijkt dat de kwaliteit van leven (en seksualiteit) na alle behandelingen ernstig is aangetast. Kwaliteit van leven, het aanbieden/bespreken van ondersteuning, zou daarom extra aandachtspunt moeten zijn.
Nederlandse Stoma- vereniging	<ul style="list-style-type: none"> • Gebrek aan aandacht voor gevolgen voor seksualiteit a.g.v. blaaskanker • In algemeen gebrek aan psychosociale begeleiding • Gebrekkige kennis bij afdelingsverpleegkundigen over urinstoma
Patiënten	<ul style="list-style-type: none"> • Voorlichting en informatieoverdracht

5. Overzicht uitgangsvragen

Overzicht uitgangsvragen

Bij de ontwikkeling van deze richtlijn werden uitgangsvragen geformuleerd. Richtlijnwerkgroepleden hebben 8 knelpunten uit de richtlijnen, die als basis voor de Nederlandse richtlijn dienden, geïnventariseerd. Deze knelpunten zijn begin 2007 via het enquêteprogramma Survey Monkey voorgelegd aan het veld bij professionals en patiënten (vertegenwoordigers) met de bedoeling de genoemde knelpunten te prioriteren en eventueel aanvullende knelpunten te benoemen. Uit de knelpunteninventarisatie door professionals uit het veld de knelpunten van zodanige mate van belang achtten dat deze zijn uitgewerkt in onderstaande uitgangsvragen. Als nieuwe knelpunten werden verpleegkundige en psychosociale ondersteuning en voorlichting genoemd. Deze knelpunten zijn ondergebracht in een extra uitgangsvraag (zie vraag 9). De teksten en aanbevelingen behorende bij de uitgangsvragen zijn als paragrafen bij de hoofdstukken Diagnostiek, Behandeling en Nacontrole en nazorg ondergebracht.

Uitgangsvragen:

1. Welke beeldvormende technieken dienen te worden gebruikt bij de diagnostiek van urotheelcarcinoom?
2. Welk pathologisch graderingssysteem dient te worden gehanteerd?
3. Wat is het behandeladvies per risicogroep voor niet-spierinvasieve urotheelcarcinomen na TURT
4. Wat is de optimale, in opzet curatieve, behandeling van het spierinvasieve, niet-gemetastaseerde urotheelcarcinoom?

5. Wat is de plaats van neo-adjuvante radiotherapie?
6. Wat is de plaats van neo-adjuvante chemotherapie bij invasief, niet-gemetastaseerd urotheelcarcinoom?
7. Wat is de rol van lymfeklierdissectie bij de in opzet curatieve behandeling van het urotheelcarcinoom?
8. Hoe en in welke frequentie dient de follow-up plaats te vinden?
9. Welke verpleegkundige en psychosociale begeleiding en voorlichting zijn van nut voor patiënten met urotheelcarcinoom?

6. Methodiek totstandkoming teksten

Tekst	methodiek	auteur/vertaler
1 Algemeen		
1.1 Inleiding algemeen	nvt	nvt
1.2 Inleiding urotheelcarcinoom	vertaald	Lampe
1.3 Risicofactoren	vertaald+update	Lampe
2 Diagnostiek		
2.1 Symptomen	vertaald	Lampe
2.2 Lichamelijk onderzoek	vertaald	Lampe
2.3 Urine cytologie	vertaald+update	Lampe
2.4 Urine testen	vertaald+update	Lampe
2.5 Beeldvormend onderzoek	EBM (vraag 1)	Bosch, Wasser, Stapper,
2.6 Cystoscopie	vertaald+update	Futterer
2.7 Transurethrale resectie van Ta/T1 blaastumoren	vertaald+update	Lampe
2.8 Blaasbipten	vertaald+update	Lampe
2.9 Fluorescentie cystoscopie	vertaald	Lampe
2.10 Stadiëring van het urotheelcarcinoom	vertaald	Hulsbergen
2.11 Pathologie	vertaald+update	Hulsbergen
2.12 Re-TURT	EBM (vraag 2)	Lampe
2.13 Tumorclassificatie	EBM (vraag 9)	Hulsbergen, Ten Kate
2.14 Verpleegkundige en ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie		Visser, Blok
3 Behandeling		
3.1 TaT1		
3.1.1 Het voorspellen van een recidief en progressie	vertaald EBM (vraag 3)	Lampe de Reijke, Bevers
3.1.2 Behandeling na TURT		
3.2 CIS	Vertaald+update	Lampe
3.2.1 Behandeling	Vertaald+update	Lampe
3.2.2 BCG toxiciteit	Vertaald+update	Lampe
3.2.3 Behandelopties na falen BCG	Vertaald+update	Lampe
3.2.4 Aanbevelingen voor behandeling CIS	EBM (vraag 4)	
3.3 T2+	EBM (vraag 5)	Pos, van Moorselaar
3.3.1 Curatieve behandeling	EBM (vraag 6)	Battermann, Hulshof
3.3.2 Neoadjuvante radiotherapie	vertaald	Osanto, Gietema
3.3.3 Neoadjuvante chemotherapie	Vertaald+update	Gietema
3.3.4 Adjuvante chemotherapie	EBM (vraag 7)	Lampe
3.3.5 Urine derivatie na cystectomie	EBM (vraag 9)	Van Moorselaar, Witjes
3.4 Lymfeklierdissectie		Visser, Blok
3.5 Verpleegkundige en ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie		
4 Nacontrole en nazorg		
4.1 Frequentie follow-up	EBM (vraag 8)	Van Moorselaar, Witjes
4.2 Verpleegkundige en ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie	EBM (vraag 9)	Visser, Blok
5 Behandeling van metastasen op afstand		
5.1 Systemische chemotherapie	Vertaald+update	Gietema
6 Palliatieve zorg	EBM (vraag 9)	Visser, Blok

BCG; Bacillus Calmette-Guèrin, CIS; carcinoma in situ, EBM; evidence-based medicine, TaT1;niet-spiervinvasief urotheelcarcinoom, T2+; spierinvasief urotheelcarcinoom, TURT;Transurethrale resectie van de tumor

7. Evidence tabellen

Uitgangsvraag 1

Welke beeldvormende technieken dienen te worden gebruikt voor de staging van het blaascarcinoom?

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Patienten populatie	N	Diagnostische test	Controle (gouden standaard, referentietest)	Re
Kim et al. 1994	C	Prospectieve single-center studie	Ptn met biopsie bewezen blaascarcinoom die aanmerking kwamen voor een radicale cystectomie dan wel transurethrale resectie	29	CT	Radicale cystectomie / transurethrale resectie	Ac 55 On 10 Ov 34
Paik et al. 2000	C	Prospectieve single-center studie	Ptn met bewezen blaascarcinoom die in aanmerking kwamen voor een radicale cystectomie	82	CT	Radicale cystectomie	Ac 54 On 39 Ov 6,1
Kim et al. 2004	C	Prospectieve single-center studie	Ptn met bewezen blaascarcinoom die in aanmerking kwamen voor een radicale of partiele cystectomie dan wel transurethrale resectie	67	Multidetector CT (4 slice)	Radicale cystectomie of partiele cystectomie / transurethrale resectie	Ac Se 92 Sp 98 NF 98 PP 92
Kim et al. 1994	C	Prospectieve single-center studie	Ptn met biopsie bewezen blaascarcinoom die aanmerking kwamen voor een radicale cystectomie dan wel transurethrale resectie	36	MRI met 1,5 T	Radicale cystectomie / transurethrale resectie	Ac 75 On 0% Ov 25
Barentsz et al. 1996	C	Prospectieve single-center studie	Ptn met biopsie bewezen blaascarcinoom die aanmerking kwamen voor een curatieve/palliatieve radicale cystectomie	61	MRI (1,5T) met contrast-versterkende MRI (gadolinium)	Radicale cystectomie	Ac Se 90 Sp 92 NF 98 PP 69
Hayashi et al. 2000	C	Retrospectieve single-center studie	Ptn met histologisch bewezen blaascarcinoom die aanmerking kwamen voor een curatieve operatie.	71	Endorectale MRI (1,5T) en contrast-versterkende MRI (gadolinium)	Radicale cystectomie / transurethrale resectie	Ac 83 On 1% Ov 16

CT = computer tomografie; MRI = magnetic resonance imaging; positive predictive value = positief voorspellende waarde; NPV = negative predictive value negatief voorspellende waarde.

Uitgangsvraag 2 Evidence tabel graderingssysteem

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Indextest (diagnostisch onderzoek)	Controle (gouden standaard, referentietest)	Out (eff)
Alsheikh 2001-267	B	observat retro IP	N=49 LMP vs LG	PTa	CK20	WHO/ISUP	Rec
Cheng 1999-2102	A2 (B)	Observat Retro Recurrenc Progress	N=122 Consecutive LMP FU=11.7 yrs	G1pTa Intravesically treated prior to R excluded	WHO/ISUP LMP		Rec Pro
Cheng 2000-1663	A2	Vergelijk Retro Progress	N=164	PTa	Combined score primary and secondary grade	WHO/ISUP	Pro Pro Sur
Cheng 2000-625	B	Observat Retro Progressie	N=86 Flat urothelial lesions FU 3.9 yrs	Atypia reactive Atypia unknown significance Dysplasia CIS excluded	ISUP/WHO 1998		Pro CIS
Cina 2001-646	A2 (B)	Observat Retro IP	N=151 FU ND	Normal 34 Dysplasia 19 Cis 20 Pap. Hyperplasia 4 Papilloma 3 LMP 12 LGUC 28 HGUC 31	P53 Ki-67	WHO/ISUP	Lab (LI)

Curry 2002-140	A2	Vergelijk Retro Cytology	N=100	Biopsy + cytology	WHO/ISUP	WHO1973 Histology	Acc cyto Ma
Desai 2000-1315	A2 (B)	Observat Retro IP	N=120 8 papilloma's 8 LMP 42 LG 62 HG	PTa/1 FU=7.4 yrs	WHO/ISUP Ck20 CD44		Cor with Sta Re Pro
Fujii 2003-559	B	Obssevat Retro Recurrenc Progress	N=50 LMP FU=11 yrs	LMP (11%) FU > 5 yrs	WHO/ISUP1998		Re Re Rat
Garber 2007-79	A2	Observat cytology	N=592	Biopsy + cytology	WHO/ISUP	Histology	Se Cyt
Gonul 2007-338	B (A2)	Vergelijk retro Interobser	N=258 Consecutive 2 pathologists	Mixed pTa/1/2	WHO/ISUP1998	WHO1973	Kap
Holmang 1999-702	A2	Observat Retro Recurrenc Progress	N=225 LMP WHOG1{ LG FU ³ 5 yrs	PTaG1	WHO/ISUP		Re Pro
Holmang 2001-1124	A2	Vergelijk Observat Retro Recurrenc Progress IP	N=363 PTa bladder ca FU ³ 5 yrs	PTa	WHO/ISUP 1998 P53 P21 Ki67 pRb	WHO1973	Kap Re Pro

Holmang 2005-274	A2 (A1)	Vergelijk Retro Survival	N=349 Consecutive Primary upper urinary tract tumors	Mixed pTa/1/2/3	WHO/ISUP 1998	WHO1999	5-y Kap Cox
Jimenez 2000-980	A2 (B)	Vergelijk Progressie	N=93 Muscle invasive	Mixed pT2/3/4 N+ 44% Rad. Cystect.	Malström	Alleen stadium	Pro sur ma Mul
Lipponen 1992-615	A2 (A1)	Observat Retro Survival Mitose I	N=537 WHO1973 G2 FU 9 yrs		Mitose Index (MI)		Sur Mul
Lipponen 1993-36	A2 (A1)	Vergelijk Retro Recurr Progress Survival	N=270 FU ≥ 8yrs	pTa/pT1	Mitose Index (MI) Volume corrected MI (VMI) Papillary status	WHO1973	Rec Sur Pro Dis sur Mul
Mamoon 2006-4	A2	Vergelijk Retro Interobser	N=100 Consecutive 2 groups of pathologists		WHO/ISUP	WHO1973	Kap
Murphy 2002-968	B	Observat Retro Interobser	N=? Consecutive • 2 pathologists • 3 learning set		WHO/ISUP		
Oosterhuis 2002-900	A2	Vergelijk Prospect Progressie Recurrence	N=322 Primary pTa FU 49 m	13% adjuvant treatment included! (ivm multifocaliteit)	ISUP/WHO1998 WHO 1973 Two-tiered LG/HG		PF RF

Pauwels 1988-129	A2	Observat Prospect Recur Progress	N=168 FU = 24 mnd	Primary UC pTa/pT1 only TURT, intravesical treatment excluded	Modification WHO1973: G1 G2a G2b G3		Dis Sur Rec (RF Pro Kap
Petraki 1994-23	B	Observat Retro recurrence progress DFinterval	N=40 WHO1973 GII FU 4 yrs	GIIa, GIIb			Re Dis Inte Pro
Samaratunga 2002-315	A2 (A1)	Vergelijk progress	N=134 PTa FU 50 mnd	CIS / invasion at diagnosis excluded	WHO/ISUP	WHO1973	90 act Pro CIS Re Co
Schned 2007-1196	A2	Vergelijk	N=504 FU 7 yrs		WHO/ISUP2004	WHO1973	Haz 95% inte

Vardar 2006-27	A2 (B)	Observat Retro IP	N=99 FU 55 mths	53% pTa 47% ³ pT1 two-tired LG/HG	P53 + 20% cut off level		Rec Pro
Whisnant 2003-186	B	Observat Retro cytology	N=86	Cytology + corresponding biopsy	Cytology	Histology according to WHO/ISUP	Det ma Pos (PP ³ at
Yin 2004-679	B	Observat Interobser IP	N=84 PTa	PTa	WHO/ISUP	WH1973	CK Ki6 P53 Rec
Yorukoglu 2003-734	B	Vergelijk Interobser	N=30 Teaching set 6 academic uropathologists		1998WHO/ISUP	1973WHO	Inte agr Kap

Uitgangsvraag 3

Evidence tabel effect van intravesicaal chemotherapie versus BCG of KLH, op de recidieffrequentie van niet-spierinvasieve blaastumoren

Auteurs jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Inderventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)
--------------------	-----------------------	-------------	-----------	----------------------	---	---------------------------------------	--

								Resultaat
Shelley 2003	A1	Metaanalyse gerandomiseerde studies	1527	Rec sol Ta-1G1-3 of multiple Ta-1G1-3	TUR+MMC vs TUR+ BCG	Diverse spoelschema's en doseringen.	recurrence	Hoog risico BCG beter Matig risico geen verschil
Böhle, 2003	A1	Metaanalyse gerandomiseerde studies	2749	Ta-1G1-3 Geen CIS	TUR + MMC vs BCG	Diverse spoelschema's en doseringen.	recurrence	BCG beter
Huncharek 2003	A2	Metaanalyse gerandomiseerde studies	2261	High risk Ta-1G1-3, CIS	TUR+ BCG vs chemo	Diverse chemo, diverse schema's en doseringen	Recurrence na 1 -2- 3 jaar	BCG (niet significant) beter
Sylvester, 2005	A1	Metaanalyse gerandomiseerde studies	700	CIS	BCG vs chemo	Diverse chemo, diverse schema's en doseringen	Complete response rate	BCG beter
Jurincic, 1988	B	Gereandomiseerde studie	44	Rec Ta-1, G1-3	MMC vs KLH	Maandelijks 20 mg MMC of 10 mg KLH	recurrence	KLH beter

Uitgangsvraag 3: Effect eerste spoeling met intravesicale chemotherapie binnen 24 uur vs later

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Kaasinen 2002	B	Re-evaluatie Gerandomiseerde trial	205	Recidiverend Ta-1 G1-3 Geen CIS	5xMMC 1/wk +: BCG 1x/mnd off BCG/IFN 1x/mnd 1ste MMC zelfde dag vs later	MMC 40 mg BCG 5.10 ⁸ IFN 50 MU	Datum eerste recurrence	MMC dag g beter
Bouffieux 1995	A2	2 aparte gerandomiseerde trials	517 MMC (EORTC 30831) 448 Doxy (EORTC 30832)	Ta-1 G1-3	4x MMC / Doxy 1x/wk + 5x 1x/mnd 1ste spoeling zelfde dag vs later	MMC 30 mg Doxy 50 mg	Datum eerste recurrence	MMC op OF gegeven beter
Sylvester 2004	A1	Meta-analyse	1476	Ta-1, G1-3 Geen CIS	Diverse chemo, diverse dosering en schema's		Datum eerste recurrence	Binnen gegeven geeft recei

					1 ^{ste} spoeling wel/niet binnen 24 uur			
--	--	--	--	--	---	--	--	--

Uitgangsvraag 3: Effect van toepassen van intravesicaal chemo of BCG al of niet in onderhoudsbehandeling op recidieffrequent niet-spierinvasief blaascarcinoom

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Inderventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Lamm, 2000	A2	Gerandomiseerde studie	384	Ta-1G1-3, CIS	BCG 6x 1x/wk vs idem BCG+ onderhoud: 3x BCG 1x/wk op 3 en 6 maanden , daarna a 6 maanden	10,8x10 ⁸ cfu BCG	Recurrence	BCG onderhouden beter
Nomata, 2002	A2	Gerandomiseerde studie	102	Ta-1 G1-2 Geen G3 of CIS	Epirubicine 6mnd onderhoud vs epirubicine 12 maanden onderhoud	Epirubicine 30 mg	recurrence	Geen verschil
Friedrich, 2007	A2	Gerandomiseerde studie	332	Ta-1G1-3, geen sol. TaG1, geen CIS	6x 1x/wk MMC vs Idem + 1x /mnd gedurende 3 jaar	MMC 20 mg	recurrence	Onderhouden beter

Uitgangsvraag 3: Effect van intravesicaal chemotherapie versus KLH, op de progressiekans van niet-spierinvasieve blaastumoren met of zonder spierinvasie

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Sylvester 2002	A1	Metaanalyse gerandomiseerde trials	4863	Ta-1, G1-3, CIS	BCG vs chemotherapie	Diverse doseringen en spoelschema's	progressie	BC onco bet
Böhle, 2004	A1	Metaanalyse gerandomiseerde trials	2410	Ta-1, G1-3, CIS	BCG vs MMC	Diverse doseringen en spoelschema's	progressie	BC onco bet

Uitgangsvraag 4

Evidence tabel optimale behandeling spierinvasieve, niet gemetastaseerde blaascarcinoom

Uitwendige radiotherapie:

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat	Conclusie
Chung 2007	C	Retrospect.	247	T1-T4	50-64 Gy			CR 63% OS 5y 32%	
Majewski 2005	C	Retrospect.	480	T2-T3	65 Gy			CR = 72.5 % LC 5y 47% OS 5y 40%	
Cowan 2004	C	Prospect.	149	T2-T3	52.5-57.5 Gy			CR = 75% LC 5y 50% OS 5y 58%	
Yavuz 2003	C	Prospect.	87	T2-T4	67.5 Gy			LC 3y 68% OS 3y 46%	
Pos 2003	C	Retrospect.	50	T2-T4	55Gy			CR 70% LC 3y 55%	
Moonen 98	C	Retrospect.	379	T2-T4	50-75 Gy			LC 5y 40 % LC 10y 32%	

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

CR=complete response rate, OS = overall survival, LC = lokale controle

Uitgangsvraag 4: Chemoradiatie

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Consolidatie behandeling	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	F
Dunst 2005	C	Retrospect.	68	T2-T4	50.4-59 Gy + cisplatin/paclitaxel			C
Danesi 2004	C	Prospect. niet vergelijkend	77	T2-T4	2 x MCV 69Gy/fx 1 Gy + 5FU-cisplatin			C C C 4
Peyromaure 2004	C	retrospectief	43	T2	24Gy in fx 3 Gy + 5FU-cisplatin			C C
Rodel 2002	C	Retrospect.	415	T2-T4	50.4Gy-59.4 Gy fx. 1.8Gy + Carboplatin/cisplatin + 5FU			C C C 4
Arias 2000	C	Retrospect.	50	T2-T4	45Gy fx 1.8 Gy + cisplatin			C C
Shiplely 98	C	prospectief	123	T2-T4a	2 x MCV 39.6 Gy/fx 1.8Gy + cisplatin	25.2Gy/fx 1.8Gy + cisplatin		C C C 4
Kachnic 1997	C	prospectief	106	T2-T4a	2 x MCV 39.6 Gy/fx 1.8Gy + cisplatin	25.2Gy + cisplatin		C C C 4
Tester 93	C	prospectief	42	T2-T4a	40 Gy/fx 2Gy + cisplatin	24 Gy/fx2Gy + cisplatin		C C C 4
Tester 96	C	prospectief	91	T2-T4a	2 x MCV 39.6 Gy/fx 1.8Gy + cisplatin	25.2Gy/fx 1.8Gy + cisplatin		C C C 4

CR=complete response rate, OS = 5 jaar overall survival

Uitgangsvraag 4:Brachytherapie

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Nieuwenhuijzen 2005	B	Retrospect vergelijkend	185	T1-T2	15 x 2 Gy + 40 Gy Brachytherapie versus cystecomie		OS DSS	NS
Wijnmaalen 2000]	C	Retrospect.	88	T1-T3	20 x 2 Gy + 30 Gy brachytherapie			LC 88% OS 48%
Van der Steen 2002	C	Retrospect	70	T1-T3	3 x 3.5GyEBRT + 60 Gy Brachytherapie / 20 x 2 GyEBRT + 30 Gy brachytherapie			LC 70% DSS 6%
Blank 2007	C	Retrospect	122	T1-T3	3 x 3.5GyEBRT + 60 Gy Brachytherapie / 20 x 2 GyEBRT + 30 Gy brachytherapie			LC 76% OS 73% OS me blaas 6%
Pos 2005	C	Retrospect	108	T1-T3	15 x 2 Gy + 40 Gy Brachytherapie			LC 73% OS 62% OS me blaas 6%
Rozan 92	C	Retrospect	205	T2-T3	2 x 5 Gy + 50 Gy brachytherapie			LC 83% OS 67%

OS = 5 jaar overall survival, LC = 5 jaar lokale controle, DSS = 5 disease specific survival, NS = not significant

Uitgangsvraag 4: Onderwerp: Wat is de optimale, in opzet curatieve, behandeling van het spierinvasieve, niet-gemetastaseerde blaascarcinoom; radicale cystectomie

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Stein 2003	C	Observat. Retro.	1054	Spierinvasief UCC	Radicaal cystectomie + LND voor UCC blaas	-	Overleving, recidieven en N+	5 en 10 jaar ziektevrij overleving T2 89 en 87% T3a 78 en 76% T3b 62 en 61% T4 50 en 45%
Malkovich 2007	Geen	Review	-	-	-	-	-	-
Huang 2007	Geen	Review	-	-	-	-	-	-
Stein 2001	C	Observat. Retro.	1054	Spierinvasief UCC	Radicaal cystectomie + LND voor UCC blaas	-	Overleving, recidieven en N+	5 en 10 jaar ziektevrij overleving T2 81 en 80% T3a 68 en 65% T3b 47 en 46% T4 44 en 41%
Madersbacher 2003	C	Observat. Retro	507	Spierinvasief UCC	Radicaal cystectomie + LND voor UCC blaas	-	Overleving, recidieven en N+	5 jaar ziektevrij overleving T2 74% T3 52% T4 36%

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	F
	C		788			-		

Hautmann 2006		Observat. Retro.		Spierinvasief UCC	Radicale cystectomie + LND voor UCC blaas		Overleving, recidieven en N+	5 z c T 6 T 3 T 2
Shariat 2006	C	Observat. Retro. en prosp.	888	Spierinvasief UCC	Radicale cystectomie + LND voor UCC blaas	-	Overleving, recidieven en N+	5 z c T 6 T 3 T 1
Shelley 2001	A1	Meta-analyse	439	Spierinvasief UCC	Pre-operatieve RT 40-50 Gy + radicale cystectomie	Radicale RT 60-70 Gy + Salvage cystectomie	Overleving	5 a c 3 2
Rosario 2000	C	Observat. Retro	101	Spierinvasief UCC	Radicale cystectomie	-	perioperatieve mortaliteit, vroege en late complicaties	2 b c c (
Quek 2006	C	Observat. Retro.	1359	Spierinvasief UCC	Radicale cystectomie + LND voor UCC blaas	-	perioperatieve mortaliteit	2 b c c (
Stroumbakis 1997	C	Observat. Retro.	44	Spierinvasief UCC	Radicale cystectomie patiënten ouder dan 80 jaar	-	Morbiditeit en mortaliteit	2 b c c (

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	R
Chang 2001	C	Observat. Retro.	44	Spierinvasief UCC	Radicale cystectomie patiënten ouder dan 75 jaar en ASA >= 3	-	Morbiditeit en mortaliteit	G p m
Clark 2005	C	Observat. Retro.	50	Spierinvasief UCC	Radicale cystectomie patiënten ouder dan 80 jaar	-	Morbiditeit en mortaliteit	G p m
Chang 2003	C	Observat. Retro.	153	Spierinvasief UCC	Interval TURT en	-	Pathologische stadiering	In d

					radicale cystectomie			> 8 5
Sanchez-Ortis 2003	C	Observat. Retro.	189	Spierinvasief UCC	Interval TURT en radicale cystectomie	-	Pathologische stadiering en overleving	Ir w > 4 3 o 3
Lee 2006	C	Observat. Retro.	214	Spierinvasief UCC	Interval TURT en radicale cystectomie en cT2 tumor	-	Pathologische stadiering en overleving	Ir d zi o v 3 a o 5 3 v p st

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Nielsen 2007	C	Observat. Retro.	320	Spierinvasief UCC	Interval TURT en radicale cystectomie	-	Pathologische stadiering en overleving	Interval > 3 maanden Geen verschil in overleving en pathologische stadiering
Cookson 2005	Geen	Review	-	-	-	-	-	-
Hautmann 2007	Geen	Review	-	-	-	-	-	-
Stein 2007	Geen	Review	-	-	-	-	-	-
Gerharz 2005	Geen	Review	-	-	-	-	-	-

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	P
Nieuwenhuijzen 2005	C	Observat. Retro.	44	Spierinvasief UCC	Prostaat-sparende radicale cystectomie en	-	Ziektevrije overleving Recidieven	3 z o

					neoblaas		Functionele resultaten	
Hautmann 2005	Geen	Review	-	-	-	-	-	-

Uigangsvraag 6**Evidence tabel plaats neoadjuvante chemotherapie bij invasief, niet-gemetastaseerd blaascarcinoom**

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Wallace (1991)	A2	RCT (inclusie 1984-1988)	83/76	T2-T4, Nx, M0	Neoadjuvant CT (3 cycli cisplatin 100 mg/m ²) + lokale RT	Lokale RT	Overleving	geen verschil OR (95% CI) 1.11 (0.76-1.64)
Raghaven (1991)	A2	RCT (inclusie 1985-1988)	41/55	T2-T4, Nx, M0	Neoadjuvant CT (2 cycli cisplatin 100 mg/m ²) + lokale RT	Lokale RT	Overleving	geen verschil OR (95% CI) 1.43 (0.88-2.30)
Martinez (1995)	A2	RCT (inclusie 1984-1989)	62/59	T2-T4a, Nx-N2, M0	Neoadjuvant CT (3 cycli cisplatin 100 mg/m ²) + chirurgie	Chirurgie	Overleving	Geen verschil OR (95% CI) 1.02 (0.66-1.58)
Cortesi (Abstract 1995)	B	RCT (inclusie 1988-1992)	82/71	T2-T4, N0, M0	Neoadjuvant CT (3 cycli cisplatin 70 mg/m ² , MTX 30 mg/m ² , vinblastine 3 mg/m ² en epirubicine 40 mg/m ²) + chirurgie	Chirurgie	Overleving	Geen verschil OR (95% CI) 0.91 (0.60-1.39)
Bassi (1999)	A2	RCT (Inclusie 1989-1996)	102/104	T2-T4, N0, M0	Neoadjuvant CT (3 cycli cisplatin 70 mg/m ² , MTX	Chirurgie	Overleving	Geen verschil OR (95% CI)

					30 mg/m ² , vinblastine 3 mg/m ² en doxorubicine 30 mg/m ²) + chirurgie			0.93 (0.64-1
Malmstrom (1996) Nordic 164	A2	RCT (Inclusie 1985-1989)	151/160	T1(gr3)-T4a, Nx, M0	Neoadjuvant CT (2 cycli cisplatin 70 mg/m ² en doxorubicine 30 mg/m ²) + lokale RT+ chirurgie	Lokale RT + chirurgie	Overleving	Geen versch OR (95 CI) 0.77 (0.56-1
Sherif (2002) (Nordic II)	A2	RCT (inclusie 1990-1997)	158/159	T2-T4a, Nx, M0	Neoadjuvant CT (3 cycli cisplatin 100mg/m ² , MTX 250 mg/m ²) + chirurgie	Chirurgie	Overleving	Geen versch OR (95 CI) 0.86 (0.64-1
Sengelov (2002)	A2	RCT (inclusie 1989-1995)	78/75	T2-T4b, Mx-N0, M0	Neoadjuvant CT (3 cycli cisplatin 70mg/m ² , MTX 250 mg/m ²) + chirurgie	Chirurgie	Overleving	Geen versch OR (95 CI) 1.06 (0.75-1
MRC/EORTC (1999)	A1	RCT (inclusie 1989-1995)	491/485	T2 (gr 3), T3, T4a, N0, M0	Neoadjuvant CT (3 cycli cisplatin 100 mg/m ² , MTX 30 mg/m ² , vinblastine 4 mg/m ²) + chirurgie ± lokale RT of + alleen lokale RT	Chirurgie ± lokale RT of alleen lokale RT	Overleving	Geen versch OR (95 CI) 0.85 (0.72-1
Grossman (2003) SWOG	A2	RCT (inclusie 1987-1998)	158/159	T2-T4a, N0, M0	Neoadjuvant CT (3 cycli cisplatin 70 mg/m ² , MTX 30 mg/m ² , vinblastine 3 mg/m ² en doxorubicine 30 mg/m ²) + chirurgie	Chirurgie	Overleving	Geen versch OR (95 CI) 0.77 (0.58-1

Uitgangsvraag 5**Evidence tabel plaats neo-adjuvante radiotherapie**

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie Criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat incl. follow-up)
Huncharek 1998	A1	Meta-analyse van gerandomiseerde,	796	Operabel blaascarcinoom	36-54 Gy RT +	Cystectomie	overleving

		studies		met minimaal 3 jaar follow up	cystectomie		
Slack 1977	A2	Gerandomiseerde studie	475	Spierinvasief blaascarc.	45 Gy RT + cystectomie	Cystectomie	overleving downstaging
Ghoneim 1985	B	Gerandomiseerde studie	92	Bilharzia bladder	20 Gy RT + cystectomie	Cystectomie	overleving
Anderstrom 1983	B	Gerandomiseerde studie	44	Spierinvasieve blaascarc	32-54 Gy RT + cystectomie	Cystectomie	overleving Downstaging
Blackard 1972	B	Gerandomiseerde studie	72	Spierinvasief blaascarc.	40 Gy RT + cystectomie 60 gy RT alleen	Cystectomie	overleving
Smith (SWOG) 1997	A2	Gerandomiseerde studie	140	Spierinvasief blaascarc. of recidiverend high risk superficial carc.	20 Gy RT + cystectomie	cystectomie	overleving

Uitgangsvraag 5: Onderwerp: preoperatieve Radiotherapie

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Res
Cole 1995, Pollack 1997	B	Retropectief Vergelijkend. Single instituut	526	Spierinvasief blaascarc	50 Gy RT + cystectomie	Cystectomie	Downstaging, lokaal recidief, overlevingl	Wins down locaal en ov
Spera 1988	B	retrospectief vergelijkend	155	Operabel blaascarcinoom	40 gy RT + cystectomie	20 gy RT/ 5 Gy RT of no RT + cystectomie	Downstaging, locale controle en overleving	Wins down locaal en ov

Uitgangsvraag 7

Evenetabel: Wat is de rol van een lymfeklierdissectie in combinatie met een radicale cystectomie in de behandeling van een invasief blaascarcinoom?

Auteurs, jaartal	Mate van	Studie type	Populatie (incl.	Inclusie criteria	Interventie (incl.duur,	Controle (incl.	Outcome (effectmaat,
------------------	----------	-------------	------------------	-------------------	-------------------------	-----------------	----------------------

	bewijs		steek-proefgrootte)		dosering)	duur, dosering)	incl. follow-up)	Resultaat
Stein 2006a	Geen	Review	-	-	-	-	-	-
Stein 2006b	Geen	Review	-	-	-	-	-	-
Skinner 1982	C	Observat. Retro.	153	Primair blaasca	Radicale cystectomie en pelviene LND	-	N+ en overleving	T1: 5-10% N+ T2-3a: 30-35% T3b-4a: 50-66% 2-3-5 jaar overleving: 46-36-36%
Konety 2003	C	Observat. Retro.	1923	Primair blaasca	Radicale cystectomie	-	Effect van aantal verwijderde klieren op overleving	0-3 klieren meer kans op overlijden aan blaasca (HR 1-1,2 versus 0,41-0,58) Maximaal overlevingsvoordeel bij 10-14 klieren

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Knap 2003	C	Observat. Retro.	339	Primair blaasca	Pelviene LND als separate procedure	-	Waarde van LND voor beslissing wel/geen cystectomie	Sens LND
Weingärtner 1996	C	Observat. Retro.	30	Kadaverstudie	Standaard LND	-	Anatomische studie	Gemi 22,7 - 10,2 range
Sanderson 2006	Geen	Review	-	-	-	-	-	-
Thalman 2003	Geen	Review	-	-	-	-	-	-
Abdel-Latif 2004	C	Observat. Retro.	418	Blaasca	Radicale cystectomie en standaard LND	-	Incidentie N+, overleving	26,3% Gemi 17,9 - klieren Gemi 4,1 + positie

Bochner 2004	B	Cohort	144	Blaasca	Radicale cystectomie en standaard of uitgebreide LND	-	Aantal klieren	kliere 56 patier stand LND klieren 88 patier uitgel LND gem. klieren
Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Res
Honma 2006	C	Observat. Retro.	146	Blaasca	Radicale cystectomie en standaard LND	-	Aantal klieren en ziektevrije overleving	Gemi 14,0 klieren 17,2% pN+: klieren verw. ziekte overle 59% 19%; ziekte overle slech meer pos k of LK >20%
Madersbacher 2003	C	Observat. Retro.	507	Overgangscelca blaas	Radicale cystectomie en standaard LND	-	Aantal klieren en ziektevrije overleving	24% 5 jaar ziekte overle bij pN
Leissner 2000	C	Observat. Retro.	302	Blaasca	Radicale cystectomie en uitgebreide LND	-	Aantal klieren en ziektevrije overleving	Gemi 14,7 klieren >16 k verwi jaar ziekte overle 65% 51%
Vazina 2004	C	Observat. Retro.	176	UCC blaas	Radicale cystectomie en uitgebreide LND	-	Aantal en lokalisatie klieren	Gemi 25 (2 klieren 24,4% 51% multif T3-4:

									N+ b gebie stand LND
--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat	C
Herr 2004	B	Cohort	1091	Blaasca	Radicale cystectomie en beperkte of standaard of uitgebreide LND	-	Aantal klieren	20% pN+; Geen LND: 11% Beperkt: 9%, gem. 4 klieren Standaard: 67%, gem. 12 klieren Uitgebreid: 13%, gem. 25 klieren	1 a c A 1 v
Leissner 2004	C	Observat. Prosp.	290	Blaasca	Radicale cystectomie en uitgebreide LND	-	Aantal en lokalisatie klieren	27,9% pN+; Gemiddeld 43,1 +/- 16,1 klieren; Geen sentinel node	B b p e p a
Abol-Enein 2004	C	Observat. Prosp	200	Blaasca	Radicale cystectomie en uitgebreide LND	-	Aantal en lokalisatie klieren	24% pN+; Gemiddeld 50,6 +/- 14,4 klieren; Gemiddeld 8.08 +/- 13,2 klieren N+ sentinel region aanwezig	
Bochner 2001	B	Cohort	36	Blaasca	Radicale cystectomie en standaard of uitgebreide LND. Klieren en bloc of in verschillende pakketjes	-	Aantal klieren	Standaard: 2,4 versus 8,5 klieren Uitgebreid: 22,6 versus 36,5 klieren	

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat	C
Stein 2007	B	Cohort	1621	Blaasca	Radicale cystectomie en	-	Aantal klieren	24% pN+; En bloc: 31 (1-96)	

					uitgebreide LND. Klieren en bloc of in 13 verschillende pakketjes			Pakketjes: 68 (14-132) LKD 12 vs 6%
Poulsen 1998	B	Cohort	194	Blaasca	Radicale cystectomie en standaard of uitgebreide LND.	-	Aantal klieren en overleving	26,2% pN+; Standaard: 14 (5-30) klieren Uitgebreid: 25 (9-67) klieren; <=pT3a 5-jaars ziektevrige overleving beter bij uitgebreide LND (85 vs 64%)
Brössner 2004	B	Cohort	92	Blaasca	Radicale cystectomie en beperkte of uitgebreide LND.	-	Complicaties	Operatieduur gemiddeld 63 minuten langer bij uitgebreide LND Geen verschil in morbiditeit binnen 30 dagen na operatie
Steven 2007	C	Observat. Retro.	336	UCC blaas	Radicale cystectomie en uitgebreide LND	-	Aantal klieren en overleving	19% pN+; 27 (7-78) klieren 5 jaar ziektevrige overleving (%): pN0/pN+ 75/37 <5+/>5+ 50/0 LKD <20 vs >20 45 vs 15

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat	C
Herr 2002	C	Observat. Retro.	322	Spierinvasief UCC blaas	Radicale cystectomie en standaard LND	-	Aantal klieren en overleving	20% pN+; pN0: 5-jaar ziektevrige overleving bij >9 klieren 84% vs 41% pN+: 5 jaar ziektevrige overleving bij >11	A 9 v M u

								klieren 50 vs 20%	
Herr 2003	C	Observat. Retro.	637	Spierinvasief UCC blaas	Radicale cystectomie en standaard LND	-	Aantal klieren en overleving	23% pN+; pN0: 5-jaar ziektevrrije overleving beter bij >11 klieren pN+: 5 jaar ziektevrrije overleving beter bij >13 klieren	A 1 v 1
Stein 2001	C	Observat. Retro.	1054	Blaasca	Radicale cystectomie en uitgebreide LND	-	Overleving, recidieven en N+	23 pN+; 10 jaar overleving pN0 vs pN+ 75 vs 34%; <5 pos klieren overleving 41% vs 24%	
Vieweg 1999	C	Observat. Retro.	686	Blaasca	Radicale cystectomie en standaard LND	-	Aantal klieren, N+ en overleving	28,1% pN+; 10-jaar ziekte-vrije overleving pN0 vs pN+ 62,1 vs 27,6%; T1-3a overleving pN0 = pN1	1 g o

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat	
Vieweg 1999B	C	Observat. Retro.	193	Blaasca	Radicale cystectomie en standaard LND, pN+	-	Overleving	T- en N-stadium voorspellen ziektevrrije overleving, histologie niet	
Mills 2001	C	Observat. Retro.	83	Blaasca	Radicale cystectomie en standaard LND, pN+	-	Overleving	Gemiddeld 20 klieren (1-40) Mediane overleving: hele groep 20 mnd, < 5 pos klieren 27 mnd, > 5 pos klieren 51 mnd, zonder kapsel-perforatie 93 mnd, met kapsel perf. 16 mnd	M a k s

Frank 2003	C	Observat. Retro.	154	UCC blaas	Radicale cystectomie en standaard LND, pN+	-	Overleving	Gemiddeld 13,6 klieren (6-39) 5-jaars ziekte-specifieke overleving 39,4%; Elke pos. klier extra verhoogd kans op overlijden met 20%
------------	---	------------------	-----	-----------	--	---	------------	---

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Herr 2004B	C	Observat. Prosp.	268	Spierinvasief blaasca	Radicale cystectomie en LND, helft patienten neo-adjuvant MVAC	-	Overleving	pN+ 21% 9% geen LN 5 jaar overl. 33% 37% beperkt LND, 7 klieren (0-16), 5 jr overl. 46% 54% stand.LND, 1 (0-54)klieren 5 jr overl. 60% 5 jaaroverleving pN+ vs pN0 60 vs 22%; verbetering indien aantal verwijderde klieren >10
Herr 2001	C	Observat. Retro.	84	Blaasca	Radicale cystectomie en uitgebreide LND, palpatoir vergrote klieren	-	Overleving	10 jaar FU: 24% overleving T2: 50% T3: 19,5%
Suttman 2007	Geen	Review	-	-	-	-	-	-

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
------------------	-----------------	-------------	--------------------------------------	-------------------	-----------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------	-----------

						dosering)	follow-up)	Resultaat	C
Herr 2007	Geen	Review	-	-	-	-	-	-	-
Herr 2003B	C	Observat. Retro.	162	Spierinvasief UCC blaas	Radicale cystectomie en standaard LND, pN+	-	Overleving	Gemiddeld 13 klieren (2-32) Gemiddeld 3,3 (1-14) positieve klieren 5 jaar overleving pN1 54% pN2 28% pN3 10% LKD <20 64% LKD >20 8%	M a L a ly s
Stein 2003	C	Observat. Retro.	244	Spierinvasief UCC blaas	Radicale cystectomie en uitgebreide LND, pN+	-	Overleving	Gemiddeld 30 klieren (1-96) Gemiddeld 2 (1-63) positieve klieren 10 jr overleving: 34% <15 klieren 25% >15 klieren 36% >8 pos klier10% <8 pos klier40% LKD < 20% 43% LKD > 20% 17%	U p S M a p L c s

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie Criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Kassouf 2006	C	Observat. Retro.	108	Blaasca	Radicale cystectomie en LND	-	Overleving	Gemiddeld 12 klieren (1-58) Gemiddeld 2 (1-10 positieve klieren 5 jr ziektevrige

								overleving: 29,7% >2 pos klier20% 1-2 positieve klieren 38% LKD < 25% 38% LKD > 25% 11%
Fleischmann 2005	C	Observat. Retro.	101	UCC blaas	Radicale cystectomie en standaard LND, pN1-2	-	Overleving	Gemiddeld 22 (10-43) 5 jr ziektevrjje overleving: 32% >5 pos klier10% <5 pos klier43% LKD < 20% 43% LKD > 20% 15% Extracapsulaire groei, ja 20%, nee 58%
Fleischmann 2005B	C	Observat. Retro.	101	UCC blaas	Radicale cystectomie en standaard LND, pN1-2	-	Overleving	Gemiddeld 22 (10-43) Gemiddeld 2 (1-24) pos. klier 5 jr ziektevrjje overleving: 32% >5 pos klier10% <5 pos klier43% LKD < 20% 43% LKD > 20% 15% Extracapsulaire groei, ja 20%, nee 58%

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie Criteria	Interventie (incl.duur, dosering)	Controle (incl. duur, dosering)	Outcome (effectmaat, incl. follow-up)	Resultaat
Liedberg 2006	C	Observat. Prosp.	75	Spierinvasief UCC blaas	Radicale cystectomie en uitgebreide LND 1-2 ml ^{99m} Tc-nanocolloid 70 MBq	-	Sentinel nodes (SN)	32 (43%) pN+ Gemiddeld 40 (8-67) klieren verwijderd 65/75 (87%) sentinel nodes gevonden 26/32 (81%) positieve SN

Uitgangsvraag 8

Evidence tabel follow-up

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steek-proefgrootte)	Inclusie criteria	Interventie duur en dosering	Controle (gouden standaard, referentietest)	Outcome (effectmaat)
Malkowicz 2007	-	review	-	-	-	-	-
Bochner 2003	-	review	-	-	-	-	-
Westney 1998	C	Observat. Retro.	33	Radicale cystectomie voor UCC gevolgd door lokaal recidief	-	-	-
Bajorin 1998		Fase II trial	30	Onbehandelde patiënten met advanced UCC blaas	Ifosfamide 1.5 g/m ² /d gedurende 3 dgn. Paclitaxel 200 mg/m ² over 3u. Cisplatin 70 mg/m ² op dag 1 van elke 28dgn. treatment cyclus. Max. van 6 cycli	-	Effectiviteit geen respons partial respons en complete respons Toxiciteit
Sanderson 2007	C	Observat. Prospect.	1069	Radicale cystectomie voor UCC blaas	-	-	-
Stein 2001	C	Observat. Retro.	1054	Radicale cystectomie + PLND voor UCC blaas	-	-	Overleving Frequentie lokale & afstands recidivering
Huguet 2003	C	Observat. Retro.	5	Urethra recidief na cystectomie met orthotope	-	-	-

				blaasvervanging			
Nieder 2004	C	Observat. Retro.	226	Radicale cystoprostatectomie	-	-	
Lin 2003	C	Observat. Retro.	24	Urethrectomie ivm urethrarecidief na radicale cystoprostatectomie ivm UCC	-	-	(Impact van vroegede van het urethrareci op de) Overall sur
Sherwood 2006		6 case reports + review	-	-	-	-	-
Slaton 1999	C	Observat. Retro.	382	Radicale cystectomie voor N0-2, M0 UCC blaas			
Hautmann 2006		Meta-analyse (? volgens pubmed)	> 1300	Orthotope blaassubstitutie			Frequentie urethrareci en recidief hogere urinewegen lange termi metabole stoornissen
Kuroda 2002	C	Observat. Retro.	351	Radicale cystectomie voor blaasCa.			

Evidence-tabel: Verpleegkundige en ondersteunende zorg, communicatie en voorlichting in studies over blaas

Auteurs,	Mate	Studie type	Populatie	Inclusie	Interventie	Controle	Outcome
----------	------	-------------	-----------	----------	-------------	----------	---------

jaartal	van bewijs		(incl. steek-proefgrootte)	criteria	duur en dosering	(gouden standaard, referentietest)	(effectmaat)
Gidlow 2000	C	Retrospectieve analyse	N=83	Controle cystoscopy for men using flexible cystoscope	Cystoscopy by unp	Cystoscopy by urologist	Analysis using chance-corrected proportional agreement (Kappa) was 0.94,
Faithfull 2001	C	Randomised controlled trial	N=115	Men included in the study were those undergoing radical (greater than 60 Gy) radiotherapy for prostate or bladder cancer.	Cystoscopy by unp	Cystoscopy by urologist	Comparison symptoms, Patient satisfaction, economic evaluation
Lee 2003	D	Exploretory study	38 independent web sites	: Internet searching was performed by retrieving the first 30 universal resource locators from 8 popular search engines using the search term bladder cancer	nvt	Two reviewers evaluated the accuracy and completeness of information using a predetermined 41-point checklist rating instrument that evaluated essential information related to bladder cancer	accuracy
Kelly	D	Descriptive	nvt	NVT	NVT	NVT	NVT

1996		exploratory study					
Ansell 2001	D	Descriptive exploratory study	NVT	NVT	NVT	NVT	NVT
Koch 1995	C	Retrospective analasys	43 coll pathway 103 pre coll pathway N=106	Those before and those after intr coll pathwayfor undergoing cystectomy and urinary reconstruction	Hospital stay, costs, quality of care, morbidityrates	103 pat undergoing traditional care against 43 with coll pathway	Hospital stay, costs, quality of care, morbidityrates
Koch 1996	C	Retrospective analasys Of feasability	109 radical retropubic prostatectomy and 47 radical cystectomy cases N=156	Patients older than 70 years and/or with an American Society of Anesthesiology status of 3 or greater were compared to younger, healthier patients undergoing these procedures	financial and clinical outcomes	Men 70 years or older and/or with an American Society of Anesthesiology (ASA) classification of 3 or greater were compared to those younger than 70 years with an ASA classification of less than 3.	financial and clinical outcom
Jakse 2006	C	Tekst vertaalde richtlijn	Nvt	Nvt	Nvt	Nvt	Nvt

8. Overzicht aanbevelingen**Hoofdstuk 1 Algemeen**

Tijdens de anamnese van een patiënt met (verdenking op) blaaskanker moet gevraagd worden naar het wel of niet roken en (evt.) aantal pakjaren.

Met het oog op de risico's voor de algemene gezondheid verdient het aanbeveling om het roken te ontmoedigen. (Verdenking) op blaaskanker kan als extra argument worden gebruikt om de patiënt hiertoe te stimuleren.

De uroloog moet op de hoogte zijn van de beroepsmatige blootstelling aan risicofactoren. Hierbij dient rekening te worden gehouden met een lange latentietijd.

Hoofdstuk 2 Diagnostiek

Urinecytologie:

Bij nieuwe patiënten die worden verdacht van urotheelcarcinoom wordt aanbevolen cytologisch onderzoek te verrichten. Een negatieve uitslag sluit de aanwezigheid van urotheelcarcinoom echter niet uit.

De werkgroep is van mening dat urine cytologie samen met cystoscopie de standaard methode is voor (initiële) detectie van urotheelcarcinoom (en follow-up) van patiënten met Ta/T1 urotheelcarcinoom in de voorgeschiedenis.

Urinetesten:

Het standaard gebruik van urinemarkers in de dagelijkse praktijk wordt niet aanbevolen.

Beeldvormend onderzoek:

Het gebruik van IVU wordt niet aanbevolen voor de diagnostiek en staging van het urotheelcarcinoom van de blaas.

Het gebruik van echografie wordt niet aanbevolen voor de diagnostiek en staging van het urotheelcarcinoom van de blaas.

Stadierung van spierinvasief urotheelcarcinoom met CT is van beperkte waarde en wordt alleen aanbevolen bij een hoog risico op metastasen.

Bij alle patiënten met een spierinvasief urotheelcarcinoom moet een thorax opname gemaakt worden. Alleen indien een verdachte laesie zichtbaar is, wordt een CT-scan aanbevolen.

Een CT-scan kan van waarde zijn bij de geleiding van punctie van voor metastase verdachte lymfeklieren.

Een CT-scan van de lever is alleen geïndiceerd in geval van leverfunctiestoornissen of klinische verdenking op metastasen.

Een CT-scan van de hersenen is alleen geïndiceerd in geval van neurologische symptomen.

Bij patiënten met een spierinvasief urotheelcarcinoom heeft, indien beschikbaar, voorafgaand aan de therapie een (contrast-versterkte) MRI de voorkeur.

Onderzoek naar botmetastasen is zonder aanwezigheid van botpijn en verhoogd serum alkalische fosfatase spiegels niet geïndiceerd.

Urethro cystoscopie:

Bij nieuwe patiënten die worden verdacht van urotheelcarcinoom moet een cystoscopie worden verricht.

Het wordt aanbevolen om op een gestandaardiseerde wijze de cystoscopie uit te voeren en de bevindingen schematisch te documenteren, evt. middels digitale foto's.

In de follow-up van patiënten bekend met urotheelcarcinoom van de blaas is cystoscopie de gouden standaard voor detectie van recidief en/of progressie.

TURT:

Het wordt aanbevolen om op systematische wijze een TURT te verrichten. Hierbij moet worden gestreefd naar een complete resectie met m. detrusor in het preparaat. Adequate documentatie

<p>(gebruik van een blaasdiagram) met een uitspraak over radicaliteit danwel resttumor verdient aanbeveling.</p>
<p>Blaasbiopten: Het wordt niet aanbevolen om standaard random biopten te nemen.</p> <p>Bij (onverklaarde) afwijkende urine cytologie (hooggradig/CIS) moet een vorm van aanvullende histologische diagnostiek worden verricht.</p> <p>Bij hooggradige tumoren (high-risk patiënten) kunnen er naast de re-TURT ook biopten worden genomen, indien het vinden van CIS het beleid zou beïnvloeden.</p>
<p>Fluorescentie cystoscopie: Bij patiënten met verdenking op (recidief) CIS kan fluorescentie cystoscopie van aanvullende waarde zijn.</p>
<p>Re-TURT: Een re-TURT moet worden verricht indien de primaire resectie niet radicaal is geweest, bijv. bij grote en/of multipole tumoren of als er geen m. detrussor in het preparaat aanwezig is.</p> <p>Een re-TURT moet worden overwogen indien initiële PA een hooggradige Ta/T1 tumor laat zien.</p>
<p>Tumorclassificatie: De WHO/ISUP 2004 classificatie wordt aanbevolen voor vlakke urotheliale lesies, voor het "inverted papilloom" en voor het urotheel papilloom.</p> <p>Voor papillaire urotheelcarcinomen wordt aanbevolen om tenminste onderscheid te maken tussen laaggradig urotheelcarcinoom (LGUC) en hooggradig urotheelcarcinoom (HGUC) volgens WHO/ISUP 2004. Gebruik van de term "papillary urothelial neoplasia of low malignant potential" wordt in verband met hoge interobserver variabiliteit niet speciaal aanbevolen.</p> <p>Gezien het feit dat de WHO 1973 classificatie gebruikt is voor de meeste klinische studies en het ontbreken van een mondiale consensus en van een duidelijk voordeel van de WHO/ISUP 2004 boven de WHO 1973, kan niet worden aanbevolen om de laatste zonder meer door de eerste te vervangen. Gelijktijdig gebruik wordt daarom aanbevolen.</p> <p>Gebruik van de terminologie oppervlakkig urotheelcarcinoom (pTa/1) versus invasief urotheelcarcinoom (pT2 of hoger) wordt afgeraden.</p>
<p>Verpleegkundige oncologische zorg: Naast de behandelende uroloog kan een gespecialiseerde verpleegkundige een belangrijke rol bij de voorlichting en begeleiding van mensen met urotheelcarcinoom. In de diagnostische fase dient er oog te zijn voor aanwezige comorbiditeit en psychosociale problemen.</p> <p>Het verdient aanbeveling in de status te vermelden wie de voorlichting heeft gegeven, welke behandelings-mogelijkheden zijn voorgesteld, en wat de te verwachten bijwerkingen zijn.</p>
<p>Hoofdstuk 3 Behandeling</p>
<p>Intravesicale chemotherapie of immunotherapie: Op basis van het risico profiel kan het verdere beleid mede worden bepaald.</p>
<p>Behandeling na TURT: Bij alle patiënten met een niet-spierinvasief urotheelcarcinoom dient binnen 24 uur na de TURT, en bij voorkeur nog op dezelfde dag, een eenmalige spoeling met mitomycine te worden gegeven. Deze eenmalige spoeling mag niet worden gegeven wanneer er tijdens de TURT een perforatie van de blaaswand is ontstaan. Voor patiënten met een lage recidiefkans kan met een eenmalige spoeling met mitomycine binnen 24 uur worden volstaan. Alle andere risicogroepen dienen hierna een verdere adjuvante behandeling te krijgen.</p>

Bij alle patiënten met een niet-spierinvasief urotheelcarcinoom met een hoog risico op recidief en progressie dient adjuvante behandeling met BCG in onderhoudsbehandeling (>1 jaar) te worden gegeven.
Bij patiënten met een niet-spierinvasief urotheelcarcinoom met een matig risico op recidief, en een gering risico op progressie dient adjuvante behandeling plaats te vinden met mitomycine of met BCG in onderhoudsbehandeling.
Onderhoudsbehandeling met mitomycine langer dan 6 maanden is waarschijnlijk niet zinvol in deze groep.
Bij alle patiënten met een niet-spierinvasief urotheelcarcinoom met een hoog risico op progressie dient BCG in onderhoudsbehandeling (>1 jaar) als intravesicale behandeling worden toegepast. De voor- en nadelen van een onderhoudsbehandeling met BCG moeten worden afgewogen tegen die van een cystectomie met urinedeviatie.
Een eenmalig postoperatieve blaasspoeling met een chemotherapeuticum wordt sterk aanbevolen voor patiënten met een laag of intermediair risico op recidief, met daarbij een zeer laag risico op progressie.
Patiënten met een laag of intermediair risico op progressie, ongeacht de kans op recidief, komen in aanmerking voor een eenmalige postoperatieve blaasspoeling gevolgd door meerdere blaasspoelingen voor tenminste 6 - 12 maanden (onderhoud) met een chemotherapeuticum of BCG.
Bij patiënten met een hoog risico op progressie worden, na een eenmalige postoperatieve spoeling met mitomycine, blaasspoelingen met BCG (tenminste 1 jaar onderhoud) geadviseerd. Tevens kan een radicale cystectomie overwogen worden.
Toxiciteit: Het wordt aanbevolen om in geval van matige of ernstige bijwerkingen, waardoor verdere behandeling zou worden gestaakt, de dosis BCG te verminderen tot 1/3 van normaal.
Behandeling CIS: Radicaal cystectomie als primaire behandeling voor CIS (i.p.v. eerst intravesicale therapie) geeft een uitstekende ziektevrije overleving. Bij ruim 50% van de patiënten zal er echter sprake zijn van overbehandeling.
Behandeling met intravesicale BCG-spoelingen wordt aanbevolen omdat het de hoogste complete response ratio geeft met ook de beste lange termijn ziektevrije ratio, vergeleken met andere intravesicale behandelingen. Alleen 6 weken BCG is suboptimaal als behandeling van CIS. Een onderhoudsbehandeling met BCG is noodzakelijk, maar het optimale schema is niet bekend. Tenminste 1 jaar onderhoud wordt aanbevolen (3, 6 en 12 maanden).
Het effect van de BCG-spoelingen moet na 3 maanden worden geëvalueerd. Indien er nog CIS wordt gevonden zijn er 3 opties: radicale cystectomie, nogmaals een 6 weken durende behandeling met BCG of doorgaan met BCG series van drie maal wekelijks. Ongeveer 50% van de patiënten zal op een tweede behandeling met BCG reageren. Een radicale cystectomie na 3 maanden zal dus bij ongeveer de helft van de patiënten een overbehandeling zijn. Radicaal cystectomie is de voorkeursbehandeling indien er na 6 maanden BCG geen complete response is bereikt. Indien dit niet mogelijk is kan er gekozen worden voor een experimentele conservatieve behandeling.
Patiënten met CIS, ook de complete responders, moeten levenslang gecontroleerd worden wegens een hoge recidief en progressie kans, zowel intra- als extravesicaal.
Radicaal cystectomie: Voor patiënten met een spierinvasief urotheelcarcinoom is volledige verwijdering van de blaas met de prostaat bij de man of genitalia interna bij de vrouw (voorste exenteratie) de standaard

<p>behandeling.</p> <p>Seksualiteitssparende cystectomie en laparoscopische cystectomie dienen vooralsnog als experimentele behandelingen te worden beschouwd.</p>
<p>Brachytherapie:</p> <p>Voor de patiënt met een spierinvasief urotheelcarcinoom die vanwege lokale tumoruitbreiding, comorbiditeit of slechte performance status niet voor cystectomie in aanmerking komt is een behandeling met in opzet curatieve radiotherapie geïndiceerd.</p> <p>Voor de patiënt met een solitair T1-T2 urotheelcarcinoom <5 cm valt een blaassparende behandeling middels brachytherapie te overwegen.</p> <p>Voor patiënten met een T2-T4a spierinvasief urotheelcarcinoom valt een blaassparende behandeling middels in opzet curatieve radiotherapie in combinatie met Cisplatin bevattende chemotherapie te overwegen.</p>
<p>Neoadjuvante radiotherapie:</p> <p>Preoperatieve radiotherapie heeft geen plaats bij de verbetering van de overleving van het operabele spierinvasieve urotheelcarcinoom.</p> <p>Preoperatieve radiotherapie (45/50 Gy in 1.8/2Gy) kan overwogen worden ter vermindering van de kans op een lokaal recidief bij cT3 blaastumoren.</p>
<p>Neoadjuvante chemotherapie:</p> <p>Er is geen standaard indicatie voor het geven van neoadjuvante chemotherapie bij het spierinvasieve urotheelcarcinoom.</p> <p>Bij hoog-risico patiënten die in aanmerking komen voor een cystectomie kan cisplatin bevattende combinatie chemotherapie worden overwogen, waarbij echter een mogelijk gering overlevingsvoordeel moet worden afgewogen tegen de nadelen van de toxiciteit.</p>
<p>Adjuvante chemotherapie:</p> <p>Er is geen standaard indicatie voor het geven van adjuvante chemotherapie na een radicale cystectomie in verband met een urotheelcarcinoom.</p>
<p>Urinederivatie na cystectomie:</p> <p>Het wordt aanbevolen om patiënten te behandelen in centra waar ervaring is met de diverse technieken voor urine derivatie.</p> <p>Patiënten moeten geïnformeerd worden over de verschillende opties en de uiteindelijke keuze moet tot stand komen in samenspraak met de patiënt.</p> <p>Levenslange follow-up wordt aanbevolen om complicaties op te sporen.</p>
<p>Lymfeklierdissectie:</p> <p>Een radicale cystectomie wordt altijd gecombineerd met een lymfeklierdissectie.</p> <p>Bij een lymfeklierdissectie moet tenminste beiderzijds het gebied van de standaard klierdissectie verwijderd worden, dwz. proximaal de bifurcatie van de arteria iliaca communis, lateraal de nervus genitofemoralis, distaal de vena iliaca circumflexa en de endopelviene fascie. Tevens worden de klieren uit de fossa obturatoria verwijderd.</p> <p>Aangeraden wordt tijdens een cystectomie ten minste het gebied van de standaard LKD te verwijderen.</p> <p>Aangezien de LKD en extracapsulaire tumorgroei prognostische waarde kan hebben, wordt aanbevolen in de uiteindelijke histologische beschrijving het aantal verwijderde lymfeklieren en het aantal aangedane lymfeklieren te vermelden evenals de eventuele extracapsulaire groei.</p>

Verpleegkundige aspecten:

Het verdient aanbeveling bij de behandeling van mensen met blaaskanker oog te hebben voor de aan blaaskanker gerelateerde seksuele stoornissen, plasklachten en darmproblemen, en andere consequenties van deze ziekte.

De aanwezigheid van een aan de afdeling urologie toegewezen specialistisch verpleegkundige, dan wel een urologisch verpleegkundige wordt aanbevolen.

Deelname van een oncologisch verpleegkundige aan overlegvormen wordt aanbevolen.

Naast onmisbare mondelinge voorlichting door artsen en verpleegkundigen verdient het aanbeveling om patiënten en hun naasten te wijzen op voorlichtingsmiddelen en informatiebronnen, waaronder patiëntenverenigingen en websites'.

Hoofdstuk 4: nacontrole en nazorg

Actief zoeken naar een recidief urotheelcarcinoom heeft alleen zin indien dit een recidief op afstand betreft en binnen een termijn van 2 jaar na initiële therapie bij patiënten met een initieel stadium >pT3.

Een symptomatisch lokaal recidief is een reden voor palliatieve therapie.

De werkgroep is van mening dat levenslange follow-up na cystectomie, met name gericht op metabole stoornissen, minimaal eenmaal per jaar moet worden gedaan met: anamnese; lichamelijk onderzoek; laboratorium onderzoek (minimaal Na, K, Chloor, Bicarbonaat, Ca, Fosfaat, Ureum, Creat, albumine, lever functies en AlkFos, Vit B12 vanaf 3 jaar); beeldvorming van de nieren.

Bij blaassparende behandelingen wordt conform de richtlijn voor niet-spierinvasieve tumoren (zie aldaar) follow-up van de blaas (cystoscopieën) geadviseerd.

In de follow-up van patiënten bekend met urotheelcarcinoom speelt urine cytologie een rol, naast cystoscopie, in detectie van recidief en/of progressie.

Verpleegkundige zorg:

De aanwezigheid van een aan de afdeling urologie toegewezen specialistisch verpleegkundige, dan wel een verpleegkundig specialist urologie in het traject van de follow-up verdient aanbeveling.

Hoofdstuk 5: Behandeling van metastasen op afstand

Ter ondersteuning van de besluitvorming ten aanzien van de therapiekeuze moet de voorlichting aan patiënten met blaaskanker bij voorkeur kwantitatieve gegevens bevatten over de resultaten en consequenties van de verschillende behandelmogelijkheden van de eigen kliniek.

Voor de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerde urotheelcelcarcinoom kan cisplatin combinatie chemotherapie in de vorm van MVAC of gemcitabine/cisplatin worden gegeven. Gemcitabine/ cisplatin is het minst toxisch en wordt daarom vaak als eerste keus gezien.

Hoofdstuk 6: Palliatieve zorg**Hoofdstuk 7: TNM classificatie****9. Afkortingen**

5-ALA, HAL	(hexa)-5-aminolevulaanzuur
BCG	Bacillus Calmette-Guèrin
CI	Confidence interval
CIS	Carcinoma in situ
CMV	Cisplatin, methotrexaat en vinblastine
CR	Complete remissie
CT	Computertomografie

CTU	Computertomografie-urografie
EAU	European Association of Urology
EBM	Evidence-based medicine
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G	Grade
HAL, 5-ALA	(hexa)-5-aminolevulaanzuur
HDR	High dose rate
HG, HGUC	Urothelial carcinoma of high grade malignancy
HR	Hazard ratio
ISUP	International Society of Urological Pathologists
IVU	Intraveneuze urethrogram
LG, LGUC	Urothelial carcinoma of low grade malignancy
LKD	Lymfekleirdissectie
MMC	Mitomycine
MRC/EORTC	Medical Research Council EORTC
MPR	Multiplanar reconstructie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MVAC	Methotrexaat, Vinblastine, Adriamycine en Cisplatin
OR	Odds ratio
pCR	Pathogisch complete remissie
PET	positron emissie tomografie
PDR	Pulsed dosed rate
PUN	Papillary urothelial neoplasia
PUNLMP	Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
RP	Retrograde pyelografie
RT	Radiotherapie
SWOG	Southwest Oncology Group
TaT1	niet-spierinvasief urotheelcarcinoom
T2+	spierinvasief urotheelcarcinoom
TNM	Tumor Node Metastases
TURT	Transurethrale resectie van de tumor
UC	Urotheelcarcinoom
UCS	urethro-cytoscopie
UICC	Union International Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

10. Actualisatie

Actualisatie

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op 3 jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit het p bureau VIKC bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn bij de beroepsgroepen te peilen. Zo nodig tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2011 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd om een herziene versie van de richtlijn.

11. Houderschap richtlijn

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. De VIKC is financieel verantwoordelijk en draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

12. Juridische betekenis

Juridische betekenis van richtlijnen

Een richtlijn is geen wettelijke voorschrift, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. De richtlijn bevat aanbevelingen van aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijn is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

13. Verantwoording

Verantwoording

De negen integrale kankercentra in Nederland bevorderen dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij hun thuis hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. De integrale kankercentra zijn opgericht om bestaand en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast hebben zij een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Landelijk werken integrale kankercentra binnen de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) samen aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteren de integrale kankercentra ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen.

Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van richtlijnen, namelijk:

***Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn, de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft voor de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.

***Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.

***Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte aanbevelingen op te stellen en te herzien.

***Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.

***Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.

***Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke belangen van leden van de werkgroep.

14. Colofon

Colofon

Richtlijn diagnostiek, behandeling en follow-up van het urotheelcarcinoom van de blaas

© 2008

Vereniging van Integrale Kankercentra

Postbus 19001

3501 DA Utrecht

Tel. (030) 230 55 30

Fax. (030) 234 36 32

E-mail: vikc@vikc.nl

<http://www.ikcnet.nl/>

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag, mits ongewijzigd, door **niet commerciële** partijen worden veelevoudig, opgeslagen, geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, fotokopieën of enige andere manier, met toestemming van de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC).

15. Wetenschappelijke onderbouwing**Wetenschappelijke onderbouwing**

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties door een informatiespecialist in het geval nodig werd de zoekactie vervolgd in Cochrane Library en Embase. De zoektermen en het resultaat van het literatuuronderzoek werden voorgelegd te vragen bij het programmabureau van de VIKC. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van de literatuur en werd gebruikgemaakt van literatuur die al in bezit was van de werkgroepleden. Ook werd de SIGN richtlijn "of transitional cell carcinoma of the bladder", geraadpleegd. De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) Engels-, Duits-, Frans- of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper'. De kwaliteit van deze artikelen werd door de werkgroepleden beoordeeld. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens naar de mate van bewijs, waarbij een indeling van het CBO is gebruikt.

Niveau van bewijskracht van de conclusie

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies**Diagnostisch onderzoek**

A1	Vergelijkend onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten of onderzoek, waarbij met behulp van beslistkundige modellen of multivariate analyses de toegevoegde informatie wordt beoordeeld van de te onderzoeken test ten opzichte van een referentietest.
A2	Vergelijkend onderzoek waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een beschrijving van de onderzochte klinische populatie; bovendien moet het een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden van de test, en de gouden standaard onafhankelijk zijn beoordeeld.
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

Interventies

A1	Meta-analyses die tenminste enkele gerandomiseerde onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van mindere kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: cohort studies, case-control studies)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

16. Onafhankelijkheid werkgroepleden**Onafhankelijkheid werkgroepleden**

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijnwerkgroep. Alle richtlijnwerkgroepleden hebben hiervoor bij de start van het richtlijntraject een belangenverklaring ingevuld waarin ze hun relaties met de farmaceutische industrie hebben aangegeven.

Aan alle werkgroepleden is gevraagd een belangenverklaring in te vullen, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie hebben aangegeven bij de start en aan het eind van het richtlijntraject. Een overzicht van deze belangenverklaringen is hieronder te vinden.

Werkgroeplid	Firma	Activiteit
Witjes	MEL/Amsterdam Photocure/Oslo GE Spectrum Pharm Astra Tech Sweden TEVA Aestellas Telormedix Matritech Sanofi Pasteur	Consultatie/advisering, wetenschappelijk onderzoek Wetenschappelijk onderzoek, lezing Consultatie/advisering, lezing Consultatie/advisering, wetenschappelijk onderzoek, lezing Consultatie/advisering, wetenschappelijk onderzoek Consultatie/advisering Consultatie/advisering Consultatie/advisering Lezing Consultatie/advisering, lezing
Feller	Geen	
Hamelers	Geen	
Aben	Geen	
Battermann	Nucletron IBT Oncura	Consultatie/advisering, congres/andere reis Consultatie/advisering, congres/andere reis Consultatie/advisering
Bekkers	Geen	
Beyers	Geen	
Blok de	Hollister	Congres/andere reis
Bosch	Abbott	Sponsoring refereeravond
Burgers	Geen	
Burk, van	Geen	
Gietema	Geen	
Hulsbergen-van de Kaa	Geen	
Hulshof	Geen	
Kate, ten	Geen	
Leliveld-Kors	Geen	
Moorselaar, van	Sanofi-Aventis Astra Zeneca Wyeth Novartis Ipsen GSK Bayer Schering Kyowa	Consultatie/advisering, congres/andere reis, lezing Lezing, congres/andere reis Lezing Consultatie/advisering, lezing Consultatie/advisering Consultatie/advisering, lezing Lezing Lezing
Osanto	Geen	
Pos	Astra Zenica	Consultatie/advisering, congres/andere reis
Reijke, de	Astra Zenica Astellas Novartis Aventis Ferring	Cursus Lezing Consultatie/advisering Cursus Consultatie/advisering
Stapper	Geen	
Visser	Geen	
Wasser	Geen	

17. Tabel 1 TaT1

Tabel 1: Scoringssysteem voor het voorspellen van de kans op een recidief en progressie

Factor	Recidief	Progressie
Aantal tumoren		
1	0	0
2 - 7	3	3
≥8	6	3
Diameter van de tumor		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Recidieffrequentie		
Geen (primaire tumor)	0	0
Recidief binnen 1 jaar	2	2
Recidief na 1 jaar	4	2
Subype		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
Nee	0	0
Ja	1	6
Tumorgraad (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Totaal score	0-17	0-23

18. Tabel 2 TaT1

Tabel 2: Kans of recidief en progressie volgens het scoringssysteem

Score voor kans op recidief	Kans op recidief binnen 1 jaar (95%)	Kans op recidief binnen 5 jaar (95%)
0	15% (10%, 19%)	31% (24%, 37%)
1-4	24% (21%, 26%)	46% (42%, 49%)
5-9	38% (35%, 41%)	62% (58%, 65%)
10-17	61% (55%, 67%)	78% (73%, 84%)
Score voor kans op progressie		
0	0.2% (0%, 0.7%)	0.8% (0%, 1.7%)
2-6	1% (0.4%, 1.6%)	6% (5%, 8%)
7-13	5% (4%, 7%)	17% (14%, 20%)
14-23	17% (10%, 24%)	45% (35%, 55%)

19. Tabel 3

Tabel 3: BCG versus chemotherapie: complete response rate in patiënten met CIS

Referentie	BCG	Chemotherapie
BCG versus MMC		
Di Stasi 2003	23/36	11/36
Vegt 1995	26/38	8/12
Lamm 1995	17/31	16/35
Totaal	66/105 (63%)	35/83 (42%)
BCG versus electro MMC		

Di Stasi 2003	23/36 (64%)	21/36 (58%)
BCG versus Adriamycin		
Lamm 1991	45/64	23/67
Totaal	45/64(70%)	23/67 (34%)
BCG versus Epirubicin		
De Reijke 2005	55/84	47/84
Totaal	55/84 (65%)	47/84 (56%)
BCG versus MMC + ADM		
Sekine 2001	18/21 (86%)	17/21 (81%)
BCG + MMC versus MMC		
Rintala 1995	21/28	20/40
Totaal	21/28 (75%)	20/40 (50%)
Totaal	205/302 (68%)	163/331 (49%)

20. Tabel 4

Tabel 4: BCG versus chemotherapie: ziekte-vrije overleving bij patiënten met CIS

Referentie	BCG	Chemotherapie	Mediane follow-up (jaren)
BCG versus MMC			
Di Stasi 2003	17/36	9/36	3.6
Witjes 1998	11/22	7/16	7.2
Malmström 1999	23/41	14/42	5.3
Totaal	51/99 (52%)	30/94 (32%)	
BCG versus electro MMC			
Di Stasi 2003	17/36 (47%)	17/36 (47%)	3.6
BCG versus Adriamycin			
Lamm 1991	26/64	8/67	5.4
Martinez-Pineiro 1990	4/6	0/6	3.0
Totaal	30/70 (43%)	8/73 (11%)	
BCG versus Epirubicin			
De Reijke 2005	37/84	16/84	5.6
Totaal	37/84 (44%)	16/84 (19%)	
BCG versus Thiotepa			
Martinez-Pineiro 1990	4/6 (67%)	3/5 (60%)	3.0
BCG versus MMC + ADM			
Sekine 2001	16/21 (76%)	6/21 (29%)	3.9
BCG + MMC versus MMC			
Rintala 1995	20/28	17/40	2.8
Totaal	20/28 (71%)	17/40 (43%)	
Overall Totaal	154/302 (51%)	97/353 (27%)	3.75

Notities

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies	
1	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.