

Richtlijn urotheelcarcinoom van de blaas

Rob F.M. Bevers, Jan J. Battermann, Jourik A. Gietema, Christina A. Hulsbergen-Van de Kaa, Theo M. de Reijke, Nicole Feller, J.A. (Fred) Witjes

- Urotheelcarcinoom van de blaas komt vooral voor bij mensen > 60 jaar.
- Pijnloze hematurie is het belangrijkste symptoom. Roken is een belangrijke risicofactor (relatief risico 2,5-3).
- Bij het vermoeden van een blaastumor verricht men cystoscopie.
- Niet-spierinvasieve urotheelcarcinomen recidiveren vaak (31-78% binnen 5 jaar). Een eenmalige chemotherapeutische blaasspoeling binnen 24 uur na transurethrale resectie (TUR) reduceert de kans op een recidief.
- CIS dient als een hooggradig urotheelcarcinoom te worden behandeld.
- De standaardbehandeling van niet-gemetastaseerd spierinvasief urotheelcarcinoom is cystectomie met uitgebreide lymfeklierdissectie. Na cystectomie kunnen verschillende vormen van urinedeviatie worden toegepast. Geen ervan is superieur.
- Bij patiënten met een solitair urotheelcarcinoom in stadium T1-T2 (< 5cm) kan men blaassparende brachytherapie toepassen.
- Neoadjuvante chemotherapie met cisplatine vóór cystectomie geeft een slechts geringe toename van de overleving bij spierinvasieve carcinomen.
- Bij gemetastaseerd urotheelcarcinoom is de standaardbehandeling combinatiechemotherapie met in elk geval cisplatine.

Blaascarcinoom komt in Nederland relatief veel voor. Per jaar wordt deze diagnose bij 4600 nieuwe patiënten gesteld. Daarmee is het bij mannen de vierde meest voorkomende tumor, en de achtste bij vrouwen. Het urotheelcarcinoom is het meest voorkomende type (90% van alle blaascarcinomen).

De Nederlandse Vereniging voor Urologie (NvU) en de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) hebben het initiatief genomen een multidisciplinaire, evidence-based richtlijn te ontwikkelen voor het urotheelcarcinoom. In dit artikel bespreken wij de belangrijkste conclusies en aanbevelingen van deze richtlijn. De volledige richtlijn is te vinden op Oncoline (www.oncoline.nl).

EPIDEMIOLOGIE

Blaaskanker wordt vooral bij mensen ouder dan 60 jaar vastgesteld; het komt 4 maal zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen. Bij het urotheelcarcinoom van de blaas maakt men onderscheid tussen niet-spierinvasieve en spierinvasieve carcinomen. De term 'oppervlakkig blaascarcinoom' wordt niet meer gebruikt. Bij het niet-spierinvasieve urotheelcarcinoom kan het carcinoma in situ (CIS) apart worden onderscheiden.

Blootstelling aan aromatische amines, zoals in de verf- en rubberindustrie, en roken zijn belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van blaascarcinoom; het relatieve risico bij rokers is 2,5-3. Ex-rokers houden een verhoogd risico. De latentietijd voor het ontstaan van een blaascarcinoom is hierbij 20-30 jaar.

*Leids Universitair Medisch Centrum,
afd. Urologie, Leiden.*

Dr. R.F.M. Bevers, uroloog.

*Universitair Medisch Centrum Utrecht,
afd. Radiotherapie, Utrecht.*

Prof.dr. J.J. Battermann, radiotherapeut.

*Universitair Medisch Centrum Groningen,
afd. Interne Geneeskunde, Groningen.*

Prof.dr. J.A. Gietema, medisch oncoloog.

*Universitair Medisch Centrum St. Radboud,
afd. Pathologie, Nijmegen.*

*Dr. C.A. Hulsbergen-Van de Kaa, patholoog.
Afdeling Urologie.*

Prof. dr. J.A. Witjes, uroloog.

*Academisch Medisch Centrum/Universiteit van
Amsterdam, afd. Urologie, Amsterdam.*

Dr. Th.M. de Reijke, uroloog.

*Vereniging van Integrale Kankercentra, Utrecht
Dr. N. Feller, klinisch-chemisch onderzoeker.*

*Contactpersoon: dr. R.F.M. Bevers
(r.f.m.bevers@lumc.nl).*

Een patiënt met een niet-spierinvasief urotheelcarcinoom van de blaas heeft zonder aanvullende behandeling een grote kans op een recidief (31-78% binnen 5 jaar).

DIAGNOSTIEK

ANAMNESE

De eerste uiting van een blaascarcinoom is meestal een pijnloze, macroscopische hematurie.

Lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek

Alleen bij een lokaal vergevorderd blaascarcinoom kan men soms een massa voelt bij bimanueel onderzoek. Cytologisch onderzoek van de urine wordt aanbevolen bij nieuwe patiënten. Het heeft een hoge specificiteit, maar is voor laaggradige blaastumoren weinig sensitief. Gebruik van urinemarkers, zoals NMP22, BTA, of Quanticyt wordt nog niet aanbevolen.

Radiologisch onderzoek Beeldvormend onderzoek is onvoldoende in staat om een niet-spierinvasief blaascarcinoom aan te tonen. Een CT-scan of MRI van de hoge urinewegen is geïndiceerd bij spierinvasieve blaastumoren; men onderzoekt hierbij tevens of er klier- of orgaanmetastasen zijn. Geadviseerd wordt bij alle patiënten met een spierinvasieve tumor een thoraxfoto te maken.

Het lokaal stageren van een blaascarcinoom is niet mogelijk met een intraveneus pyelogram of echografie. De CT-scan is slechts van beperkt nut bij het stageren van een blaascarcinoom. Voor het aantonen van lymfekliermetastasen heeft de CT-scan een positief voorspellende waarde van 70-98% met 20-40% fout-negatieven. Verdachte klieren kan men onder CT-geleiding bioteren. Een contrastversterkte MRI geeft betere resultaten.

Cystoscopie Bij een patiënt bij wie men een blaastumor vermoedt wordt poliklinisch een cystoscopie verricht met een flexibele cystoscoop. In de richtlijn raadt men aan de bevindingen in een blaasdiagram te documenteren. Cystoscopie is tevens de gouden standaard voor detectie van een recidief blaastumor bij patiënten die eerder werden behandeld.

Bij fluorescentiescystoscopie maakt men gebruik van een op porfyriene gebaseerde fotosensitieve stof, die uiteenvalt in fluorescerende stoffen. Deze stoffen bereiken een hogere concentratie in snel delend weefsel, zoals neoplastisch weefsel. Bij aanschijnen met blauw licht treedt fluorescentie op, waardoor kleine papillaire tumoren en CIS beter kunnen worden herkend.

Transurethrale resectie van blaastumoren (TUR) en blaasbipten Bij patiënten met een blaastumor dient een TUR te worden verricht om de tumor te kunnen graderen en stageren. Vóór en na de TUR wordt bimanueel onderzoek verricht voor een klinische staging. Het is essentieel voor de beoordeling van spierinvasie is dat het resectiepreparaat spierweefsel van de M. detrusor bevat.

Bij grotere tumoren wordt aanbevolen om weefsel van de randen apart in te sturen, om een eventuele CIS aan te tonen. Willekeurig bipten nemen uit normaal uitzien blaasslijmvlies is alleen geïndiceerd als cytologisch onderzoek wijst op een hooggradige blaastumor zonder dat deze zichtbaar is ('vermoedelijk CIS'). Men kan overwegen willekeurige bipten te nemen bij patiënten bij wie een TUR wordt herhaald wegens een hooggradige tumor in stadium T₁, aangezien de diagnose 'CIS' het verdere beleid kan doen veranderen.

Gradering en lokale stadiëring Het urotheelcarcinoom van de blaas wordt gestageerd volgens de TNM-classificatie 2002. Bij de niet-spierinvasieve tumoren onderscheidt men tumoren die beperkt blijven tot de mucosa (Ta en CIS), of met ingroei in de submucosa (T₁). Tumoren in stadium Ta of T₁ kunnen worden verwijderd met een TUR. Bij tumoren in stadium T₂₋₄ is er ingroei in het spierweefsel.

Voor de gradering worden verschillende systemen gebruikt. Ofschoon in de WHO-classificatie van 1973 goede diagnostische criteria ontbreken, heeft men deze in vele klinische trials gebruikt. De WHO/ISUP-classificatie van 2004 bevat wel uitvoerige diagnostische criteria, maar is klinisch onvoldoende geëvalueerd. Daarom wordt voorlopig aanbevolen beide classificaties gelijktijdig te gebruiken.

BEHANDELING

De behandeling is afhankelijk van het stadium en de gradering van het urotheelcarcinoom. Daarnaast zijn levensverwachting, comorbiditeit en voorkeur van de patiënt van belang omdat er vaak meerdere opties zijn. Bij de afweging van de beste behandeling is goede voorlichting aan de patiënt van belang.

NIET-SPIERINVASIEF UROTHEELCARCINOOM

Na het verrichten van een TUR bestaat er een grote kans op recidief en een kleinere kans op progressie naar een spierinvasieve vorm van blaascarcinoom. Het is gebruikelijk patiënten op grond van stadium en gradering in te delen in 3 risicogroepen: laag, middel en hoog risico. Met behulp van een scoringssysteem kunnen de kans op recidief en op progressie elk apart worden ingeschat. De behandeling van het niet-spierinvasieve urotheelcarcinoom van de blaas is afhankelijk van het risicoprofiel.

Eénmalige blaaspoeling met een chemotherapeutikum binnen 24 uur na TUR Het is aangetoond dat met een éénmalige spoeling binnen 24 uur na de TUR, bij voorkeur nog op dezelfde dag, de recidiefkans met 39% kan worden gereduceerd. Voor patiënten met een lage recidiefkans volstaat deze behandeling. Voor patiënten met een hogere recidiefkans is een verdere adjuvante

behandeling geïndiceerd. Men mag de spoeling binnen 24 h na TURT niet geven als er tijdens de TURT het vermoeden rijst van een blaasperforatie.

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Blaasspoeling met een levende, verzwakte, rundertuberculosestam vermindert zowel de recidiefkans als de kans op progressie van het niet-spierinvasieve urotheelcarcinoom. BCG wordt geadviseerd bij patiënten met een hoog risico op recidief en progressie. Bij deze hoog-risicogroep is BCG superieur aan blaasspoelingen met een chemotherapeuticum. Patiënten met een matig recidief risico kunnen ook met BCG worden behandeld. BCG dient in onderhoudsbehandeling te worden gegeven.

Er bestaan verschillende toedieningsschema's voor BCG. Een gebruikelijk schema is: gedurende 6 weken 1x/week, en daarna een onderhoudsbehandeling gedurende 1-3 jaar. De onderhoudsbehandeling bestaat uit toediening 1x/week gedurende 3 weken op t = 3, 6, 12, 18, 24, 30 en 36 maanden na de TURT. BCG mag niet worden gegeven kort na de TURT of bij aanwezigheid van hematurie of manifeste urineweginfectie.

BCG geeft meer bijwerkingen dan intravesicale chemotherapie. Ernstige bijwerkingen komen bij minder dan 5% van de patiënten voor en kunnen vrijwel altijd goed behandeld worden.

Intravesicale chemotherapie Het enige hiervoor in Nederland geregistreerde middel is mitomycine C (MMC). MMC heeft minder ernstige bijwerkingen dan BCG. Het wordt gebruikt voor patiënten met een matig risico op recidief en een gering risico op progressie. MMC dient in onderhoudsbehandeling te worden gegeven, maar niet langer dan 6 maanden, zo luidt de aanbeveling voor deze groep. Een gebruikelijk schema is telkens 1 maal MMC op t = 1, 2, 3 en 4 weken na TURT en vervolgens 1 maal MMC op t = 2, 3, 4, 5 en 6 maanden na TURT.

Immuncyanine Dit is een gemodificeerd eiwit met een immunomodulerende werking, afkomstig uit een zeeslak. Immuncyanine verlaagt de recidiefkans. In vergelijking met BCG of MMC is dit middel weinig onderzocht. In Nederland gebruikt men het als alternatief voor BCG of MMC. Een voordeel is dat het middel weinig bijwerkingen heeft.

Behandeling van CIS CIS is een intra-epitheliale en dus niet-invasieve neoplasie van hoge maligniteitsgraad met een hoge recidief- en progressiekans. De aanbevolen therapie is BCG in onderhoudsbehandeling. Het effect hiervan moet na 3 maanden met cytologie en blaasbiopten worden geëvalueerd. Als de therapie faalt kan men overwegen nogmaals BCG-therapie te geven en na 3 maanden opnieuw te evalueren; ongeveer 50% van de niet-reagerende patiënten zal alsnog op deze tweede behandeling reageren. Wanneer CIS tegelijk met hooggradige, niet-

spierinvasieve tumoren wordt gevonden, kan behalve BCG ook een onmiddellijke radicale cystectomie worden overwogen. Patiënten met CIS moeten levenslang gecontroleerd worden.

SPIERINVASIEF UROTHEELCARCINOOM

Cystectomie De standaardbehandeling is een radicale cystectomie met lymfeklierdissectie. Als onderdeel van de radicale cystectomie wordt bij de man de prostaat verwijderd, bij de vrouw de genitalia interna. Bij de voorlichting over cystectomie moet men aandacht schenken aan de seksuele stoornissen, plasklachten en darmproblemen waar deze behandeling mee gepaard kan gaan. De leeftijd alleen is geen contra-indicatie voor operatie; wel moet men preoperatief op grond van comorbiditeit vaststellen of de patiënt geschikt is voor operatie. De seksualiteitsparende cystectomie en de laparoscopische cystectomie worden nog als experimentele behandelingen beschouwd.

Radiotherapie Patiënten die niet geschikt zijn voor operatie op grond van comorbiditeit, lokale tumoruitbreiding of slechte algemene conditie, komen in aanmerking voor een in opzet curatieve, uitwendige radiotherapie. Deze biedt echter een lagere kans op genezing dan een radicale operatie.

Voor patiënten met een solitaire T₁G₃- of T₂-tumor kleiner dan 5 cm kan inwendige radiotherapie (brachytherapie) worden toegepast. Deze behandeling geeft vergelijkbare resultaten als de cystectomie, maar wordt buiten Nederland weinig toegepast.

Bij lokaal uitgebreide tumoren kan men de lokale recidiefkans verminderen met een pre-operatieve bestraling, de zogenoemde neoadjuvante radiotherapie. Dit leidt echter niet tot een verbeterde overleving.

Neoadjuvante chemotherapie Neoadjuvante chemotherapie bij spierinvasief urotheelcarcinoom van de blaas geeft geen significante verbetering van de overleving. Bij hoog-risico patiënten die in aanmerking komen voor een cystectomie kan men cisplatine bevattende combinatiechemotherapie overwegen. Een mogelijk geringe toename van de overleving moet worden afgewogen tegen de nadelen van de toxiciteit van de behandeling. Gerandomiseerd onderzoek naar het adjuvant toepassen van chemotherapie na cystectomie heeft geen overtuigende gegevens opgeleverd.

Urinedeviaties na cystectomie Na een cystectomie bestaan er 3 mogelijkheden om de urine buiten het lichaam af te leiden: een incontinent stoma (uretero-ileocutaneostomie), een continent reservoir of een orthotopie blaassubstitutie. Er zijn geen data waaruit blijkt dat er een van de deviaties de voorkeur geniet. Wel bestaan er specifieke contraïndicaties en eisen voor bepaalde deviaties. Men dient de patiënt uitgebreid voor te lichten

over de eventuele complicaties en lange-termijneffecten van de verschillende vormen van urinedeviatie voordat een definitieve keuze gemaakt wordt.

De uretero-ileocutaneostomie of deviatie volgens Bricker is een betrouwbare optie met bewezen effectiviteit. Uit jarenlange follow-up is gebleken dat zich bij 20% van de patiënten stomaproblemen voordoen; bij 30% raken de hogere urinewegen gedilateerd. Het grootste nadeel is het cosmetisch aspect van het stoma.

Het continente reservoir is de laatste twee decennia een gangbare optie geworden. Er bestaan diverse continente reservoirs, die verschillen in het stuk darm waaruit het reservoir is opgebouwd. Bij deze deviatie zit het katheteriseerbare stoma op een cosmetisch verantwoorde plaats, bijvoorbeeld de navel. Metabole stoornissen komen vaak voor, maar zijn goed te behandelen. De meest voorkomende problemen zijn die met het katheteriseren van het reservoir, steenvorming, stenose van de ureteren en incontinentie. Het is van groot belang de juiste patiënten te selecteren. De patiënt moet gemotiveerd zijn om zichzelf te catheteriseren; hiervoor zijn handigheid en discipline vereist.

Bij orthotope blaassubstitutie sluit men een reservoir, gemaakt van een darmsegment, aan op de urethra. Als de mictie met buikpers onvoldoende lukt moet de patiënt zichzelf catheteriseren. Het voordeel van deze ingreep is het cosmetisch aspect. Nadelen zijn nachtelijke incontinentie en residuvorming. Op de lange termijn komt residuvorming voor bij bijna de helft van de patiënten.

Lymfeklierdissectie Bij een radicale cystectomie dient men een uitgebreide lymfeklierdissectie te verrichten. Dit verbetert de overleving van patiënten. Men verwijdert tenminste de lymfeklieren uit de fossa obturatoria, samen met die in het gebied dat begrensd wordt door de N. genitofemoralis, de bifurcatie van de A. iliaca communis, de V. circumflexa femoris en de endopelviene fascie.

NACONTROLE EN NAZORG

Actief zoeken naar een recidief urotheelcarcinoom heeft alleen zin bij patiënten met een tumor van stadium pT3, tot 2 jaar na de diagnose. Bij een symptomatisch lokaal recidief is palliatieve behandeling geïndiceerd.

Na een cystectomie dienen patiënten levenslang, minimaal eenmaal per jaar, gecontroleerd te worden op metabole stoornissen. Naast anamnese, lichamelijk onderzoek en beeldvormend onderzoek van de nieren verricht men hierbij laboratoriumonderzoek met in elk geval de volgende bepalingen: natrium, kalium, chloor, bicarbonaat, calcium, fosfaat, ureum, creatinine, albumine, leverfuncties en alkalische fosfatase; vitamine B₁₂ wordt bepaald vanaf 3 jaar na de operatie.

METASTASEN OP AFSTAND

Metastasen op afstand van het urotheelcarcinoom worden behandeld met chemotherapie. De combinatie van gemcitabine en cisplatine is minder toxisch dan het methotrexaat-vinblastine-doxorubicine-cisplatine (MVAC)-schema en wordt daarom gezien als eerste keus. De mediane overleving van deze palliatieve behandeling varieert van 12-14 maanden.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Urologie met financiële steun van de Vereniging van Integrale Kankercentra.

Aanvaard op 5 augustus 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A956

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)