Beleid SPIERINVASIEF en METASTATISCH 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 (tumorbodem) gereseceerd worden. Biopsies van de prostatische 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 9de editie, 2025

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 *in situ*: "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

Goedgekeurd op MCO 23 juni 2026

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.

<u>Techniek</u>

- Prehabilitatie traject waar mogelijk: rookstop, dieet advies, aerobe en anaerobe training, krachttraining, stomanurse en oncocoach,...
- 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 wordt indien oncologisch veilig (pelvisch) orgaan-sparend gewerkt, met sparen van de voorwand van de vagina, de baarmoeder en/of de ovaria.

- De ingreep verloopt in ons centrum quasi steeds 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% kans), zonder al te uitgebreide ziekte (vb. N+), zonder al te veel co-morbiditeiten is een orthotope Neoblaas een goed alternatief. Dit wordt besproken met patiënt en de oncologisch consulent. Voor selecte patiënten wordt ook een sondeerbare Mainz pouch aangeboden als alternatief voor een klassiek incontinent Brickerstoma.

<u>Resultaten</u>

- mortaliteit 1-3%, sterk afhankelijk van de preoperatieve status
- genezingskans 40-60%, erg afhankelijk van het stadium

3.1.2. Peri-operatieve systeemtherapie

Het voorkeurschema bestaat uit 4 kuren chemotherapie + immuuntherapie pre-operatief, gevolgd door 8 kuren immuuntherapie postoperatief.

- Neo-adjuvant cisplatinum-gemcitabine + durvalumab

= Driewekelijks schema met toediening van cisplatinum en durvalumab op dag 1 en gemcitabine op dag 1 en dag 8.

- Adjuvante immuuntherapie (durvalumab)

Post-operatief wordt Imfinzi nog 8 toegediend, 1x per 4 weken.

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

3.1.3. Adjuvante systeemtherapie

- Adjuvante chemotherapie: in functie van APO bevindingen te overwegen indien neo-adjuvant geen chemo gehad en cisplatinum-elegible
- Adjuvante immuuntherapie: nivolumab q2w gedurende 1 jaar is te overwegen op voorwaarde dat:
    - **tumorcel-PD-L1**-expressie > of = 1%
    - hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie
        - ypT2-4a of pN+ na neo-adjuvante chemo
        - pT3-4a of pN+ die geen neo-adjuvante chemo kregen (en geen chemo aankunnen)

3.1.4. 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

- 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+

- mito-5FU of cisplatinum als radiosensitizer, gemcitabine als alternatief ifv nierfunctie

Postoperatieve radiotherapie

- te overwegen bij patiënten met R1-resectie en/of uitgebreide klieraantasting, 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) igv residuele macroscopische ziekte

- indien mogelijk mito-5FU of cisplatinum als radiosensitizer, gemcitabine 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 + immuuntherapie

Momenteel de voorkeur: driewekelijkse kuren enfortumab-vedotin (op dag 1 en dag 8) + pembrolizumab (op dag 1).

b. Immuuntherapie

Bij niet-chemo-fitte patiënten bij wie de tumor bovendien PD-L1-expressie vertoont, kan immuuntherapie gestart worden onder vorm van pembrolizumab monotherapie.

3.2.1.2. Tweede en volgende lijnen

- Enfortumab vedotin (Padcev®): indien niet in eerste lijn gekregen en indien progressie na platinum en immuuntherapie.
- Verdere lijnen (lijst niet exhaustief): paclitaxel wekelijks, docetaxel-gemcitabine, adriamyine +- methotrexaat, vinblastine, gemcitabine monotherapie.
- Indien geen immuuntherapie in eerstelijn werd gegeven, kan dit in tweedelijn opgestart worden onder vorm van pembrolizumab.
- Bij TCC met FGFR3 alteratie: Erdafitinib = pan-fibroblastgroeifactorreceptor (FGFR)-tyrosinekinaseremmer

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 ongeveer 6 weken postoperatief, samen met de oncologisch consulent en behelst:

- Klinisch onderzoek
- Bloedname
- Urine onderzoek
- Echografie van de nieren

In functie van de primaire indicatie, het eventuele APO en het bijhorende risico profiel wordt nadien 3 tot 6 maandelijks opgevolgd in de eerste 2 jaar, middels labo, cytologie, CT, PET/CT en/of cystoscopie.