

Beleid SPIERINVASIEF UROTHEELCEL-CARCINOOM van de blaas

1. Inleiding

1 op 3 patiënten met een urotheelcelcarcinoom presenteert zich met een spierinvasieve ziekte. 30% van de patiënten met een oppervlakkig TCC evolueert naar een invasieve tumor.

Mogelijke symptomen:

- pijnloze hematurie
- cystitisklachten
- bekkenpijn

Routine onderzoeken:

- Cystoscopie met TUR en APO onderzoek van het bekomen weefsel. Er moet tot in de spierlaag (tumor bodem) geresecteerd worden. Biopsies van de prostatiche urethra (man) en blaashals (vrouw) zijn nodig indien spierinvasie wordt vermoed.
- CT urografie + CT thorax als stadiëring
- botscan: op specifieke indicatie
- PET-CT te overwegen

2. TNM stadiëring

AJCC UICC 8ste editie, 2017

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Ta	Noninvasive papillary carcinoma
Tis	Urothelial carcinoma <i>in situ</i> : "Flat tumor"
T1	Tumor invades lamina propria (subepithelial connective tissue)
T2	Tumor invades muscularis propria
pT2a	Tumor invades superficial muscularis propria (inner half)
pT2b	Tumor invades deep muscularis propria (outer half)
T3	Tumor invades perivesical soft tissue
pT3a	Microscopically
pT3b	Macroscopically (extravesical mass)
T4	Extravesical tumor directly invades any of the following: Prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a	Extravesical tumor invades directly into prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina
T4b	Extravesical tumor invades pelvic wall, abdominal wall

Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Lymph nodes cannot be assessed
N0	No lymph node metastasis
N1	Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node)
N2	Multiple regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node metastasis)
N3	Lymph node metastasis to the common iliac lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Distant metastasis limited to lymph nodes beyond the common iliacs
M1b	Non-lymph-node distant metastases

Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Ta	N0	M0	0a
Tis	N0	M0	0is
T1	N0	M0	I
T2a	N0	M0	II
T2b	N0	M0	II
T3a, T3b, T4a	N0	M0	IIIA
T1-T4a	N1	M0	IIIA
T1-T4a	N2, N3	M0	IIIB
T4b	Any N	M0	IVA
Any T	Any N	M1a	IVA
Any T	Any N	M1b	IVB

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Bron: <https://www.uptodate.com>

3. Behandeling

3.1. Niet-gemetastaseerde ziekte

3.1.1. Radicale cystectomie

- gouden standaard voor de behandeling van invasieve blaastumoren T2-T4a, N0-NX.
- andere indicaties zijn hoog risico oppervlakkige tumoren (T1G3 die resistent zijn aan lokale behandeling) en uitgebreide papillomatose die niet onder controle komen met lokale behandelingen ('early cystectomy').
- een cystectomie is, indien mogelijk, ook aangewezen bij tumoren die recidiveren na of niet beantwoorden aan radio(chemo)therapie (salvage-procedure).
- palliatieve cystectomie bij oncontroleerbare hematurie of te uitgesproken symptomen igv zeer uitgebreide of gemetastaseerde ziekte.

Techniek

- Wegname van de blaas, prostaat en zaadblaasjes bij mannen; baarmoeder en ovaria bij vrouwen. Bij de man kan dit zenuwsparend gebeuren zo dit oncologisch veilig is en er goede erecties zijn pre-operatief. Bij de vrouw kan (pelvisch) orgaan-sparend

gewerkt worden, met sparen van de voorwand van de vagina, de baarmoeder en/of de ovaria wanneer dit oncologisch veilig is.

- De ingreep verloopt bij voorkeur en waar haalbaar robot-geassisteerd, gezien bewezen minder bloedverlies, minder kans op transfusie, sneller herstel/ontslag en minder peri-operatieve complicaties. Soms is dit niet mogelijk, bvb door de graad van urgentie, voorgaande abdominale ingrepen, uitgebreidheid van de tumor, uitgebreide lymfadenopathieën, beperkte hart-/longfunctie of andere.
- De urethra kan bij de man gespaard blijven indien het sectievlak negatief is. Bij de vrouw wordt de urethra louter gespaard zo een neoblaas aangelegd wordt.
- Een extended lymfeklierdissectie is standaard aangewezen. Uitgebreidere lymfeklierdissecties (super-extended pelvien, retroperitoneaal) gebeuren soms op indicatie.
- Het merendeel van de patiënten krijgt een Brickerstoma als derivatie. Bij jongere patiënten met een goede nierfunctie, een goede handfunctie (zodat ze in staat zijn om zichzelf te sonderen zo nodig (5 à 10% kans), zonder al te veel co-morbiditeiten kan na goede counseling geopteerd worden voor een orthotope neoblaas of een sondeerbare pouch.

Resultaten

- mortaliteit 1-3%
- genezingskans 40-60%, erg afhankelijk van het stadium

Neo-adjuvante chemotherapie op basis van cisplatinum geeft een totaal overlevingsvoordeel van 5% (50% 5-jaarsoverleving vs 45% bij heekunde alleen) en 9% verbetering van de ziektevrije overleving.

Het voorkeursschema bestaat uit 4 kuren tweewekelijks MVAC dose dense:

- methotrexate (30 mg/m² op dag 1)
- vinblastine (3 mg/m² op dag 1)
- doxorubicin (30 mg/m² op dag 1)
- cisplatin (70 mg/m² op dag 1)

Patiënten die niet 'cisplatinum-fit' zijn, komen niet aanmerking voor neo-adjuvante chemotherapie.

NB: cisplatinum-fit betekent onder andere:

- Creatinine clearance >50-60 mL/minute
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤2

- minder dan graad 2 gehoorverlies of neuropathie
- afwezigheid van corfalen (Association [NYHA] class III or IV)

Adjuvante chemotherapie: geen grote gerandomiseerde studies beschikbaar die verbeterde overleving aantonen. Te overwegen bij ongunstige APO bevindingen bij patiënten die geen neo-adjuvante chemotherapie kregen.

3.1.2. Radiotherapie

Primaire radiotherapie

- patiënten die een orgaansparende behandeling verkiezen
- patiënten waarbij de tumor te uitgebreid is voor chirurgie of contra-indicatie voor chirurgie
- voor radiotherapie idealiter maximale TUR

Ideal	Less than ideal	Relative contraindication	Absolute contraindications
T2	T3a	T3b	T4b
No hydronephrosis			Tumor related hydronephrosis
No CIS		Diffuse CIS	Prostatic stromal invasion
Visibly complete TURB	Incomplete TURB		Prior pelvic radiotherapy
Unifocal tumor		Lymph node positive disease	Not a candidate for chemotherapy
Good bladder function and capacity	Poor bladder function of capacity		

Premo et al. Urol Clin N Am; 2015; 42: 169-180

Techniek:

- Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT)
- CT in bestralingshouding met lege blaas alsook de eigenlijke radiotherapie met lege blaas
- Veiligheidsmarges bij de planning, dagelijks image-guidance tijdens de behandeling

Concomitante radiochemotherapie

- heeft de voorkeur bij fitte patiënten; indien uitgebreide ziekte → 3 kuren neo-adjuvante chemotherapie te overwegen
- 55 Gy in 20 dagelijkse fracties van 2,75 Gy, indien cN+ dosis van 44 Gy in 20 fracties van 2,2 Gy op de electieve klierregio's met simultaan geïntegreerde boost op cN+
- wekelijks cisplatinum als radiosensitizer, carboplatinum als alternatief ifv nierfunctie

Postoperatieve radiotherapie

- te overwegen bij patiënten met R1-resectie en/of uitgebreide klier aantasting, zeker wanneer kapseldoorbraak
- 45-50 Gy in 25 dagelijkse fracties van 1,8-2 Gy (ifv dosis op OARs), evt hogere dosis (simultaan geïntegreerde of sequentiële boost) ifv residuele macroscopische ziekte
- indien mogelijk wekelijks cisplatinum als radiosensitizer, carboplatinum als alternatief ifv nierfunctie

Palliatieve radiotherapie

- bij oncontroleerbare symptomen: hematurie, pijn
- Verschillende schema's mogelijk, fractionatie ifv ziekteload, algemene toestand, levensverwachting... (6x5,75 Gy a rato van 1x/w, 11-13x3 Gy, 5x4 Gy, 1x8Gy...)

3.2. Gemetastaseerde ziekte

3.2.1. Systemische therapie

3.2.1.1. Eerste lijn

a. Chemotherapie gevolgd door immuuntherapie 'maintenance'

Voorkeur bij fitte patiënten: cisplatinum (dag 1) – gemcitabine (dag 1 en dag 8) in een driewekelijks schema (tot max 6 kuren).

Bij 'niet-**cis**platinum-fitte' patiënten: voorkeur voor carboplatinum (dag 1) – gemcitabine (dag 1 en dag 8) in een driewekelijks schema (tot max 6 kuren).

In geval van respons/stabiele ziekte na chemotherapie, wordt immuuntherapie als onderhoudstherapie opgestart met avelumab in een tweewekelijks schema.

b. Immunotherapie

Bij 'niet-platinum-fitte' patiënten bij wie de tumor bovendien PD-L1-expressie vertoont, kan immunotherapie gestart worden onder vorm van pembrolizumab of atezolizumab.

3.2.1.2. Tweede en volgende lijnen

Chemotherapie (lijst niet exhaustief): paclitaxel wekelijks, docetaxel-gemcitabine, adriamyne +- methotrexaat, vinblastine, gemcitabine monotherapie.

Indien geen immunotherapie in eerstelijns werd gegeven, kan dit in tweedelijns opgestart worden onder vorm van pembrolizumab.

3.2.2. Radiotherapie

In geval van symptomatische letsels (vb voor antalgische doeleinden, compressie op bloedvaten, hemostase...)

4. Follow-up

Doel:

- Zo vroeg mogelijke opsporing van recidief na cystectomie of radiotherapie om bijkomende behandeling in te stellen (chemotherapie, immunotherapie, salvage cystectomie, urethrectomie, nefro-ureterectomie en/of chemotherapie, radiotherapie)
- Herkenning en behandeling van nevenwerkingen en complicaties (hydronefrose, elektrolytenstoornissen, radiocystitis en radiorectitis).

De eerste evaluatie gebeurt 3 maanden postoperatief en behelst

- Klinisch onderzoek
- Bloedname
- Urine onderzoek
- Echografie van de nieren, lever en retroperitoneum.
- RX thorax
- Bij uitgebreide ziekte CT thorax-abdomen (of PET-CT) 3-maandelijks
- Cystoscopie en urinecytologie igv blaassparende behandeling

De onderzoeken worden om de 3-4 maanden herhaald de eerste 2 jaar, dan 2 maal per jaar. Er wordt afgewisseld tussen CT thorax-abdomen met afloophase (PET-CT) en echo abdomen + RX thorax. Bij hoge kans op recidief kan voor 3-maandelijkse CT of PET/CT gekozen worden.

Regelmatig nazicht van de urethra. Frequentie ifv het risico (vaker zo multifocaal/carcinoma in situ/aantasting urethra prostatica)