

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V02230082

Blærekræft

Ulla Nordström Joensen^{1, 2}, Pernille Skjold Kingo³, Dag Stormoen⁴, Andreas Carus⁵ & Helle Pappot^{2, 4}

1) Afdeling for Urinvejskirurgi, Center for Kræft og Organsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 3) Urinvejskirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 4) Afdeling for Kræftbehandling, Center for Kræft og Organsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V02230082

I Danmark bliver ca. 2.200 personer om året nydiagnosticeret med en blæretumor. At få diagnosticeret en ikkeinvasiv blæretumor indebærer risiko for recidiv og progression og kan trods god prognose være en væsentlig belastning for patienterne. Invasiv blærekræft er en alvorlig diagnose med en gennemsnitlig femårsoverlevelse på ca. 50% [1]. På trods af sygdommens alvorlighed er omtalen af blærekræft i det offentlige rum beskeden sammenlignet med andre kræftsygdomme med lignende hyppighed, og befolkningsundersøgelser fra udlandet viser begrænset kendskab til blærekræft samt risikofaktorer herfor [2]. I Danmark betegnes kun de invasive tumorer, stadium T1 eller højere, som blærekræft, mens man i udlandet også benævner de ikkeinvasive blæretumorer, stadium Ta eller carcinoma in situ (CIS) som blærekræft. I denne artikel skelnes der derimod ligesom i internationale guidelines [3] mellem ikke-muskelinvasiv (stadium < T2) og muskelinvasiv (stadium ≥ T2) blæretumor, og derfor bruges de engelske betegnelser.

HOVEDBUDSKABER

- Blærekræft er en alvorlig sygdom, som medfører store omkostninger i alle stadier af sygdommen.
- Mange patienter med ikkeinvasiv blærekræft kan nu tilbydes effektiv diagnostik og lokalbehandling, som er mindre belastende for både patient og sundhedsvæsen, og der er nye lovende behandlingstilbud til avanceret og metastatisk blærekræft.
- Patienter med ikkeinvasiv blærekræft forventes at få bedre livskvalitet med sygdommen, og patienter med avanceret kræft forventes at få bedre prognose i årene, der kommer.

Denne artikel har til formål at skabe et overblik over diagnostik og behandling af blærekræft i forskellige stadier, gøre opmærksom på de landvindinger, som er gjort over de seneste år, og give eksempler på, hvilke fremskridt der venter.

EPIDEMIOLOGI

Blærekræft, oftest af den histologiske type uroteliale karcinom, diagnosticeres i Danmark ved medianalder på ca. 75 år, og tre ud af fire patienter er mænd [1]. Rygning er den vigtigste risikofaktor. Tidligere strålebehandling, kroniske irritative tilstande i blæren samt en række erhverv øger risikoen for at udvikle blærekræft. I tropiske og subtropiske områder er bilharziose årsag til hyppig forekomst af planocellulært karcinom i blæren [4]. I Danmark ses aktuelt et mindre fald i den aldersstandardiserede incidens af blærekræft [1], som muligvis skyldes nedgang i antallet af rygere.

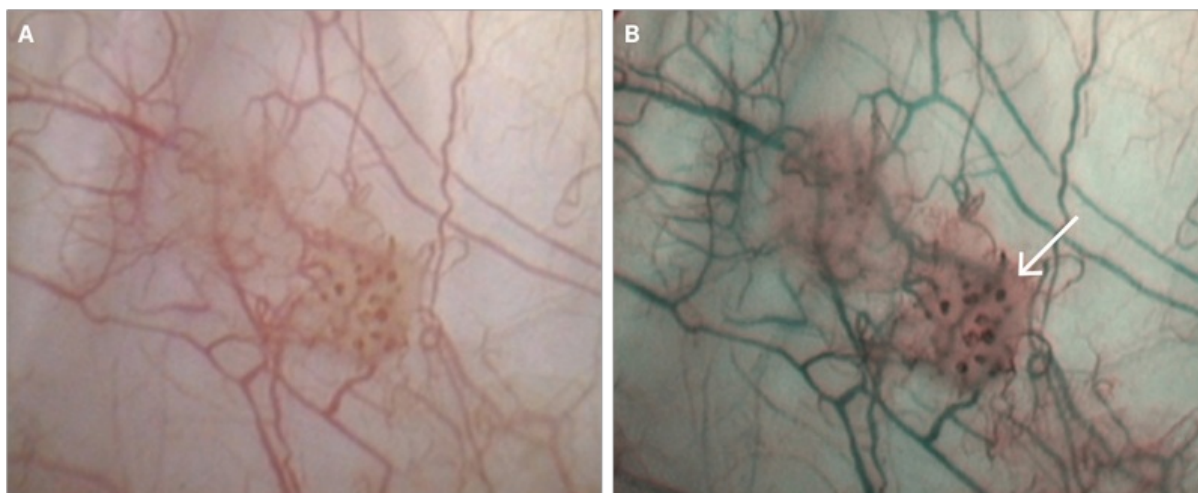
Kardinalsymptomet på blærekræft, som udløser henvisning i kræftpakkeforløb, er hæmaturi. Makroskopisk hæmaturi uden oplagt årsag samt mikroskopisk hæmaturi målt med stiks hos patienter med symptomer fra urinvejene undersøges med CT-urografi og -cystoskopi, som med stor sikkerhed kan be- eller afkræfte blærekræft [5]. Implementering af kræftpakkeforløb har forkortet udredningstiden [6]. Asymptomatisk mikroskopisk hæmaturi udredes ikke, da dette ikke er associeret med overhyppighed af kræft i urinvejene [7], og der er ikke evidens for gavn af screening i risikogrupper. Indsatser, der kan nedsætte tobaksrygning, forventes at kunne forebygge mange blærekræfttilfælde.

NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

Non-muscle invasive bladder cancer er generelt forbundet med god prognose, men er både samfundsøkonomisk og for de ramte patienter en omkostningstung sygdom [8]. Mange patienter får gentagne transuretrale resektioner af blæretumorecider i generel anæstesi. Dertil kommer opfølgning med cystoskopier og adjuverende skyllebehandlinger af blæren med mitomycin eller Bacillus Calmette Guérin, som kan være bivirkningstunge.

Der er i de seneste år gjort fremskridt mod bedre diagnostik og mere skånsom behandling. Især ambulantly laserablation og elektrokoagulation frem for resektion i generel anæstesi vinder frem som en sikker og patientvenlig behandling af mindre blæretumorer uden indlæggelse og uden belastning af afdelingernes operationsafsnit [9]. I forhold til traditionel cystoskopi med hvidt lys kan fluorescensguidet cystoskopi eller anvendelse af narrow band imaging (NBI) give en mere komplet tumorresektion og bedre detektion af CIS [10] og dermed nedbringe risiko for recidiv og behov for yderligere procedurer. NBI, hvor blå og grønne bølgelængder absorberes i hæmoglobin, så de små blodkar i tumoren står i større kontrast til omgivelserne (**Figur 1**), vinder nu udbredelse i Danmark som en mere praktisk og i længden billigere løsning end fluorescensguidet cystoskopi. Flere studier har vist det muligt at detektere recidiver i blæren ved hjælp af markører eller tumor-DNA i urin [11], og i fremtiden vil dette formentlig erstatte de fleste rutinemæssige kontrolcystoskopier. Hos udvalgte patienter med små recidivtumorer kan et alternativ til resektion være kemoablation, hvor et intensivt blæreskyleregime med mitomycin har vist sig at nedbringe behovet for operativ fjernelse af blæretumorer med ca. 50%, med langtidsholdbare resultater og uden øget risiko for progression af sygdommen [12]. Samlet set vil disse landvindinger forbedre diagnostik og behandling samt nedbringe antallet af invasive procedurer i denne patientgruppe.

FIGUR 1 Fotos af cystoskopi på samme patient, venligst udlånt af *Ditte Drejer*. **A.** Foto taget i hvidt lys. **B.** Foto taget med narrow band imaging, som fremhæver kartegningen ved carcinoma in situ (pil).



MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Ved muscle-invasive bladder cancer (MIBC) er lokalbehandling utilstrækkelig, og prognosen uden behandling er dårlig. Radikal cystektomi er førstevalg til kurativ behandling hos patienter uden spredning af sygdommen. Strålebehandling er en mulighed for nogle patienter, som ikke er egnet til, eller ikke ønsker, operation.

Radikal cystektomi er centraliseret på fem centre i Danmark, som tilsammen udfører ca. 370 cystektomier årligt [1]. Indgrebet omfatter fjernelse af urinblæren og evt. urethra, fjernelse af prostata og sædblærer hos mænd og genitalia interna inklusive forreste vaginalvæg hos kvinder. Desuden fjernes lymfeknuder i det lille bækken, og der udshuntes tarmstykke til urinafledning. Indførelse af »enhanced recovery after surgery«-protokoller [13] i hele landet har nedbragt indlæggelsestiden, men operationen er stadig forbundet med risiko for væsentlig morbiditet og mortalitet samt høj frekvens af genindlæggelser. Komorbiditet og højt BMI er de væsentligste risikofaktorer for et kompliceret forløb [14].

Indgrebet udføres enten åbent eller med robotassisteret laparoskopisk teknik (nu ca. 75% af indgrebene i Danmark). Robotassisteret kirurgi vinder frem, også i den øvrige benigne og maligne urologiske kirurgi [15], med forventning om mindre morbiditet og bedre onkologiske og funktionelle resultater, men desværre ofte uden den fornødne evidens for en gavnlig effekt. For radikal cystektomi er der dog gennemført flere randomiserede studier. Det største af disse og det eneste, hvor både cystektomi og urinafledning blev udført enten åbent eller fuldt robotassisteret, er gennemført i en population sammenlignelig med danske cystektomipatienter. For de åbent opererede patienter var medianindlæggelsestiden ti dage ud af de første 90 dage efter operationen, sammenlignet med otte dage for robotassisteret opererede patienter [16]. Der fandtes en beskedent forskel i selvrapporteret funktionsniveau 12 uger efter operationen til fordel for den robotassisterede gruppe, men herefter fandtes ingen forskel mellem grupperne. Perioperativ blødning, tromboemboliske events samt sårrelaterede komplikationer var hyppigere i den åbent opererede gruppe. Øvrige komplikationer samt recidivrisiko var ens for de to operationsmetoder. De fleste studier viser længere operationstid for robotassisteret operation, og cost-effectiveness er ikke vist for indførelse af robotteknologien for denne type indgreb.

Op mod 90% af danske patienter, som gennemgår cystektomi, urinafledes med en ileal konduite (også kaldet Brickerblære/urostomi) [1]. De resterende patienter vælger enten en ortotop neoblære (reservoir som anastomoseres til urethra) eller et kontinent reservoir med åbning på abdomen til selvkateterisering gennem tømmekanal. Urinafledningen kan give senfølger med metaboliske forstyrrelser som følge af udshuntning af tarmstykke samt reabsorption. Dette gælder særligt de kontinente løsninger. Nyrefunktion forværres hos mange patienter, både som akut komplikation efter kirurgien og med tendens til forværring i årene efter [17]. Risikoen er særlig stor for patienter med hypertension, diabetes eller præeksisterende kronisk nyresvigt. Radikal cystektomi medfører seksuel dysfunktion hos langt de fleste af de patienter, som var seksuelt aktive inden operationen [18]. Internationalt er der kommet fokus på nervebesparende indgreb for mænd og bevarelse af genitalia interna hos kvinder, forudsat begrænset sygdomsbyrde, hvor operativ radikalitet ikke kompromitteres.

Forud for radikal cystektomi tilbydes neoadjuverende kemoterapi med et cisplatinholdigt kombinationsregime til patienter, som har MIBC, er under 75 år og har normal nyrefunktion. I randomiserede studier var den absolutte overlevelse øget med 5% ved anvendelse af neoadjuverende kemoterapi [19]. Som noget helt nyt bliver adjuverende immune checkpoint inhibitor (ICI)-behandling nu et tilbud til de patienter med PD-L1-tumorcelleekspression $\geq 1\%$, som efter radikal operation for urotelialt karcinom har særligt høj risiko for tilbagefald. Et fase 3-studie viste forbedring af mediantid i live og uden tilbagefald fra 14 mdr. med placebo til 23 mdr. med nivolumab [20]. Nivolumab er godkendt med forventning om, at effekten vil resultere i forlænget overlevelse.

Kurativt intenderet strålebehandling gives til ca. 80 patienter om året i Danmark [1]. Trimodalterapi (TMT) med maksimal transuretral resektion af tumor, strålebehandling samt konkomitant kemoterapi, har her vist sig overlegen i forhold til strålebehandling alene [21]. Der findes ikke randomiserede studier, som sammenligner effekten af TMT og radikal cystektomi. Til patienter, der ikke er kandidater til et langt stråleforløb, er der i Danmark på basis af et fase 2-studie [22] indført et kortere regime med seks strålefraktioner én gang ugentligt. Formålet er at opnå lokalkontrol i så lang tid som muligt.

DISSEMINERET ELLER LOKALAVANCERET BLÆREKRÆFT

Ved metastatisk blærekraft er femårsoverlevelsen på højst 15% ved optimal behandling [23, 24] med få langtidsoverlevende. Den faktiske overlevelse er dog ringere, da mange patienter har komorbiditet i en grad, der ikke tillader behandling med førstevalgsbehandling, som i lang tid har været kombinationsbehandling med kemoterapi [25]. Der er tilkommet godkendte ICI til cisplatin-uegnede patienter, f.eks. patienter med nedsat nyrefunktion. ICI kan gives som førstelinjebehandling, såfremt der findes positiv prædiktionsmarkør for PD-L1. Patienter, der hverken kan tilbydes cisplatin eller ICI, kan tilbydes kombinationskemoterapi med carboplatin. Der er en responsrate på ca. 20%, uanset om det gives som første- eller andenlinjebehandling efter kemoterapi, og nogle patienter har langtidsrespons [26].

Ved respons på førstelinjeplatinbaseret kemoterapi kan vedligeholdelsesbehandling med ICI nu tilbydes. Et fase 3-forsøg påviste i 2020 bedring af medianoverlevelsen fra 15 mdr. i gruppen, som kun modtog understøttende behandling, til 22 mdr. i gruppen, som fik avelumab [27]. Ved progression efter førstelinjebehandling eller vedligeholdelsesbehandling er behandlingsmulighederne få, og kun en mindre andel af patienter er egnede til videre behandling. Nye behandlingsformer er godkendt i USA og Europa, herunder de såkaldte antibody-drug conjugate (ADC), som er målrettet kemoterapi bundet til et antistof. Medicinrådet har dog for nylig afvist et sådant ADC, enfortumab vedotin [28], der således p.t. ikke er tilgængeligt i Danmark.

Det forventes, at der i de kommende år kommer yderligere tilbud til patienter med lokalavanceret eller metastatisk sygdom, f.eks. ADC, samt at man vil kunne monitorere behandlingseffekt med f.eks. måling af

cirkulerende tumor-DNA mere præcist og tidligere end ved CT [11]. Der foregår flere internationale forsøg, som undersøger muligheden for en mere individualiseret behandling af blærekræft – en strategi, som også ses ved mange andre kræftsygdomme.

KONKLUSION

Der er som for andre kræftsygdomme tiltagende fokus på ikke blot overlevelse, men også såkaldt survivorship efter blærekræftforløb. Der forventes store forbedringer i de nærmeste år, hvad angår belastningen ved diagnostik og behandling af ikkeinvasiv blærekræft, og der er håb om bedre prognose ved især lokalavanceret og metastatisk blærekræft samt opmærksomhed på livskvalitet under forløbene. For at nedbringe antallet af alvorlige kræftforløb kræves dog et stort fokus på at nedbringe antallet af rygere, samt at befolkningen og udredende læger er opmærksomme på symptomer på blærekræft.

Korrespondance *Ulla Nordström Joensen*. E-mail: ulla.nordstroem.joensen@regionh.dk

Antaget 21. februar 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 3. april 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelse Afdelingslæge, ph.d. *Ditte Drejer*, Urinvejskirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, for billedmateriale til Figur 1

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V02230082

SUMMARY

Bladder cancer

Ulla Nordström Joensen, Pernille Skjold Kingo, Dag Stormoen, Andreas Carus & Helle Pappot

Ugeskr Læger 2023;185:V02230082

Bladder cancer is the fifth most frequently diagnosed cancer in Europe, with major healthcare costs. For patients with non-muscle invasive bladder cancer, recurrences, treatment and surveillance regimes with multiple invasive procedures are a significant burden. Muscle invasive or metastatic disease is treated with radical surgery, radiation therapy and/or systemic chemo- or immunotherapy, with a five-year overall survival of around 50% and long-term quality of life issues for survivors. We present a brief overview of bladder cancer in various stages and give examples of new developments.

REFERENCER

1. Dansk Blærecancer Database. Årsrapport 2021, 2021.
https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablanca_aarsrapport-2021_offentliggjort-verion_280222.pdf (1. feb 2023).
2. Rouprêt M, Morère JF, Touboul C et al. Knowledge of bladder cancer in the French population: results of the EDIFICE 6 survey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30(3):e13392.
3. European Association of Urology. EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer, 2022.
<https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer> (1. feb 2023).
4. Santos LL, Santos J, Gouveia MJ et al. Urogenital schistosomiasis-history, pathogenesis, and bladder cancer. *J Clin Med*. 2021;10(2):205.

5. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for kræft i urinvejene, 2019. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Kraeft-i-urinvejene/Pakkeforloeb-for-kraeft-i-urinvejene.ashx> (1. feb 2023).
6. Lijkendijk M, Thind P. Kræftpakkeforløb forkorter udredningstiden for blærekræft. *Ugeskr Læger*. 2010;172(48):3330-2.
7. Sundelin MO, Jensen JB. Asymptomatic microscopic hematuria as a predictor of neoplasia in the urinary tract. *Scand J Urol*. 2017;51(5):373-375.
8. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic burden of bladder cancer across the European Union. *Eur Urol*. 2016;69(3):438-47.
9. Pedersen GL, Erikson MS, Mogensen K et al. Outpatient photodynamic diagnosis-guided laser destruction of bladder tumors is as good as conventional inpatient photodynamic diagnosis-guided transurethral tumor resection in patients with recurrent intermediate-risk low-grade Ta bladder tumors. *Eur Urol*. 2023;83(2):125-130.
10. Drejer D, Béji S, Oezeke R et al. Comparison of white light, photodynamic diagnosis, and narrow-band imaging in detection of carcinoma in situ or flat dysplasia at transurethral resection of the bladder: the DaBlaCa-8 study. *Urology*. 2017;102:138-142.
11. Green EA, Li R, Albiges L et al. Clinical utility of cell-free and circulating tumor DNA in kidney and bladder cancer: a critical review of current literature. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(6):893-903.
12. Lindgren MS, Hansen E, Azawi N et al. DaBlaCa-13 study: oncological outcome of short-term, intensive chemoresection with Mitomycin in nonmuscle invasive bladder cancer: primary outcome of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):206-211.
13. Kehlet H. Enhanced recovery after surgery. *Dan Med J*. 2022;69(12).
14. Maibom SL, Røder MA, Poulsen AM et al. Morbidity and days alive and out of hospital within 90 days following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol open Sci*. 2021;28:1-8.
15. Jølnér M, Brignone J, Fabrin K et al. [Robotic surgery used in urology]. *Ugeskr Læger*. 2022;184(36).
16. Catto JWF, Khetrpal P, Ricciardi F et al. Effect of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion vs open radical cystectomy on 90-day morbidity and mortality among patients with bladder cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(21):2092-2103.
17. Vejlgaard M, Maibom SL, Stroomberg HV et al. Long-term renal function following radical cystectomy for bladder cancer. *Urology*. 2022;160:147-153.
18. Vejlgaard M, Maibom SL, Joensen UN et al. Quality of life and secondary outcomes for open versus robot-assisted radical cystectomy: a double-blinded, randomised feasibility trial. *World J Urol*. 2022;40(7):1669-1677.
19. Vale CL. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005;48(2):202-206.
20. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102-2114. doi:10.1056/NEJMoa2034442.
21. Wettstein MS, Rooprai JK, Pazhepurackel C et al. Systematic review and meta-analysis on trimodal therapy versus radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: Does the current quality of evidence justify definitive conclusions? *PLoS One*. 2019;14(4).
22. Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S et al. Clinical outcomes of image guided adaptive hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer in patients unsuitable for radical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(1):115-122.
23. 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(17):3068-3077.
24. 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(21):4602-4608.
25. Omland LH, Joensen UN, Toft BG et al. Reasons for lack of treatment in patients with locally advanced, unresectable or metastatic urothelial carcinoma. *Acta Oncol*. 2022;61(9).
26. Høj L, Stormoen R, Pappot H. Status of Metastatic Bladder Cancer Treatment Illustrated by a Case. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37:151113.

27. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230.
28. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125-1135.