

Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör

Nationellt vårdprogram

2025-02-25

Version: 5.0



REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1	11
Inledning.....	11
1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	11
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version	12
1.3 Standardiserat vårdförlopp	13
1.4 Lagstöd	13
1.5 Värdering av det vetenskapliga underlaget.....	14
1.6 Förkortningar.....	15
 Kapitel 2	 17
Mål med vårdprogrammet	17
 Kapitel 3	 18
Bakgrund och orsaker.....	18
3.1 Epidemiologi	18
3.1.1 Blåscancer.....	18
3.1.2 Njurbäcken- och uretär cancer	19
3.1.3 Uretracancer.....	19
3.2 Etiologi	22
3.3 Primär prevention	23
 Kapitel 4	 24
Screening	24
 Kapitel 5	 25
Ärftlighet.....	25
 Kapitel 6	 26
Urotelial cancer vid Lynchs syndrom.....	26
6.1 Bakgrund.....	26
6.2 Kontrollprogram för urotelial cancer vid Lynchs syndrom.....	27
6.3 Uppföljning och behandling av urotelial cancer hos individer med Lynchs syndrom	28

Kapitel 7	29
Symtom	29
7.1 Vanliga symtom.....	29
7.1.1 Ingång till standardiserat vårdförlopp (SVF)	30
7.2 Förekomst av makrohematuri.....	30
7.3 Diagnostisk fördröjning.....	32
Kapitel 8	34
Diagnostik	34
8.1 DT-urografi.....	35
8.2 Cystoskopi	36
8.3 Cytologi.....	36
8.4 Kompletterande diagnostik – urinmarkörer	37
8.5 Stadiindelning blåscancer	37
8.5.1 DT-urografi.....	37
8.5.2 TURB.....	38
8.5.3 MRT	38
8.5.4 FDG-PET-DT	39
8.6 Särskilda tekniker.....	40
8.6.1 Fluorescensdiagnostik, Narrow Band Imaging och IMAGE1 S.....	40
8.7 Utredning av njurbäcken- och uretär cancer.....	42
8.8 Utredning av urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata	43
Kapitel 9	46
Kategorisering av tumören	46
9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen	46
9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	46
9.2.1 Cytologi.....	46
9.2.2 Patologi.....	47
9.3 Anamnestic remissinformation.....	47
9.3.1 Cytologi.....	47
9.3.2 Patologi.....	48
9.4 Klassificering av tumören – TNM.....	48
9.4.1 Molekylära subtyper vid blåscancer.....	53
9.4.2 Panelsekvensering	53
Kapitel 10.....	55
Multidisciplinär konferens	55

Kapitel 11	57
Primär behandling	57
11.1 Blåscancer	57
11.1.1 Icke-muskelinvasiv blåscancer	57
11.1.2 Muskelinvasiv blåscancer (T2-T4b)	67
11.1.3 Behandling muskelinvasiv blåscancer	71
11.1.4 Urinavledning	72
11.1.5 Robotassisterad radikal cystektomi (RARC)	73
11.1.6 Kurativ extern strålbehandling och radiokemoterapi	74
11.1.7 Adjuvant systemisk behandling	75
11.1.8 Komplikationsregistrering efter cystektomi	76
11.2 Njurbäcken- och uretär cancer	77
11.3 Uretracancer	81
11.3.1 Uretracancer hos män	82
11.3.2 Uretracancer hos kvinnor	83
11.3.3 Övrig behandling	84
11.4 Urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata	84
Kapitel 12	86
Behandling vid metastatisk sjukdom	86
12.1 Systemisk behandling	87
12.1.1 Bedömning av tolerans för platinium	88
12.1.2 Behandling i första linjen	89
12.1.3 Behandling i andra linjen	91
12.1.4 Systemisk immunterapi för patienter med Lynchs syndrom	93
12.1.5 Prediktiva biomarkörer	94
12.1.6 Immunrelaterade biverkningar av immunterapi med checkpoint-inhibitorer	94
12.2 Möjliga systemiska behandlingar i framtiden	95
12.3 Läkemedelsbehandling av skelettmetastaser	95
12.4 Strålbehandling vid metastaserad sjukdom	96
Kapitel 13	97
Omvårdnad och rehabilitering	97
13.1 Centrala aktörer	97
13.1.1 Kontaktsjuksköterska	97
13.1.2 Stomiterapeut och uroterapeut	98
13.1.3 Dietist	98
13.1.4 Arbetsterapeut och fysioterapeut/sjukgymnast	98
13.1.5 Kurator	98
13.1.6 Sexolog	99
13.2 Min vårdplan	99
13.3 Aktiva överlämningar	100

13.4	Krisreaktioner	100
13.5	Patientförening	100
13.6	Fortlöpande cancerrehabilitering	100
13.6.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	101
13.6.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering	101
13.7	Omvårdnad och rehabilitering vid cystoskopiundersökning, TURB och intravesikal instillation	101
13.7.1	Elimination	102
13.7.2	Smärta	102
13.7.3	Sexualitet	102
13.7.4	Psykosocialt stöd	103
13.7.5	Instillationsbehandling utförd av sjuksköterska	104
13.8	Omvårdnad vid cystektomi	104
13.8.1	Prehabilitering inför cystektomi	104
13.8.2	Inför beslut om urinavledning	106
13.8.3	Under vårdtiden	106
13.9	Omvårdnad och rehabilitering efter cystektomi	107
13.9.1	Aktivitet och träning	107
13.9.2	Sexualitet efter cystektomi	107
13.9.3	Mag-tarmbesvär	107
13.9.4	Besvär relaterade till urinavledning	108
13.9.5	Kroppsliga förändringar relaterade till urinavledning	109
13.9.6	Lymfläckage och lymfödem	109
13.10	Omvårdnad och rehabilitering efter kemoterapi	110
13.10.1	Neuropatibiverkningar efter neoadjuvant kemoterapi	110
13.11	Omvårdnad och rehabilitering efter strålbehandling	111
Kapitel 14.....		112
Palliativ vård och insatser.....		112
14.1	Planering av det palliativa skedet	112
14.2	Palliativ behandling av behandlingsrefraktär hematuri	112
Kapitel 15.....		114
Uppföljning.....		114
15.1	Mål med uppföljningen	114
15.2	Behovsbedömning för rehabilitering	115
15.3	Självrapportering av symptom	115
15.4	Uppföljningsintervall – blåscancer	116
15.4.1	Patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer	116
15.4.2	Efter cystektomi	117
15.4.3	Efter kurativt syftande strålbehandling	119

15.5	Uppföljningsintervall – njurbäcken- och uretär cancer	120
15.5.1	Efter nefrouretärektomi för tumör med låg risk för recidiv och metastasering (unifokal och < 2 cm och Ta och G1(G2)/LG)	120
15.5.2	Efter nefrouretärektomi för övriga tumörer.....	121
15.5.3	Efter organbevarande endoskopisk behandling med eller utan adjuvant instillationsbehandling av urotelial tumör i övre urinvägarna.....	122
15.5.4	Patienter med carcinoma in situ i övre urinvägarna efter BCG-behandling	122
15.5.5	Patienter med uretär cancer behandlade med uretärresektion	123
15.5.6	Patienter med cancer i uretra	123
15.6	Ansvar.....	123
15.6.1	Cystoskopi utförd av sjuksköterska	123
15.7	Avslut av uppföljning	124
15.8	Bakgrund och evidensläge	124
15.8.1	Förslag till uppföljningsprotokoll.....	124
15.8.2	Tumöråterfall i kvarvarande urotel efter radikal cystektomi.....	125
15.8.3	Komplikationer relaterade till urinavledning	125
Kapitel 16		126
Underlag för nivåstrukturering		126
Kapitel 17		129
Uppföljning av cancervården		129
17.1	Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer	129
17.1.1	Primär anmälan	129
17.1.2	Uppföljning.....	129
17.1.3	Cystektomikomplikationsregistrering	129
17.1.4	Registrering av onkologisk behandling	129
17.1.5	Registrering av tumörer i njurbäcken, uretär och uretra.....	130
17.2	Cancerregistret.....	130
Kapitel 18		131
Kvalitetsindikatorer och målnivåer		131
Kapitel 19		133
Relevanta länkar		133
Kapitel 20		134
Vårdprogramgruppen		134
20.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	134
20.2	Vårdprogramgruppens medlemmar	134
20.3	Adjungerade författare.....	135
20.4	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen.....	136

20.5 Jäv och andra bindningar	137
20.6 Vårdprogrammets förankring.....	137
Kapitel 21.....	139
Referenser.....	139
Bilaga 1.....	185
Checklista inför cystektomi	185
Referenser	186
Bilaga 2.....	188
Sexuell rehabilitering efter cystektomi	188
Sexualitet för män som genomgår cystektomi.....	188
Efter cystektomi	189
Uppföljning efter insatt ED-behandling	189
Praktiska tips	190
Sexualitet för kvinnor som genomgår cystektomi	190
Inför cystektomi.....	190
Efter cystektomi	191
Uppföljning av sexuell rehabilitering	191
Praktiska tips	191
Referenser	192
Bilaga 3.....	193
Transuretral resektion av blåstumör (TURB)	193
Checklista vid TURB	198
Referenser	199
Bilaga 4.....	203
Endoskopisk behandling av tumöråterfall i lokalbedövning på mottagningen.....	203
Referenser	205
Bilaga 5.....	206
Intravesikal behandling med BCG	206
Användningsområden	206
Kontraindikationer	206
Preterapeutisk genomgång	206

Preparat.....	207
Instillationstid	207
Administrering.....	207
Behandlingsintervall.....	207
Underhållsbehandling	207
Kinolonprofylax i samband med BCG-instillationerna.....	208
Biverkningar.....	208
Biverkningsformulär	208
Referenser	210
Bilaga 6.....	212
Intravesikal behandling med mitomycin	212
Användningsområde.....	212
Kontraindikationer.....	212
Preterapeutisk genomgång.....	213
Preparat.....	213
Instillationstid	213
Administrering.....	213
Behandlingsintervall.....	214
Biverkningar.....	214
Biverkningsformulär	214
Referenser	215
Bilaga 7.....	216
Adjuvant instillation av epirubicin eller mitomycin i endos efter transuretral resektion	216
Referenser	217
Bilaga 8.....	218
Radikal cystektomi	218
Referenser	219
Bilaga 9.....	220
Patienter ej lämpliga för cisplatin	220

Bilaga 10.....	222
Intrauretral cytostatikabehandling	222
Referenser	222
 Bilaga 11	 223
En rök- och alkoholfri operation	223
Rökfri operation	223
Alkoholfri operation	224
Referenser	225
 Bilaga 12.....	 227
Anvisningar för histologi och cytologi.....	227
 Bilaga 13.....	 256
Prognostisk modell för beräkning av progressionsrisk för icke-muskelinvasiva tumörer (EAU 2021)	256
 Bilaga 14.....	 258
Antibiotikaproylax	258
Urinodling	259
Vanliga riskfaktorer	259
Antibiotikaval	259
Referenser	260
 Bilaga 15.....	 261
Sekventiell instillation med gemcitabin och docetaxel	261
Användningsområden	261
Kontraindikationer	261
Preterapeutisk genomgång	262
Preparat.....	262
Administrering.....	262
Behandlingsintervall.....	263
Underhållsbehandling	263
Biverkningar.....	263
Referenser	264

Bilaga 16.....	265
Intravesikal termokemoterapi och EMDA (electromotive drug administration).....	265
 Bilaga 17.....	 268
Instillationsbehandling i övre urinvägarna	268
Indikationer	268
Diagnoskriterier Tis övre urinvägarna.....	268
Kontraindikationer.....	269
Instillationstekniker	269
Uppföljningsschema	272
Referenser	272
 Bilaga 18.....	 274
DT-urografi vid hematuriutredning	274
Protokoll	274
Röntgenutlåtande blåstumör	274
Röntgenutlåtande njurbäcken- eller uretärtumör	275
 Bilaga 19.....	 276
Radiologi vid uppföljning av urotelial cancer	276
 Bilaga 20.....	 277
Handläggning av radiologiskt påvisad urachusrest utan overt malignt utseende med eller utan symptom.....	277
 Bilaga 21.....	 279
Strålbehandlingsprotokoll vid blåscancer	279
Patientförberedelser innan behandling.....	279
Bildtagning inför behandlingsplanering	279
Behandlingsordination	279
Andra terapier	281
Kvalitetskontroll	283

KAPITEL 1

Inledning

1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Detta vårdprogram innehåller rekommendationer för utredning och behandling av urotelial cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2025-02-25. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Syd.

Tabell 1. Tidigare versioner

Datum	Beskrivning av förändring
2013-05-23	Version 1.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2015-08-25	Version 1.1. Revidering fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan.
2018-07-06	Version 2.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2019-04-10	Version 3.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2019-05-02	Version 3.1. Referenslista inlagd i kap 10
2021-12-07	Version 4.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2021-12-20	Version 4.1 publicerad
2023-09-04	Version 4.2 publicerad

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

Baserat på erfarenhet kan välgrundade riktlinjer för behandling ges för stora patientgrupper, men i vissa fall råder fortfarande oklarheter om vad som är optimal behandling. Dessa oklarheter kan bl.a. tillskrivas svårigheter att hos enskilda patienter invändningsfritt kategorisera en tumör enligt TNM-klassifikationen. De riktlinjer som ges i detta vårdprogram ska därför enbart ses som rekommendationer för en individuell patientanpassad terapi som utformas i samråd med patienten.

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Vårdprogramuppdateringen innefattar rekommendationer för optimerad diagnostik med användning av kastad urincytologi och checklista i samband med TURB ([bilaga 3](#)), tillsammans med att utsvarande av DT-urografi bör innefatta radiologiskt ställningstagande till om kliniskt T3 eller T4-sjukdom föreligger. Patienter med höggradigt (G3) lokalrecidiv efter BCG-instillationer bör värderas på MDK, i tillägg till de tidigare kriterierna för MDK-diskussion.

Det har också tillkommit behandlingsinstruktion för sekventiell instillation med gemcitabin/docetaxel i ny [bilaga 15](#).

För behandling av metastatisk sjukdom av patienter som är cisplatin-fit rekommenderas i första linjen kombinationsbehandling med cytostatika-immunterapi.

Vid urotelial cancer i övre urinvägarna är risken för lokalrecidiv efter nefrosparande kirurgi med endourologi i uretären sannolikt högre än efter segmentell uretärresektion med neocystostomi, vilket behöver diskuteras med patienten inför behandlingsbeslut när organbevarande behandling är aktuellt. Det föreligger visst vetenskapligt underlag för att mer än sex nefrouretärektomier för urotelial cancer per år och enhet förbättrar utfallet efter kirurgi och att utredning och att handläggning vid högvolymentheter minskar behovet av diagnostisk uretärskopi.

För stadieindelning av lokalt avancerad uretracancer (cT2-cT4) ingår MRT, och cisplatin-baserad neoadjuvant kemoterapi kan övervägas. Denna patientgrupp bör diskuteras vid regional urotelial MDK och alternativt att män uretracancer diskuteras vid nationell peniscancer MDK.

Vid uppföljning av patienter som genomgått cystektomi har uppföljning med diuresrenografi sex veckor postoperativt och PSA-kontroller för individer med samtidig incidentellt upptäckt prostatacancer i cystoprostatektomipreparatet tagits bort. Förtydligande av rekommendationer rörande postoperativ sexuell rehabilitering efter cystektomi har också tillkommit i [bilaga 2](#).

Två nya kvalitetsindikatorer har adderats: dels användning av ”checklista för sexuell hälsa vid cancersjukdom” efter cystektomi och kurativt syftande strålbehandling, dels andel patienter som har en digital Min vårdplan.

1.3 Standardiserat vårdförlopp

För cancer i urinblåsan och övre urinvägarna finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2015.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i [Kunskapsbanken](#).

1.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** ([2017:30](#)). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som närstående och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) är vårdgivaren skyldig att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Patientlagen ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 §). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny

medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

1.5 Värdering av det vetenskapliga underlaget

Tillförlitligheten i sammanvägda resultat uttrycks som evidensstyrka. Evidensgraderingssystemet GRADE används i allt större utsträckning för detta ändamål och delar in evidensstyrkan i fyra nivåer: hög, måttlig, låg och mycket låg. GRADE är utarbetat av en internationell expertgrupp [1], och används bl.a. av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). GRADE bygger på tidigare evidensgraderingssystem, men betonar i högre utsträckning patientnytta, men även risker.

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (⊕⊕⊕⊕).
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕).
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (⊕⊕).
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet (⊕).

Ju starkare evidens, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom en överblickbar framtid. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer såsom studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t.ex. dos–responssamband.

De referenser inklusive systematiska översikter som ligger till grund för vårdprogrammet har tagits fram gemensamt i vårdprogramgruppen.

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

1.6 Förkortningar

Förkortning	Förklaring
Tis	Carcinoma in situ
ED	Erekttil dysfunktion
ECOG performance status	Eastern cooperative oncology group performance status
EMDA	Electromotive drug administration
ERAS	Early recovery after surgery
FISH	Fluorescens in situ hybridisering
FSFI	Female sexual functional index
GC	Gemcitabin, cisplatin
GMS	Genomic Medicine Sweden
GSTM1	Glutathione s-transferase M1
HD-MVAC	Methotrexate, vinblastine, doxorubicin och cisplatin
HIPEC	Hyperterm intraperitoneal kemoterapi
IIEF	International index of erectile function
KVAST	Kvalitets- och standardiseringskommittén (Svensk Förening för Patologi)
MAbs	Monoklonala antikroppar
MDK	Multidisciplinär konferens
MMR	Mismatch reparation
MSI	Mikrosatellitinstabilitet
NAT2	N-acetyltransferase 2
NBI	Narrow band imaging
NOGA	Onkogenetiska kvalitetsregistret
PDD	Fotodynamisk diagnostik
PDE-5-hämmare	Fosfodiesteras 5-hämmare
PLISSIT	P, "permission", LI, "limited information", SS, "specific suggestions" och IT, "intensive therapy"
PUNLMP	Papillär urotelial neoplasm av låg malignitetspotential
RARC	Robotassisterad radikal cystektomi
RIK	Ren intermittent kateterisering

Förkortning	Förklaring
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SUV	Standardized Uptake Value
SVF	Standardiserat vårdförlopp
TMB	Tumörmutationsbörda
TURB	Transuretral resektion av blåstumör
VI-RADS	Vesical imaging-reporting and data system

KAPITEL 2

Mål med vårdprogrammet

Vårdprogramgruppens mål med detta vårdprogram är att det ska kunna fungera som riktlinjer för ett bättre omhändertagande av patienter med urotelial cancer ur alla aspekter. Därför innehåller vårdprogrammet även kvalitetsindikatorer och måltal för att skapa förutsättningar för mät- och faktabaserat förbättringsarbete (se Kapitel 17 [Uppföljning av cancervården](#)). Det blir möjligt genom samarbetet mellan Regionalt cancercentrum Syd, Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer och den aktuella vårdprogramgruppen. Nationella urinblåscancerregistret utgör basen för registrering och kontinuerlig utvärdering och uppföljning med målet att identifiera möjliga förbättringar i vården för den aktuella patientgruppen. Arbetet sammanfaller också med att vården i dag ofta betraktas ur ett processperspektiv.

KAPITEL 3

Bakgrund och orsaker

3.1 Epidemiologi

3.1.1 Blåscancer

Urotelial cancer kan manifestera sig i hela urinvägarna från njurbäcken till uretra, men urinblåsecancer är den helt dominerande uroteliala tumören. Incidensen av urinblåsecancer varierar mellan olika länder och världsdelar. I Sverige har vi en incidens på cirka 3 200 fall per år och varje år dör 700 individer till följd av urinblåsecancersjukdomen (2022) [2]. Samtidigt är prevalensen, dvs. antalet individer som lever med diagnosen urotelial cancer (urinblåsecancer och övrig urotelial cancer) i Sverige, 30 380 per den 31 december 2022 [3]. Under senare år har incidensen urinblåsecancer varit i ökande (figur 1). Könsfördelningen mellan män och kvinnor är ungefär 3:1. Medianåldern vid insjuknande i Sverige är 76 år, även om blåscancer också förekommer i yngre åldrar [4]. Dödligheten har varit oförändrad trots tecken på att överlevnaden förbättrats, se figur 2.

Urinblåsecancer är till övervägande delen av urotelialt ursprung. Skivepitelcancer, adenokarcinom och andra vävnadsursprung förekommer också, men utgör endast ett par procent av alla tumörer i blåsan. Vid diagnos är 80 procent icke-muskelinvasiva cancrar (stadium Ta, T1 eller Tis – carcinoma in situ) och 20 procent muskelinvasiva tumörer (stadium T2–T4).

Incidensen för njurbäckencancer och uretär cancer är i Sverige cirka 180 fall per år av vardera diagnosen, och den åldersstandardiserade incidensen har ökat för bägge könen under det senaste decenniet [2].

Av de patienter som debuterar med cancer i övre urinvägarna kommer cirka 30 procent att senare drabbas av urotelial tumör även i blåsan [5], medan endast ett par procent av de patienter som debuterar med urinblåscancer har en synkron tumör i övre urinvägarna, eller kommer senare att utveckla en tumör där. Patienter med tumör i trigonum och med multipla tumörmanifestationer har en högre frekvens av cancer även i övre urinvägarna [6].

3.1.2 Njurbäcken- och uretär-cancer

Cancer i uretär eller njurbäcken är sällsynt och utgjorde 2022 elva procent av all nydiagnostiserad urotelial cancer i Sverige, men incidensen per 100 000 invånare har ökat under det senaste decenniet [2]. Ungefär hälften av uroteliala tumörer i övre urinvägarna är invasiva (pT2) vid diagnos jämfört med en femtedel av urotelial cancer i urinblåsan [7, 8]. Det är inte ovanligt med multifokala tumörer ipsilateralt (27–36 procent). Synkrona kontralaterala tumörer är dock sällsynta (2 procent) [2]. Metakron urinblåscancer är vanlig (cirka 30 procent av fallen) [5, 10], medan metakron tumör i övre urinvägarna är ovanlig (3 procent), speciellt i frånvaro av blåscancer [11]. Det är också betydligt mindre vanligt att man finner en synkron eller metakron urotelial cancer i övre urinvägarna vid blåscancer (0,8–4 procent) [12, 13].

Ett specialfall av njurbäcken- och uretär-cancer utgör patienter med Lynchs syndrom. Syndromet orsakas av mutationer i gener som styr mismatch-reparation (MMR). Associerade tumörer uppvisar defekt MMR, vilket kan påvisas med hög (90 procent) sensitivitet med immunhistokemisk analys av MMR-proteiner [14]. Uroteliala tumörer som är associerade med Lynchs syndrom uppkommer typiskt i uretären, men förekommer även i njurbäcken, uretra och urinblåsa. Livstidsrisken för mutationsbärare beräknas till 10 procent (5–20 procent) med en stark koppling till mutationer i genen MSH2, som beräknas orsaka 80 procent av Lynchs syndrom associerad urotelial cancer [15]. Familjeanamnes ska därför upptas vid urotelial cancer, med särskild uppmärksamhet på kolorektalcancer och endometriecancer hos förstagsläktingar. Eftersom ärftlig cancer generellt uppkommer tidigare än sporadiska tumörer, bör ärftlighet också särskilt beaktas hos individer som utvecklar urotelial cancer, framför allt i övre urinvägarna, innan 60 års ålder [16]. Vid misstanke om ärftlighet ska patienten remitteras till regional onkogenetisk mottagning. Se även Kapitel 6 [Urotelial cancer vid Lynchs syndrom](#)**Fel! Hittar inte referenskölla..**

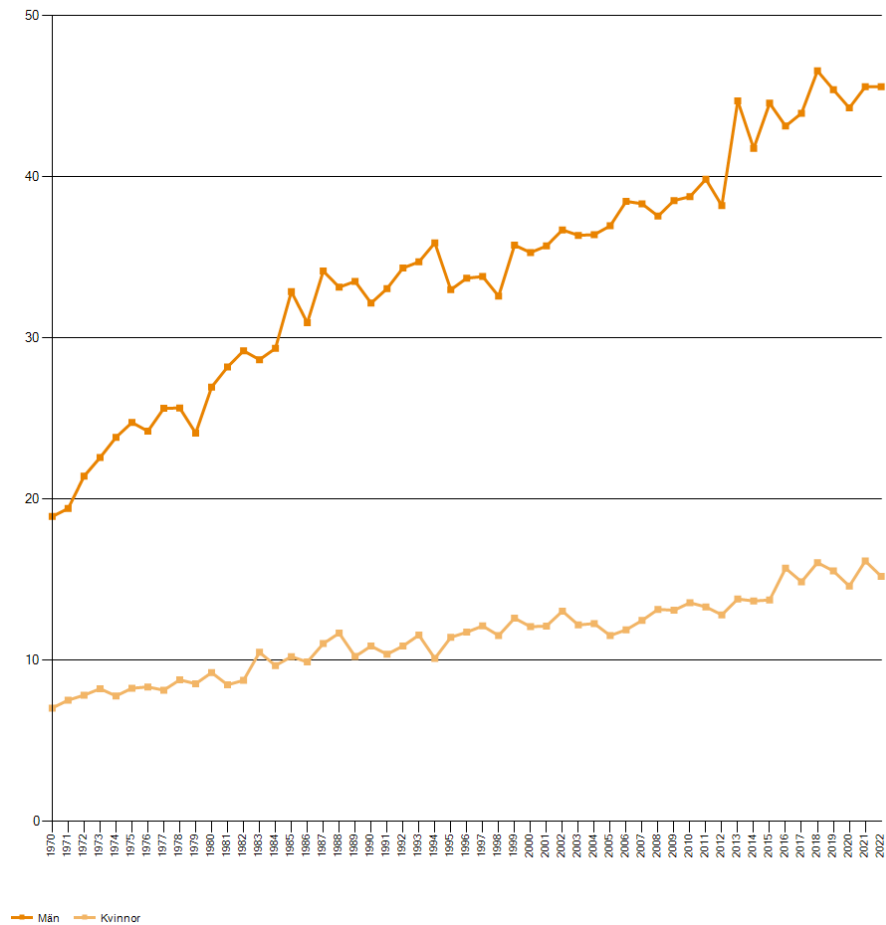
3.1.3 Uretracancer

Uretracancer är en mycket ovanlig cancer. Den utgörs huvudsakligen av urotelial cancer, skivepitelcancer (oftast i distala uretra) eller adenokarcinom. Den är tre gånger vanligare hos män än hos kvinnor och upptäcks ofta sent. Cancern sprider sig företrädesvis lokalt och kan ge upphov till fistlar.

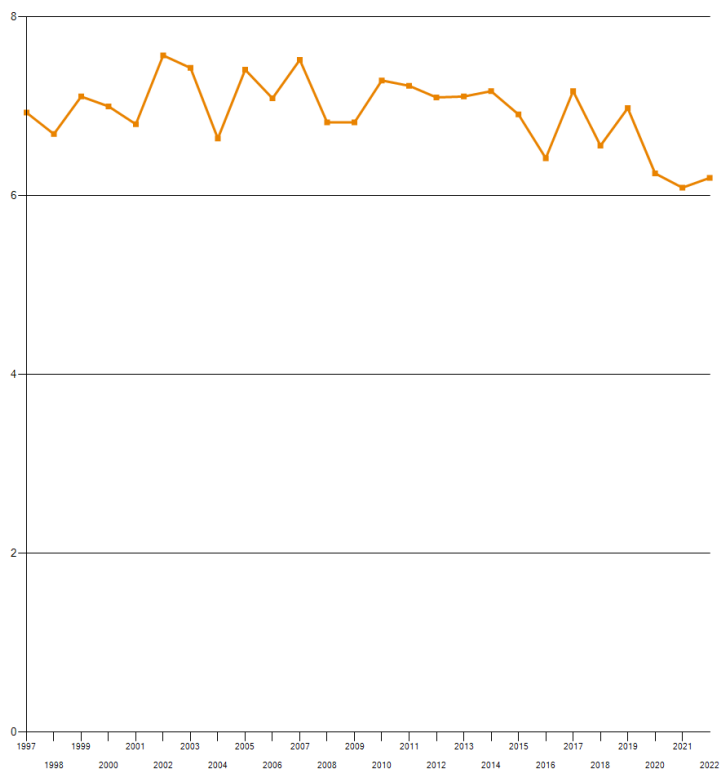
Benigna tumörer såsom kondylom malignifierar sällan, men det finns en koppling mellan uretracancer och HPV-infektion.

Samtliga fall med uretracancer registreras i Nationella registret för urinblåsecancer, medan distal uretracancer med skivepitelhistologi hos män registreras i Nationella peniscancerregistret.

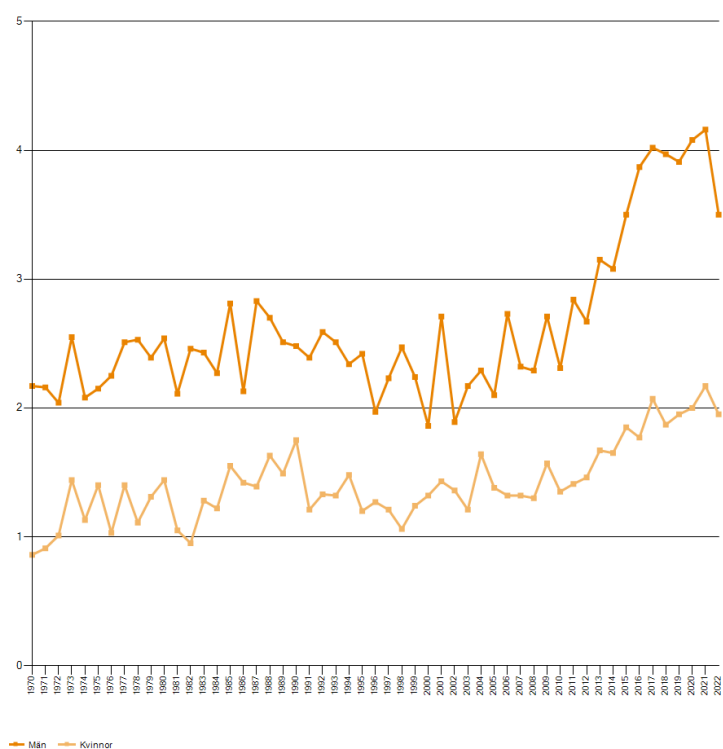
Figur 1. Incidens urinblåsecancer i Sverige (åldersstandardiserad incidens per 100 000 invånare)



Figur 2. Antal döda per 100 000, C67 Malign tumör i urinblåsan, riket, ålder 0–85+, båda könen



Figur 3. Incidens urotelial cancer i övre urinvägarna i Sverige (åldersstandardiserad incidens per 100 000 invånare)



3.2 Etiologi

Risken för urinblåsecancer ökar vid rökning och korrelerar med antalet år som rökare och mängden konsumerade cigaretter/tobak [17], där även passiv rökning ger en ökad risk. Efter rökstopp kvarstår en ökad risk som dock avtar över tid [18]. Man beräknar att 50–65 procent av blåscancer bland män är orsakad av rökning. Hos kvinnor med blåscancer har rökning blivit en vanligare orsak och den orsakar i dag cirka 50 procent av fallen [19].

Inom vissa yrkesgrupper finns en ökad risk för urotelial cancer [20]. Exponering för aromatiska aminer (t.ex. beta-naftylamin, 4-aminobifenyl och benzidin) medför en ökad risk. Dessa substanser finns bl.a. i vissa färgämnen och kan förekomma inom kemisk industri samt vid bearbetning av gummi, textil och läder. Likaså kan exponering för förbränningsgaser medföra en ökad risk.

Tvillingstudier talar för en familjär ansamling av blåscancer, men de bakomliggande genetiska mekanismerna är inte klarlagda [20], till skillnad från vid Lynchs syndrom (se Kapitel 6 [Urotelial cancer vid Lynchs syndrom](#)), och förstegradssläktingar har en dubblerad blåscancerrisk jämfört med normalpopulationen. Genetiska skillnader i enzymatisk aktivitet (t.ex. NAT2 och GSTM1) kan påverka produktion och nedbrytning av karcinogena substanser, vilket också kan öka respektive minska risken för att utveckla cancer. Exempelvis har s.k. snabba acetylerare en minskad risk att utveckla blåscancer medan långsamma acetylerare har en ökad risk [21]. Övriga bakomliggande genetiska mekanismer har i genomvida associationsstudier (GWAS) identifierats också huvudsakligen involverande gener relaterade till kemisk carcinogenes [22].

Patienter som tidigare har fått strålbehandling mot bäckenområdet [23] och patienter som har behandlats med vissa cytostatika [24, 25] har en ökad risk för att få blåscancer. Cyklofosamid (Sendoxan) har en karcinogen metabolit (akrolein), som vid långvarig exponering kan orsaka blåscancer. Denna risk kan minskas genom en hög urinproduktion och medicinering med mercaptometansulfat (Mesna), en substans som detoxifierar karcinogenet. Långvarigt bruk av fenacetin, ett tidigare vanligt analgetikum, har kopplats till en ökad risk för njurbäckencancer.

Vad gäller dietära faktorer är situationen kontroversiell. Det har hävdats att intag av frukt och grönsaker skulle minska risken medan s.k. transfetter skulle öka den. Detta kan i dag inte anses vara evidensbaserat.

Ytterligare riskfaktorer för urinvägscancer anses kroniska retningstillstånd utgöra, exempelvis sekundärt till kronisk kateteravlastning, konkrement och återkommande infektioner. Detta är dock inte dokumenterat i prospektiva studier.

Schistosomiasis (bilharzia) är en parasitsjukdom som kan manifesteras i urinblåsan och som leder till ökad risk för i första hand skivepitelcancer men även urotelial cancer [26].

För urotelial cancer i övre urinvägarna utgör förutom rökning också exponering för aristolochiasyra ett känt etiologiskt agens, där mekanismerna bakom aristolochiasyrans DNA-skadande effekter och urotelial cancer i övre urinvägarna är kartlagda [27]. Exponering för aristolochiasyra sker huvudsakligen genom kontaminering av pipranka i odlade jordbruksprodukter eller genom intag av naturläkemedel.

3.3 Primär prevention

Rekommendation

Samtliga rökande individer, med eller utan blåscancer, kan rekommenderas att sluta röka (⊕⊕⊕⊕).

Tobaksrökning är den vanligaste riskfaktorn för utveckling av urinblåsecancer [28], och därför är det möjligt med primärprevention av denna tumörform genom tobakspreventiva insatser. Antalet rökare ökar globalt pga. populationsökningen, medan andelen rökare minskar [29]. Vid rökstopp minskar risken för urinblåsecancer med mer än 30 procent hos både män och kvinnor redan efter ett till fyra år [17, 30]. Sekundärprevention med insatser för rökstopp hos patienter som diagnosticeras med urinblåsecancer talar i observationella data för minskad risk för återfall vid rökstopp hos patienter med icke-muskelinvasiv urinblåsecancer och minskad risk för allvarliga komplikationer efter radikal cystektomi [30-32]. Rökstopp är dessutom i sig förenat med betydande positiva hälsoeffekter, vilket gör att strukturerad hjälp för att sluta röka bör ges till alla rökande patienter med urinblåsecancer (och övrig urotelial cancer) (se bilaga 11). Bland övriga riskfaktorer för blåscancer är några endemiska eller ej möjliga att undvika [33].

KAPITEL 4

Screening

Rekommendation

Screening för urinblåsecancer rekommenderas inte eftersom det saknas effektiva metoder ($\oplus\oplus\oplus$).

Det finns inget stöd i litteraturen för allmän screening för urinblåsecancer med de metoder som är tillgängliga i dag. Urinundersökning för att påvisa mikroskopisk hematuri är inte heller befogat i frånvaro av symtom från övre eller nedre urinvägarna, eftersom risken för blåscancer vid mikrohematuri inte är större än i normalbefolkningen [[34](#)].

KAPITEL 5

Ärftlighet

Tvillingstudier talar för en familjär ansamling av blåscancer, men de bakomliggande genetiska mekanismerna är inte klarlagda [35], till skillnad från vid Lynchs syndrom (se Kapitel 6 [Urotelial cancer vid Lynchs syndrom](#)), och förstagrads släktingar har en dubblerad blåscancerrisk jämfört med normalpopulationen. Genetiska skillnader i enzymatisk aktivitet (t.ex. NAT2 och GSTM1) kan påverka produktion och nedbrytning av karcinogena substanser, vilket också kan öka respektive minska risken för att utveckla cancer. Exempelvis har s.k. snabba acetylerare en minskad risk att utveckla cancer medan s.k. långsamma acetylerare har en ökad risk [21]. Övriga bakomliggande genetiska mekanismer har i genomvida associationsstudier (GWAS) identifierats också huvudsakligen i anslutning till gener relaterade till kemisk carcinogenes [22]. Det finns således inget vetenskapligt stöd för att kontrollera patienter med ärftlighet avseende urotelial cancer, fränsett individer med Lynchs syndrom, se Kapitel 6 [Urotelial cancer vid Lynchs syndrom](#). Däremot påvisar nyare studier, framför allt hos yngre individer (< 45 år) med blåscancer, förekomst av germinalcells mutationer i cancerpredisponerande gener hos en andel av dessa, framför allt DNA-skadereparationsgener även i frånvaro av förstagrads släktingar med blåscancer [36].

KAPITEL 6

Urotelial cancer vid Lynchs syndrom

Rekommendationer

Familjeanamnes ska upptas vid urotelial cancer, med särskild uppmärksamhet på kolorektalcancer och endometriecancer hos förstagrads släktingar (⊕⊕).

Individer med Lynchs syndrom ska informeras om en ökad risk för urotelial cancer, med uppmärksamhet på symtom och makroskopisk hematuri samt betydelsen av rökfrihet (⊕⊕).

Eftersom risken för Lynchs syndrom är särskilt hög vid all urotelial cancer i de övre urinvägarna rekommenderas reflextestning för mismatch-reparationsstatus med immunhistokemisk färgning för MSH2, MSH6, MLH1 och PMS2 vid urotelial cancer i de övre urinvägarna (⊕⊕).

Påvisad defekt mismatch-reparationsstatus bör följas upp med remiss till genetisk mottagning och blodprovshanlys avseende Lynchs syndrom (⊕⊕).

Kontrollprogram för urotelial cancer kan ombesörjas för alla individer med sjukdomsorsakande variant i MSH2/EPCAM, och för individer med sjukdomsorsakande varianter i MLH1, MSH6 och PMS2 men endast om urotelial cancer finns hos en förstagrads släkting (⊕⊕). Detta kan bestå av årlig urinalanalys med urincytologi samt analys med FISH-test på urin (UroVysion) från 50 års ålder (⊕).

6.1 Bakgrund

Lynchs syndrom är det vanligaste ärftliga cancersyndromet och orsakas av ärftliga mutationer i gener som styr mismatch-reparation (MMR). De högsta cancerriskerna avser kolorektalcancer (30–70 procents risk) och endometriecancer (40–60 procents risk hos kvinnor), men flera andra associerade tumörformer, däribland urotelial cancer, förekommer. Med effektiva kontrollprogram och god prognos för kolorektalcancer och endometriecancer ökar överlevnaden och därmed risken att utveckla

urotelial cancer. Två av tre cancerassocierade dödsfall hos individer med Lynchs syndrom orsakas numera av en av de ovanligare tumörformerna [37]. Att identifiera individer och familjer med Lynchs syndrom ger möjligheter att med god kostnadseffektivitet hinna förhindra tumörutveckling. Att bland patienter med urotelial cancer känna igen tumörer som orsakas av Lynchs syndrom är viktigt för den kliniska handläggningen med särskilda kontrollprogram och för att utnyttja goda effekter av immunterapi vid metastaserad sjukdom. I tillägg till de tidigare beskrivna Amsterdam-kriterierna har en ny prediktionsmodell utgående från anamnesuppgifter (PREMM5) utarbetats, validerats och testats inklusive en nätbaserad riskkalkylator (premm.dfci.harvard.edu) [38, 39].

Lynchs syndrom orsakar 7–15 procent av all urotelial cancer i övre urinvägarna och <5 procent av urinblåsecancer. Medan urotelial cancer i de övre urinvägarna har en väldokumenterad koppling till Lynchs syndrom är kunskapen om en ökad risk också för urinblåsecancer nyare [14, 40–42]. Urotelial cancer uppträder i en fjärdedel av familjerna med Lynchs syndrom med tumörlokalisering i urinblåsa (40 procent), uretär (35 procent) och njurbäcken (25 procent). Till skillnad från sporadiska fall är könsfördelningen vid cancer i de övre urinvägarna lika mellan kvinnor och män, medan blåscancer är vanligare hos manliga mutationsbärare [14]. Metakrona bilaterala tumörer i övre urinvägarna uppkommer i ökad omfattning vid Lynchs syndrom [43]. Livstidsrisken för mutationsbärare beräknas till 10 procent (5–20 procent) med förutom ålder och kön en stark koppling till mutationer i genen MSH2 [44, 45], som beräknas orsaka 80 procent av all Lynchs syndrom-associerad urotelial cancer [15]. MMR-defekter i urotelial cancer påvisas med hög (90 procent) sensitivitet med immunhistokemisk analys av MMR-proteiner [46].

6.2 Kontrollprogram för urotelial cancer vid Lynchs syndrom

Riktlinjerna för kontroller för urotelialcancer hos individer med Lynchs syndrom skiljer sig delvis mellan USA och Europa. I en nypublicerad systematisk översikt och metaanalys rekommenderar vissa kontrollprogram med start i 25–35 års ålder hos alla mutationsbärare [47, 48]. I de europeiska riktlinjernas (INSIGHT) rekommenderas kontroll av mikroskopisk hematuri hos MSH2-mutationsbärare inom forskningsprojekt eller med systematisk insamling av effektdata [49], men i en mikrohematuriscreenad Lynch-kohort detekterades dock samtliga cancerfall pga. symptom mellan

screeningintervallen [50]. Mot bakgrund av de nya data som framkommit avseende risk för cancer, inte enbart i de övre urinvägarna utan även i urinblåsan, samt den starka kopplingen till sjukdomspredisponerande varianter i MSH2-genen, föreslås att följande individer med Lynchs syndrom erbjuds kontrollprogram avseende urotelial cancer:

- a) Alla individer med sjukdomsorsakande variant i MSH2/EPCAM.
- b) Individer med sjukdomsorsakande varianter i MLH1, MSH6 och PMS2, men endast om urotelial cancer finns hos en förstagrads släkting.

Urincytologi är standardundersökning vid misstanke om urotelial cancer, men metoden har suboptimal sensitivitet [51]. Sedan införandet av Paris-systemet för tolkning av urincytologier är urincytologi dessutom enbart inriktad på att detektera höggradig cancer, vilket förutom låg sensitivitet för låggradig cancer reducerar testets användbarhet för screening inom kontrollprogram för urotelial cancer vid Lynchs syndrom. Av denna anledning kan man lägga till molekyllär analys med FISH-test på urin (UroVysion) inom ramen för ett kontrollprogram. Metoden bygger på FISH-analys av urin för prober på kromosomerna 3, 7, 9 och 17 [52]. Testet har högre sensitivitet än urincytologi för detektion av urotelial cancer i övre urinvägarna [53], även om värdet av dess användning hos individer med Lynchs syndrom är oklart. Kontrollprogrammet består av årlig urinanalys med urincytologi samt analys med FISH-test på urin (UroVysion) från 50 års ålder.

6.3 Uppföljning och behandling av urotelial cancer hos individer med Lynchs syndrom

Individer med Lynchs syndrom som utvecklar urotelial cancer har ökad risk för en ny metakron urotelial cancer. Dessa individer följs med sedvanliga kontroller, men med ett förlängt, livslångt individanpassat program till den ålder då allmäntillståndet motiverar detta ur behandlingssynpunkt eller till 80 års ålder.

Individer med Lynchs syndrom som utvecklar metastaserad urotelial cancer bör baserat på en hypermuterad tumörfenotyp erbjudas behandling med immunterapi (checkpointhämmare) då särskilt god möjlighet till respons och behandlingsvinst finns i denna undergrupp av personer med urotelial cancer (se avsnitt 12.1.4) [54]. Det finns också hypotesgenererande data som talar för att adjuvant cisplatinbaserad kemoterapi oftare responderar hos dessa patienter jämfört med sporadiska uroteliala tumörer i övre urinvägarna [55].

KAPITEL 7

Symtom

Rekommendationer

Välgrundad misstanke om urotelial cancer föreligger vid makroskopisk hematuri (vid ett eller flera tillfällen) hos individer äldre än 50 år. Patienter med välgrundad misstanke ska utredas enligt standardiserat vårdförlopp (SVF).

Tidig diagnos kan minska risken att avlida till följd av blåscancersjukdom (⊕⊕⊕).

För individer yngre än 50 år med makrohematuri bör också utredning med cystoskopi och DT-urografi företas, men med lägre prioritet.

Kvinnor 40 år och yngre med förstagångs klassisk hemorragisk cystit som blir symptomfria på behandling behöver inte utredas för tumör i urinvägarna, då mer än varannan förstagångsurinvägsinfektion i denna ålderskategori har samtidig makrohematuri.

7.1 Vanliga symtom

Makroskopisk hematuri är det vanligaste symtomet vid cancer i urinvägarna. Av dem över 40 års ålder som diagnosticeras med blåscancer har 64 procent makrohematuri som initialt symtom [56]. Vid blåsengagemang är även irritativa symtom såsom trängningar, dysuri och smärta vanliga, med eller utan samtidig makrohematuri. En irritativ komponent är vanlig vid cancer in situ. Vid engagemang av övre urinvägarna förekommer också symtom på avflödes hinder, ibland med flanksmärta. Tumörer i både övre och nedre urinvägarna medför en ökad risk för urinvägsinfektion, och har delvis en likartad symptomatologi, vilket bör beaktas vid återkommande infektioner.

7.1.1 Ingång till standardiserat vårdförlopp (SVF)

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande fynd:

- makroskopisk hematuri (vid ett eller flera tillfällen) hos individer 50 år eller äldre, undantaget
 - patienter som utretts enligt detta SVF de senaste 3 åren
 - patienter där urinvägsblödningen uppkommit direkt efter traumatisk katetersättning
 - patienter som bedöms vara för sköra för att genomgå utredning eller eventuell behandling.
- misstanke om urinblåsecancer eller tumör i övre urinvägarna vid bilddiagnostik eller cystoskopi i samband med annan utredning.

Vid välgrundad misstanke ska patienten remitteras till en urologisk enhet för utredning enligt det standardiserade vårdförloppet. Se [det standardiserade vårdförloppet](#) för handläggning.

SVF för urinblåsa reviderades och fastställdes i ny version 2024-05-14.

Det råder dock stor oenighet kring hur kriterierna och den inledande processen ska utformas. Svensk urogenitalradiologisk förening och Svensk förening för medicinsk radiologi ställer sig inte bakom nuvarande version. Utformningen av SVF urinblåsa kommer att diskuteras på nytt när en ny nationell cancerstrategi finns på plats.

7.2 Förekomst av makrohematuri

Prevalensen av makroskopisk hematuri i primärvård varierar från 250–500 fall per 100 000 invånare i utländska studier [57, 58], och 5–30 procent visade sig få en cancerdiagnos inom tre år. I en populationsbaserad studie från Västsverige remitterades cirka 2 per 1000 invånare och år till urolog uppfyllande aktuella SVF-kriterier [59]. I en svensk studie förelåg blåscancer hos 13 procent av patienter som sökte med makrohematuri och var över 50 år, där ytterligare 4 procent diagnosticerades med annan cancer och 38 procent med bakomliggande benigna orsaker [65] vilket också överensstämmer med en systematisk översikt [60] och en ännu ej publicerad svensk genomgång. Sambandet mellan makroskopisk hematuri och blåscancer är därmed starkare än mellan något annat isolerat alarmsymtom och en specifik cancerdiagnos [57, 58].

Utredning av makroskopisk hematuri innefattar cystoskopi, i dag nästan alltid utförd med flexibelt endoskop samt DT-urografi. I de fall en blåstumör påvisas vid DT-urografen kan patienten direkt planeras för en transuretral resektion

i narkos. Ofta kan blåstumörer diagnosticeras med DT förutsatt att blåsan är välfylld [61]. Detta innebar i en studie av patienter med makrohematuri att 17 procent av cystoskopierna inte behövde utföras [62].

I den västsvenska undersökningen hade ytterligare 9 procent av patienterna med makrohematuri andra maligna åkommor såsom njurcancer, tumör i njurbäcken eller uretär eller prostatacancer. Rektalpalpation bör således också ingå vid utredning av makrohematuri för att identifiera individer med en bakomliggande avancerad prostatacancer som orsak till [63], medan värdet av systematisk PSA-testning i dagens population med gradvis ökat införande av organiserad prostatacancer-testning är oklar. Hos bara 21 procent av patienterna förelåg normalt utredningsfynd [64, 65].

Bland patienter med antikoagulation finns rapporterat både en något högre andel eller samma andel negativ hematuriutredning, men patientgruppen måste ändå utredas mot bakgrund av att en av fyra patienter har en bakomliggande tumorsjukdom [66, 67]. Ju högre ålder, desto vanligare är tumörfynd vid utredning av makrohematuri [59], medan barn och unga vuxna oftast har benigna fynd vid hematuriutredning. I både danska och svenska populationsbaserade studier diagnosticerades 30 procent av patienter över 80 års ålder med urinvägscancer vid makrohematuriutredning [67, 68].

Den kliniska situationen (patientens ålder, klinik som vid hemorragisk cystit och frånvaro av rökning) får därmed avgöra omfattningen av utredningen hos yngre patienter (under 50 år). Kvinnor 40 år och yngre med förstagångs klassisk hemorragisk cystit som blir symptomfria på behandling behöver inte utredas för tumör i urinvägarna, då mer än varannan förstagångsurinvägsinfektion i denna ålderskategori har samtidig makrohematuri. Det finns dock icke populationsbaserade data som visar att risken för urologisk cancer vid makrohematuri med positiv urinodling är nästan lika stor som vid negativ odling [68, 69]. Kunskapsläget är inte helt klart, men svenska populationsbaserade SVF-data visar 12 procent för patienter med bakteriuri (patienter över 40 år enligt kriterierna i 2015 års SVF) har tumör i urinkanalen [69].

Vid upprepad hematuri hos individer utan fynd vid fullständig hematuriutredning var risken för tumorsjukdom stor vid förnyad utredning i en äldre dansk studie med fem års uppföljning där 18 procent av patienterna diagnosticerades med urologisk cancer [70]. I en nypublicerad populationsbaserad svensk studie var däremot risken för cancerfynd vid förnyad hematuriutredning låg de första tre åren efter hematuriutredning [59], varför ny utredning enligt SVF inte rekommenderas inom denna tidsutdräkt.

Däremot bör remiss till urolog för ställningstagande till recystoskopi utfärdas även inom denna tidsram vid ny hematuri efter tidigare fullständig hematuriutredning för en individuellt anpassad förnyad utredning. Eftergranskning av bilddiagnostiskt material och värdering av tidigare urincytologiskt fynd kan också vara av värde, innan beslut om förnyad radiologi tas.

7.3 Diagnostisk fördröjning

När det gäller urinblåsecancer finns ofta en betydande fördröjning till diagnos jämfört med andra tumörformer [71], trots att makroskopisk hematuri är ett mycket vanligt debutsymtom [72]. I en dansk populationsbaserad studie var fördröjningen till blåscancerdiagnos längre än för någon annan tumörform [71], med i median 134 dagar från symtom till diagnos. Här utgjorde ”patient's delay” i median bara 14 dagar (IQR 0–28 dagar). Det finns också populationsbaserade data från USA som visar att kvinnor med hematuri drabbas av längre fördröjning innan urologisk utredning genomförs jämfört med män [73]. Lång diagnostisk fördröjning korresponderar också väl med svenska data för invasiv blåscancer, där den diagnostiska fördröjningen i ett populationsbaserat material i median var 144 dagar [74].

I det nationella urinblåsecancerregistret, som sedan 1997 registrerat alla nya fall med blåscancer i Sverige, finns uppgifter om diagnostisk fördröjning fr.o.m. 2005. Det framkommer ur registret att de patienter som sökte vård själva, sannolikt oftast via akutmottagningen år 2009–2010 hade en betydligt kortare fördröjning till diagnos jämfört med de patienter som remitterades till urologmottagningen. I median dröjde det 19 dagar (IQR 4–48, $n = 656$) till diagnos för de patienter som sökte direkt på urologmottagningen jämfört med i median 43 dagar (IQR 28–68, $n = 3\,447$) för de patienter som remitterades för utredning [75]. Att hänvisa patienter med makrohematuri över 50 års ålder direkt till urologisk enhet kortar ledtiden till diagnos, minskar antalet kontakter med sjukvården och är hälsoekonomiskt fördelaktigt [65]. Nypublicerade svenska data visar även att risken att diagnosticeras med lokalt avancerad eller metastaserad blåscancer ökar för de individer som inom 3 år före blåscancerdiagnosen fått utskrivet urinvägsantibiotikum, motsvarande justerade oddskvoter för män och kvinnor på 1.28 (95% CI 1.19-1.37) och 1.42 (95% CI 1.27-1.58), vilket ytterligare belyser det kliniska problemet med diagnostisk fördröjning [76]. Trots detta hänvisar 1177 fortfarande patienter med makrohematuri över 50 års ålder till primärvården [77].

Principiellt gäller att ju tidigare en cancersjukdom diagnosticeras, desto mindre är risken att tumören är spridd, och därmed är chansen för bot större. Detta gäller också för blåscancer, där man i en tidig studie kunde se att treårsöverlevnaden vid urinblåsecancer minskade från 60 procent till 25 procent om behandlingen försenades mer än 4 veckor efter hematuridebut [78]. I en stor prospektiv studie av olika typer av fördröjning sågs en försämrad femårsöverlevnad hos de patienter som hade mer än 14 dagars fördröjning från symtomdebut till kontakt med urolog [79]. Försämrad sjukdomsspecifik överlevnad har också bekräftats i en större studie där justering för tumörstadium och grad gjordes, där effekten av fördröjd diagnos på överlevnad var störst vid tidiga tumörstadier [80]. Dessa fynd ses trots svårigheter med denna typ av retrospektiva studier, där större och snabbväxande tumörer kan ge mer uttalade symtom och därför selekteras till en snabbare handläggning jämfört med mindre och beskedligare tumörer. I en nypublicerad populationsbaserad studie kunde man dock påvisa lägre andel muskelinvasiva tumörer och mindre tumörstorlek efter introduktion av SVF (20 % jämfört med 26 % före SVF-reformen) [81], där tidigare mindre tumörstorlek också har påvisats vid snabbspår för hematuriutredning via Röda telefonen jämfört med konventionell utredning [65].

Det är dock uppenbart att individer äldre än 50 år med makroskopisk hematuri omedelbart ska remitteras för cystoskopi och DT-urografi enligt SVF, eftersom detta isolerade alarmsymtom är bland de som har högst positivt prediktivt värde av samtliga alarmsymtom för cancer [82]. För individer yngre än 50 år bör också utredning företas, men med lägre prioritet. Blod på pappret efter miktions utan samtidig makrohematuri hos peri- och postmenopausala kvinnor utreds inte heller enligt SVF. Kvinnor 40 år och yngre med förstagångs hemorragisk cystit som blir symptomfria på behandling behöver inte utredas för tumör i urinkanalen, då mer än varannan förstagångsurinvägsinfektion har samtidig makrohematuri [83].

KAPITEL 8

Diagnostik

Rekommendationer

Den primära utredningen bör inledas med DT-urografi, där misstanke om T3- eller T4-tumör bör beskrivas alternativt negeras i röntgensvaret (⊕⊕⊕), följt av cystoskopi (⊕).

Urincytologi på kastad urin utsvarad enligt Paris-systemet har hög sensitivitet för detektion av höggradig cancer (G3-tumörer) i urinvägarna (⊕⊕⊕).

Manuell kompression av påsen med spolvätskan när externa uretrasfinktern passerar med det flexibla cystoskopet minskar obehaget för patienten (⊕⊕⊕⊕), liksom musik under undersökningen (⊕⊕⊕⊕).

FDG-PET- DT utförd före TURB är av värde för patienter där misstanke om muskelinvasiv blåscancer föreligger och vid avancerad urotelial cancer i övre urinvägarna där kurativ behandling planeras eftersom undersökningen ökar detektionen av metastatisk sjukdom och kan användas för att monitorera svar på induktionskemoterapi (⊕⊕).

Separat resektat av tumörbas vid TURB bör inkludera muskel i preparatet (⊕⊕).

Bimanuell palpation bör utföras före och efter resektion vid TURB (⊕⊕).

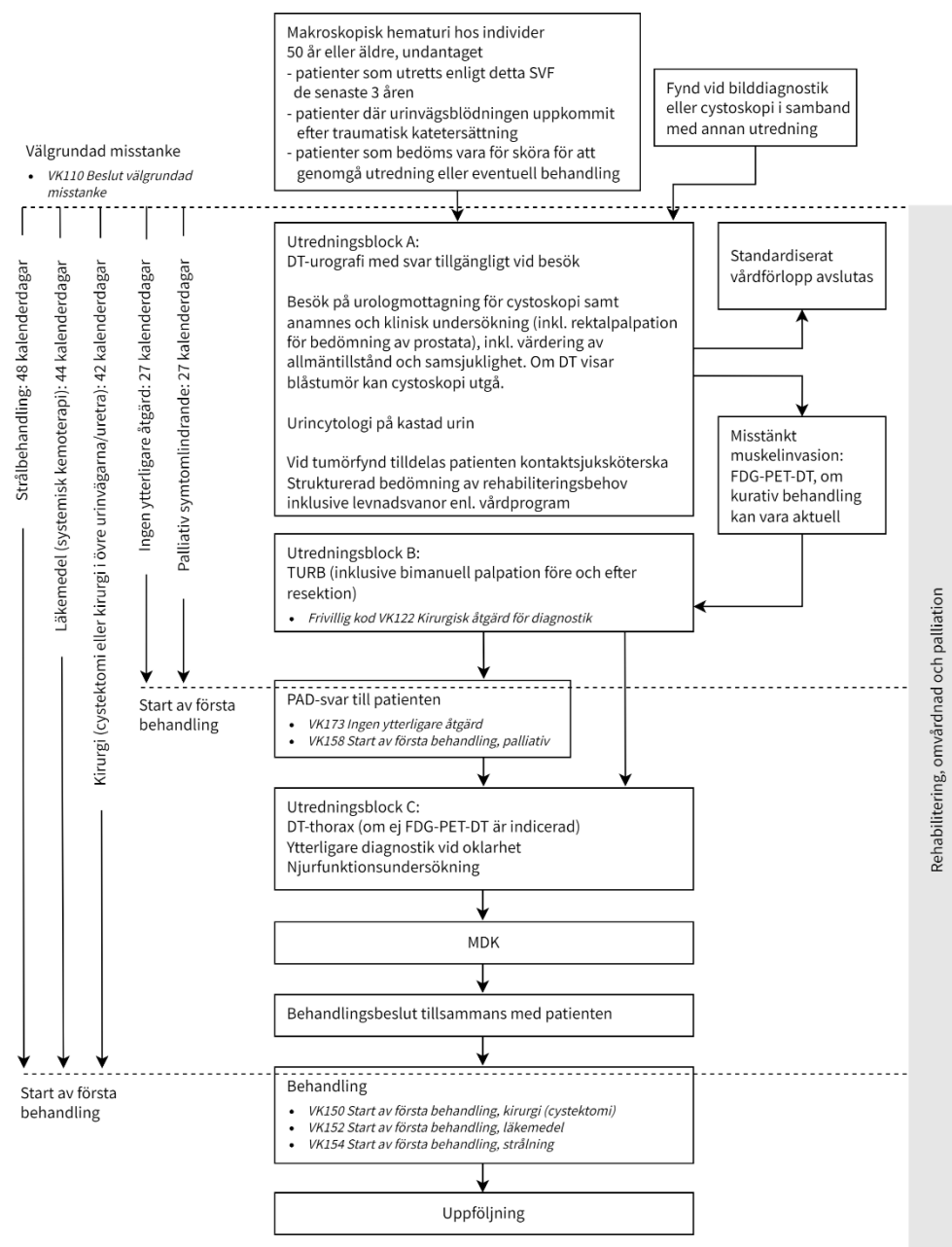
Checklista bör användas i samband med TURB (⊕⊕).

Vid misstanke om G3-tumör (klinisk misstanke och/eller om Paris 3, 4 eller 5 föreligger i urincytologin) bör biopsier tas från normal slemhinna i blåsan (PDD/NBI) och biopsier från prostatiska uretra övervägas (⊕⊕).

Utvalda patienter bör erbjudas PDD eller NBI för att förbättra detektion av Tis (⊕⊕⊕).

Det standardiserade vårdförloppet visar vilka steg som bör ingå i utredningen och vilken utredningstid som bör eftersträvas.

Figur 4. Flödesschema för standardiserat vårdförlopp



8.1 DT-urografi

Den primära utredningen bör inledas med DT-urografi. DT-urografi ger en bra bedömning av njurparenkym, njurbäcken och uretärer, av avflödesförhållanden och ofta av urinblåsan [61]. DT-urografen bör utföras med ett protokoll i minst tre faser innefattande icke-kontrastförstärkt fas, antingen kortikomedullär eller nefrografisk fas, och utsöndringsfas. Av strålhygieniska skäl bör individer 50 år och yngre med lägre risk för tumörfynd undersökas med mindre omfattande protokoll [84], se bilaga 18. En studie [62] visade att man vid klart fynd av

blåscancer vid DT-urografi minskade andelen individer med makrohematuri som behöver göra cystoskopi i lokalbedövning med 17 procent, då dessa patienter kunde sättas upp direkt för transuretral resektion av den på röntgen påvisade blåstumören. För individer som genomgått en DT av buken med intravenös kontrast och god kvalitet inom 6 månader före hematuridebut, kan en riktad eftergranskning av denna undersökning vara tillräckligt och ersätta en DT-urografi.

8.2 Cystoskopi

DT-urografen följs av cystoskopi, som i dag vanligen utförs med flexibelt instrument både hos män och kvinnor innefattande undersökning av uretra. Enheter som utför cystoskopi bör ha lokala instruktioner om förberedelse och utförande av cystoskopi. Bedövningsgel bör appliceras långsamt för att minska obehag för patienten. Patienten bör vara välinformerad om undersökningens syfte och hur undersökningen utförs, samt om utrustningen tillåter erbjudas att följa undersökningen via bildskärm. Två randomiserade studier visar att manuell kompression av påsen med spolvätskan när externa uretrasfinktern passerar med det flexibla cystoskopet minskar obehaget för patienten [85, 86]. Flera randomiserade studier och en meta-analys har visat att musik i samband med undersökningen också minskar obehag och oro upplevd i samband med cystoskopiundersökningen [87, 88]. Efter undersökningen ges information om att urinträngningar, sveda och eventuellt blod i urinen kan förekomma i upp till en vecka utan att urinvägsinfektion föreligger. Det föreligger vetenskapligt stöd för sjuksköterske-ledd cystoskopimottagning för patienter med hematuri [89], och det pågår för närvarande en randomiserad svensk studie (ISRCTN15685750).

8.3 Cytologi

Cytologi på kastad urin (eller blåssköljväska som dock inte monitorerar övre urinvägar eller uretra) ger ytterligare information och har hög sensitivitet för höggradig urotelial cancer (G3-tumörer), och kan därför vara av värde för att prediktera G3-tumörer liksom för planering av den transuretrala resektionen (TURB) avseende behov av resektionsbiopsier från prostatiska uretra och biopsier från urinblåsan för att utesluta cancer in situ. En svensk version för kategorisering enligt Paris-systemet för rapportering av urincytologier föreligger nedan, med målet att minska andelen cytologier som besvaras med oklar atypi respektive öka sensitiviteten för detektion av höggradig urotelial cancer [90, 91], även vid selektiv cytologi från de övre urinvägarna [92, 93]. Betydelse av Paris-systemets klassificering i respektive kategori är följande:

Paris 1 - otillräckligt material eller otillfredsställande

Paris 2 - inga hållpunkter för höggradiga maligna uroteliala celler

Paris 3 – urotelial cellatypi

Paris 4 – misstanke på höggradiga maligna uroteliala celler

Paris 5 – höggradiga maligna uroteliala celler

Paris 6 – maligna celler av annan typ, specificera om möjligt.

Allt som bedöms som reaktivt pga. inflammation, svamp eller behandling besvaras som Paris 2.

Skivepitelatypier, körtelcellsatypier och oklara atypier (skall undvikas) faller inom Paris 6.

Tumördiagnostiken i övre urinvägarna kan skärpas med selektiv cytologi från övre urinvägarna insamlad via uretärkateter eller i samband med ureteropyeloskopi (med eller utan biopsi).

8.4 Kompletterande diagnostik – urinmarkörer

Det finns ett flertal urinmarkörer för diagnostik av urinvägstumörer. För närvarande rekommenderas dock inte dessa för diagnostik eller uppföljning av urinvägstumörer, då de i dag inte kan ersätta cystoskopi eller cytologi. Det föreligger en randomiserad studie som påvisade ökad detektion av blåstumorrecidiv hos de individer som vid cystoskopikontroll för känd blåscancersjukdom uppvisade positivt test jämfört med kontrollgruppen som endast undersöktes med cystoskopi [94]. Ytterligare vetenskapligt underlag fordras innan någon av samtliga kommersiellt tillgängliga urinmarkörer som för närvarande undersöks i studier kan implementeras i klinisk praxis och ersätta cystoskopi i diagnostiken eller som uppföljning vid icke-muskelinvasiv blåscancer [95].

8.5 Stadieindelning blåscancer

8.5.1 DT-urografi

För stadieindelning av blåstumörer avseende lokalt tumörstadium, lymfkörtelspridning och fjärrmetastaser används DT-urografi, ofta redan utförd i den initiala hematuri-utredningen. Med denna modalitet kan inte stadium T_a, T₁ och T₂ särskiljas, men förekomst eller misstanke om T₃- eller

T4-tumör bör beskrivas alternativt negeras, eftersom lokalt avancerad tumör kan föranleda tilläggsdiagnostik med FDG-PET-DT och/eller MRT före TURB med en accelererad utredningsgång. Mer detaljerad beskrivning av hur ett komplett radiologiskt utlåtande bör utformas finns i [bilaga 18](#).

8.5.2 TURB

Mer precis stadiindelning samt gradering av iakttagna blåstumörer sker genom TURB i generell anestesi, där det är viktigt att representativ detrusormuskel finns med i preparatet i en separat fraktion från tumörbasen för att man korrekt ska kunna bedöma tumörens infiltrationsdjup. Patienten palperas bimanuellt före och efter resektionen (se [bilaga 3](#)).

Biopsi från normal slemhinna, s.k. mapping, utfördes tidigare vid negativ cystoskopi med positiv urincytologi samt vid icke-papillära ej uppenbart muskelinvasiva tumörer (G3-tumörer). I dag rekommenderas istället fluorescensdiagnostik med biopsier av fluorescerande slemhinna alternativt narrow band imaging eller motsvarande vid sådan kartläggning av urinblåsan tillsammans med resektionsbiopsier från prostatiska uretra. Resektionsbiopsier från prostatiska uretra tas vid misstanke om höggradig urotelial cancer i den preoperativa urincytologin (Paris 3, 4 eller 5), vid kliniskt suspekt carcinoma in situ, vid positiv urincytologi med negativ cystoskopi enligt ovan, vid tumörväxt i blåshalsen och vid patologiska fynd i prostatiska uretra. Biopsier från prostatiska uretra respektive blåshals hos kvinnor är också av värde för att bedöma lokal tumörutbredning och senare risk för återfall i uretra inför radikal cystektomi, speciellt då neoadjuvant kemoterapi planeras eftersom värdet av fryssnittsdiagnostik på uretra efter sådan förbehandling inte är klarlagt.

Användning av checklista i samband med TURB för att öka andel med detrusormuskel i resektatet rekommenderas [\[96\]](#), då även visst stöd för att systematisk användning av checklista i samband med operationen kan förbättra återfallsfri överlevnad vid icke-muskelinvasiv sjukdom (se [Checklista vid TURB \[97, 98\]](#)).

8.5.3 MRT

Vid lokalt avancerad tumör där DT-urografi bedöms otillräcklig för att adekvat bedöma överväxt på andra organ och bäckenvägg, men även meatus uretra internus hos kvinnor, kan MRT ibland ge tydligare information före TURB och därmed underlätta bedömningen av resektabilitet och lämplig operationsmetod. Med MRT genomförd efter TURB föreligger svårigheter med att göra en korrekt stadiindelning pga. postoperativt ödem efter TURB.

I en studie från Södra sjukvårdsregionen överskattades kliniskt tumörstadium jämfört med tumörstadium i cystektomipreparatet hos varannan patient [99], medan underskattning av tumörstadium och förekomst av lymfkörtelmetastaser [100] också är vanligt med samtliga radiologiska metoder. Det är således viktigt att MRT-undersökningen görs före TURB för att undvika artefakter.

För att standardisera multiparametrisk MRT för att detektera muskelinvasiv sjukdom innan TURB är genomförd, har VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System) utarbetats [101]. I en översiktsartikel från 2020, rapporteras sammanlagd sensitivitet och specificitet för att detektera muskelinvasiv tumör vara 0.90 respektive 0.86 med VI-RADS 3 som cut off [102]. Prospektiva studier av MRT vid suspekt muskelinvasiv sjukdom har dock visat bristande specificitet i denna kliniska situation [103, 104]. Jämfört med TURB, hade endast 5/15 individer där MRT visade muskelinvasion patologiskt konfirmerad sådan [103].

8.5.4 FDG-PET-DT

Fluorodeoxyglukos (FDG) positronemissionstomografi med datortomografi (PET-DT) rekommenderas vid misstänkt muskelinvasiv sjukdom då undersökningen enligt flera studier ökar detektionen av metastatisk sjukdom hos patienter där kurativ behandling planeras [105, 106]. En nyligen utförd DT-urografi finns oftast tillgänglig inför PET-DT, och då kan undersökningen utföras med s.k. lågdos DT och utan intravenös kontrast. Föreligger ingen DT av thorax, kan denna göras i samband med PET-undersökningen för att öka detektionen av små lungmetastaser, men bör då göras med diagnostisk kvalitet.

Regional lymfkörtelspridning påvisad med PET-DT är en oberoende riskfaktor för blåscancerdöd [106, 107]. Ändrad handläggning till följd av preoperativt utförd FDG-PET-DT-undersökning inför cystektomi vid muskelinvasiv blåscancer har rapporterats hos mellan 18 % och 25 % av patienterna [108, 109], och för en av 10 patienter med icke-muskelinvasiv sjukdom inför planerad cystektomi [110]. Specificiteten för PET-DT för detektion av metastatisk sjukdom är hög (0,89) i de studier som finns publicerade [111, 112], vilket överensstämmer med en ny svensk studie [113]. Vidare finns visst stöd för att specificiteten för lymfkörtelmetastaser ökar med ökande SUV i lymfkörtel som är detekterad i samband med PET-DT [114]. Vid enbart begränsat upptag i lymfkörtlar bör möjligheten att dessa står för reaktiva förändringar beaktas. Metoden kan inte säkert skilja mellan inflammation och malignitet utan speglar glukosmetabolism i förändringen.

Specificiteten avseende regional lymfkörteldiagnostik är sannolikt högre om PET-DT görs **före** TURB.

Det finns också data som talar för att PET-DT kan vara av värde för att prediktera respons på induktionskemoterapi och överlevnad vid lymfkörtelspridd sjukdom [115-118], och före start av sådan behandling kan PET-DT alltså vara indicerat. För patienter där jodkontrast är kontraindicerat pga. t.ex. nedsatt njurfunktion eller allergi, har PET-DT utan jodkontrast också tilläggsvärde jämfört med metastasscreening enbart med DT utan kontrast.

8.6 Särskilda tekniker

8.6.1 Fluorescensdiagnostik, Narrow Band Imaging och IMAGE1 S

Fluorescensdiagnostik kan förbättra den endoskopiska diagnostiken och vara vägledande för biopsring av slemhinna som ter sig normal i vitt ljus [119]. Undersökningen kan också utföras i lokalbedövning med flexibelt instrument, och i en randomiserad studie jämförande fluorescensdiagnostik med hexaminolevulinat och konventionell flexibel cystoskopi i vitt ljus vid första cystoskopikontrollen efter TURB kunde risken för senare recidiv reduceras med 33 % i den experimentella studiearmen [120].

Fotodynamisk diagnostik (PDD) innebär att man använder ultraviolett ljus efter instillation av 5-ALA eller hexaminolevulinat (HAL = Hexvix) i urinblåsan. PDD är mer sensitivt när det gäller diagnostiken av blåscancer vid cystoskopi och transuretral resektion (TURB) jämfört med konventionell teknik. Studier rapporterar en ökad detektion av framför allt carcinoma in situ [121] och i äldre studier förbättrad recidivfri överlevnad efter TURB [122], vilket dock inte kunnat valideras i nyare randomiserade studier [123, 124]. Hexaminolevulinat har bättre dokumentation än 5-ALA, men bägge preparaten har bristande specificitet då de även tas upp i inflammatoriska lesioner (både akuta och kroniska) samt för att tekniken även ger en fluorescens vid tangentiellt ljus. Detta leder till överdiagnostik och lägre specificitet jämfört med konventionell cystoskopi [125]. Observera speciellt risken för överdiagnostik efter tidigare BCG-behandling (första tre månaderna [125], nyligen genomgången TURB och pågående kateterbehandling.

PDD vid TURB rekommenderas vid

- alla fall med en positiv urincytologi utan synlig tumör vid ordinär cystoskopi
- multipla blåstumörer

och kan även användas vid

- nydiagnosticerade blåstumörer som inte bedömts som uppenbara cystektomifall.

Teknik:

- Hexvix 85 mg blandas med medföljande 50 ml vätska, till koncentrationen 8 mmol/l, enligt instruktion i FASS.
- 50 ml av Hexvix-lösningen (8 mmol/l) instilleras i blåsan genom en kateter. Patienten ska hålla kvar vätskan i ungefär 60 minuter. Efter tömning av blåsan ska cystoskopin med blått ljus påbörjas inom ungefär 1–2 timmar. Hexvix är atoxiskt, men risk för hypersensibilisering kan finnas [\[126\]](#).

Tilläggskod vid fluorescensassisterad TURB är ZXM40, och TKC25 för intravesikal instillation av läkemedel (Hexvix).

Narrow Band Imaging (NBI) i samband med cystoskopi förstärker kontrasten mellan normal och hypervaskulariserad vävnad genom att ljuset filtreras i två våglängder (415 och 540 nm) vilka absorberas av hemoglobin, och underlättar därmed upptäckten av tumör i urinblåsan. Fördelarna med NBI är att metoden är lätt att använda och inte kräver någon föregående instillation i blåsan som vid fotodynamisk diagnostik (PDD), och att metoden finns inbyggd i cystoskopiutrustningen. Precis som vid PDD ger tekniken en bristande specificitet vid inflammatoriska lesioner i blåsan.

Det finns vetenskapligt stöd för att NBI förbättrar detektionen av icke-muskelinvasiv cancer inkluderande carcinoma in situ, men metoden är mindre studerad än PDD men har samma eller bättre detektionsförmåga [\[122, 127\]](#). Förbättrad recidivfrihet efter TURB med användande av NBI finns rapporterat efter tre och tolv månader i en subgruppsanalys av lågrisktumörer i en randomiserad studie jämförande TURB med eller utan NBI [\[128\]](#) (se också [bilaga 19](#)).

IMAGE1 S™ (tidigare SPIES) är ett annat kontrastförstärkningssystem som precis som NBI baserar sig på filtrering av färgkomponenter. Det föreligger visst vetenskapligt stöd för förbättrad tumördetektion jämfört med cystoskopi i vitt ljus [\[129, 130\]](#), medan en randomiserad studie utföll negativt avseende

recidivfri överlevnad efter TURB, om än med förbättrad recidivfri överlevnad i subgruppen primär låg- och intermediärrisk icke-muskelinvasiv blåscancer [131].

8.7 Utredning av njurbäcken- och uretär cancer

Rekommendationer

Samtliga patienter med urotelial cancer i övre urinvägarna bör diskuteras på en multidisciplinär konferens eftersom valida data för sjukdomen är sparsamma i litteraturen pga. sjukdomens låga incidens. Lämpligen diskuteras patienten innan beslut om diagnostisk uretärskopi tas.

Eftersom risken för Lynchs syndrom är särskilt hög vid urotelial cancer i de övre urinvägarna rekommenderas reflextestning för mismatch-reparationsstatus med immunhistokemisk färgning för MSH2, MSH6, MLH1 och PMS2 vid urotelial cancer i de övre urinvägarna (⊕⊕).

Familjeanamnes ska upptas vid urotelial cancer, med särskild uppmärksamhet på kolorektalcancer och endometriecancer hos förstegradssläktingar (⊕⊕).

Patienter med urotelial cancer i övre urinvägarna bör förutom DT-urografi utredas med cystoskopi och urincytologi på kastad urin för att utesluta synkron blåscancer (⊕⊕⊕).

Liksom vid urinblåsecancer är det vanligaste symtomet vid urotelial cancer i övre urinvägarna makroskopisk hematuri eller symptom relaterade till avflödeshinder. Basal diagnostik består av cystoskopi, urincytologi på kastad urin och röntgendiagnostik av de övre urinvägarna. DT-urografi har hög sensitivitet (92 %) och hög specificitet (95 %) för detektion av urotelial cancer i övre urinvägarna [132], och kan samtidigt också ge en uppfattning om eventuellt lokalt avancerat tumörstadium samt lymfkörtel- eller fjärrmetastasering. Vid diagnostiska tveksamheter eller då intravenös jodkontrastmedel är kontraindicerat, kan MRT-urografi (med eller utan gadoliniumbaserat kontrastmedel beroende på klinisk situation) utgöra ett komplement eller alternativ [133], inklusive för lokal staging [134]. En alternativ utredningsmodalitet är vidare utredning med selektiv urincytologi för diagnostik med eller utan retrograd pyelouretärografi via en uretärkateter upplagd i lokalbedövning. I många fall kan man med denna diagnostik få tillräcklig diagnostisk säkerhet (entydig röntgenbild och positiv urincytologi

eller selektiv cytologi) för att kunna planera adekvat behandling. Om den selektiva urincytologin är negativ och/eller röntgenfyndet icke konklusivt, eller om man av någon anledning betvivlar malign diagnos, bör uretärskopi med biopsi utföras. Uretärskopi med biopsi bör också övervägas om nefronsparande kirurgi övervägs och vid singelnjure eller om histologisk verifikation inför induktionskemoterapi krävs. Dock innebär diagnostisk uretärskopi före nefrouretärektomi ökad risk för senare intravesikalt tumörrecidiv [135-139], speciellt vid uretärskancer i en svensk populationsbaserad studie [140].

Det finns också hypotesgenererande data som stödjer att inläggning av dubbel-j-kateter före cystektomi eller i samband med TURB ökar risken för senare metakron urotelial tumör i övre urinvägarna [141-143]. Vid avflödes hinder i de övre urinvägarna vid muskelinvasiv blåscancer och behov av avlastning rekommenderas därför i första hand nefrostomi.

Det är svårt att säkert förutsäga stadium och grad utifrån preoperativa röntgenundersökningar, men i det radiologiska utlåtandet bör eventuella tecken på T3- eller T4-tumör beskrivas eller negeras, liksom förekomst av lymfkörtel- eller fjärmetastaser (se [bilaga 18](#)) [144]. Uretärskopi med biopsi underskattar ofta både grad och stadium, och patologisk uppggradering i nefrouretärektomipreparatet har i vissa studier överskridit 50 procent [145-148].

Metastasutredning med DT av thorax ingår som standardutredning för stadiindelning, men FDG-PET-DT kan också vara av värde speciellt med hänsyn till undersökningens höga sensitivitet (82 %) och specificitet för detektion av lymfkörtelmetastaser (84 %) [149], jämfört med 25 % sensitivitet med DT [150]. FDG-PET-DT är särskilt värdefullt hos individer med nedsatt njurfunktion som omöjliggör användning av intravenöst jodkontrastmedel. Inför val av radikal eller konservativ behandling kan separatclearance innefattande iohexolclearance och renografi övervägas för patienter med nedsatt njurfunktion.

8.8 Utredning av urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata

Vid misstanke om höggradig urotelial cancer (urincytologi med Paris 3,4 eller 5) och/eller infiltrativt växande blåstumör utförs PDD eller NBI-assisterad kartläggning av urinblåsan med kall klocktång (i andra hand randomiserade biopsier (mapping)) för att identifiera samtidig carcinoma in situ (Tis) samt

resektionsbiopsier från blåshals till kollikel i prostatiska uretra klockan fem och sju, och hos kvinnor med klocktång från blåshalsen. Hos män är området kring kollikeln viktigast att kartlägga eftersom det är där de flesta prostatautförsgångarna mynnar, vilket gör att möjligheten att detektera intraduktal växt är bäst här [151].

Incidensen av urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata konkomittant med Ta- och T1-tumörer i urinblåsan är överlag låg. Bland patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer med högrisk-karaktäristika är dock tumöråterfall i prostatiska uretra och prostata beskrivna hos 13–39 procent i tre studier [152–154]. I cystoprostatektomipreparat är incidensen av urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata högre, speciellt om prostata undersöks noggrant med storsnittsteknik, då 29–48 procent av patienterna uppvisar sådan växt [155, 156].

I den senaste TNM-klassifikationen från 2017 har stadieindelningen för urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata ändrats och bl.a. har intraduktal Tis tagits bort [157], och betydelsen av spridningsväg (intrauretral visavi via blåshalsen eller extravesikal tumörväxt från blåsan) förtydligats [158], där den intrauretrala spridningsvägen är den vanligaste. Den viktigaste prognostiska diskriminatoren mellan spridningsvägarna är cT2 vid intrauretral spridning (med urotelial cancer i prostatastroma) som har bättre prognos jämfört med direktövertväxt i prostatastromat från blåshalsen eller extravesikalt (cT4a). Den kliniska stadieindelningen är behäftad med osäkerhet jämfört med cystoprostatektomipreparatet (patologisk stadieindelning), eftersom den kliniska baserar sig på det transuretrala resektionspreparatet utan orientering tillsammans med radiologi och endoskopifynd (se figur nedan) [159].

Figur 5. TNM-klassificering av urotelial cancer i prostatiska uretra/prostata



	Intrauretral spridning	Direkt spridning till prostata genom blåshals eller via omgivande vävnad
Tumörceller i prostatiska uretra eller prostatakörtlar	Blåskomponent: pTx Uretrakomponent: pTis	Blåskomponent: pT4a Uretrakomponent: NA
Tumörceller invaderar subepitelial uretravävnad	Blåskomponent: pTx Uretrakomponent: T1	Blåskomponent: pT4a Uretrakomponent: NA
Tumörväxt i prostatastroma	Blåskomponent: pTx Uretrakomponent: pT2	Blåskomponent: pT4a Uretrakomponent: NA
Tumörväxt i periprostatisk vävnad	Blåskomponent: pTx Uretrakomponent: ≥pT3	Blåskomponent: ≥pT4a Uretrakomponent: NA

KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

Rekommendationer

Rapportering av urincytologi med användande av Paris-systemet rekommenderas (⊕⊕⊕).

För T1 tumörer i urinblåsan rekommenderas subklassificering i T1m (minimal nedväxt i lamina propria) i enstaka focus och T1e (extensiv nedväxt i lamina propria överstigande 0.5 mm) (⊕⊕⊕).

Det är viktigt att beakta kliniskt tumörstadium vid registrering, och utifrån patologisk, radiologisk och klinisk information stratifiera mellan t.ex. kliniskt stadium T2 och T3.

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Se [bilaga 12](#).

9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

9.2.1 Cytologi

Provet kan tas från blåssköljväska eller kastad urin. Kastad urin har samma sensitivitet som blåssköljväska i studier genomförda innan införandet av Paris-systemet [157], men teoretiskt kan inte blåssköljväska monitorera övre urinvägar eller prostatiska uretra/uretra. Redan vid provtagningstillfället ska man ha vetskap om vilken analysmetod som används på tillhörande patologi/cytologilaboratorium. Här kan det variera med mängd och typ av vätska samt fixeringsmetod.

Prov kan inkomma ofixerade för att sedan fixeras på laboratoriet eller redan fixerade med exempelvis 50 % etanol 1:1, metanol/ättiksyra 1:1 eller CytoRichRed beroende av prepareringsmetod. Fixering är viktigt om man senare vill göra kompletterande utredningar med t. ex. FISH-analys.

9.2.2 Patologi

Som fixativ rekommenderas buffrad formalin 10 % (formaldehyd 4 %). Använd en volym motsvarande minst 10 gånger preparatvikten.

- Biopsier – mapping: Antalet biopsier anges för varje fraktion. De numreras enligt remissuppgifter.
- TUR-material: För säkrare bedömning av invasion rekommenderas fraktionering av resektionsmaterialet i huvudprov och tumörbas.
- Cystektomipreparat inskickas färskt eller formalinfyllt. Preparatet kan lämnas till patologavdelningen färskt och ouppklippt med kateter i uretra, alternativt fylls blåsan maximalt via kateter med formalin (buffrad formalin 10 %). Kateter och uretra knyts om, och uretärer utmärks på valfritt sätt. Om detta förfarande inte är genomförbart fixeras blåsan uppklippt i framvägg så att man ser till att formalin kommer in i blåsan.
- Nefrouretärektomipreparat inskickas färskt eller formalinfixerat. Fixeringssnitt av njuren kan läggas lateralt ifrån.

9.3 Anamnestisk remissinformation

9.3.1 Cytologi

- Typ av prov (taget på kastad urin eller skölvätska i samband med cystoskopi).
- Indikation för provtagning.
- Tidigare tumörer.
- Klinisk information om cystoskopisk bild, rodnad, tumör.
- Tidigare behandlingar med BCG/Mitomycin eller tidigare genomgången strålbehandling.

9.3.2 Patologi

- Korrekt namn och personnummer. Stämplade uppgifter ska vara rätt placerade på remissen och texten ska vara läslig.
- Adekvata och utförliga uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd samt eventuell tidigare BCG-/mitomycinbehandling och tidigare lokalisation av behandlad tumör.
- Uppgifter om vad insänt material i sin helhet utgörs av.
- Antalet burkar ska anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk ska överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket.)

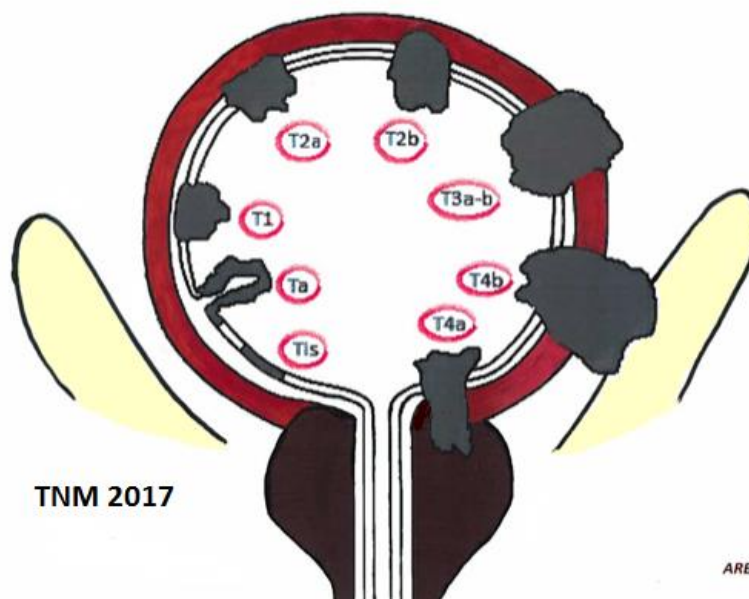
9.4 Klassificering av tumören – TNM

UICC:s TNM-klassifikation version 8 bör ligga till grund för primär rapportering av nyupptäckta blåscancerpatienter [160]. Diagnosen ska verifieras med cytologiskt och helst även histologiskt preparat.

Observera att klassifikation av primär tumörstatus ska baseras på kunskap om tumören efter cystoskopi och provexcision eller transuretral resektion samt radiologiska undersökningar och ger därmed en samlad bild av resultatet av samtliga undersökningar. Man ska inte bara från ett PAD-svar ”minst T2” schablonmässigt skriva T2 om det finns andra tecken som tyder på T3-tumör, exempelvis dilatation av ena uretären. Man ska heller inte i förkommande fall avvakta klinisk kategorisering av tumören till PAD efter cystektomi (som utgör det s.k. patologiska tumörstadiet, jämför kliniskt tumörstadium ovan). I den nya TNM-klassifikationen finns en förändrad klassifikation av fjärrspridning som stratifieras i M1a och M1b för icke-regional lymfkörtelspridning respektive annan fjärrspridning enligt tabellen nedan och för urotelial cancer i prostatiska uretra/prostata med intrauretral spridning enligt skiss och tabell ovan, medan övrigt i TNM-klassifikationen är identiskt med föregående version.

T	Primärtumör urinblåsa (Baseras på fynd efter fysikalisk undersökning, radiologiska metoder och endoskopi med provexcision)
Tx	Primär tumör ej bedömbär
T0	Primär tumör ej påvisbar vid histologisk undersökning av preparat
Ta	Icke-invasiv papillär tumör
Tis	Carcinoma in situ: "flat tumour"
T1m/e	Tumören infiltrerar subepitelial bindväv (lamina propria) (minimal/extensiv infiltration)
T2a	Tumören infiltrerar inre hälften av detrusormuskulaturen
T2b	Tumören infiltrerar yttre, djupare hälften av detrusormuskulaturen
T3a	Tumören infiltrerar perivesikal vävnad – mikroskopiskt
T3b	Tumören infiltrerar perivesikal vävnad – makroskopiskt (palpabel resistens)
T4a	Tumören infiltrerar prostata, uterus eller vagina
T4b	Tumören fixerad till bäckenvägg eller bukvägg

Figur 6. TNM-systemet för urinblåsecancer



T	Uretra
Ta	Icke-invasiv papillär, polypoid eller verruköst karcinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumören infiltrerar subepitelial bindväv
T2	Tumören infiltrerar något av följande: prostatastroma, corpus spongiosum eller periuretral muskel
T3	Tumören infiltrerar något av följande: corpus cavernosum, utanför prostatakapseln eller blåshalsen
T4	Tumören infiltrerar andra närliggande organ (urinblåsan)

T	Urotelial cancer i prostatiska uretra/prostata med intrauretral spridning (se också figur 5 ovan)
Tis	Carcinoma in situ i prostatiska uretra
T1	Tumören infiltrerar subepitelial bindväv
T2	Tumören infiltrerar något av följande: prostatastroma, corpus spongiosum eller periuretral muskel
T3	Tumören infiltrerar något av följande: corpus cavernosum, utanför prostatakapseln eller blåshalsen
T4	Tumören infiltrerar andra närliggande organ (urinblåsan)

N	Regionala lymfkörtlar (Avser körtelstationer belägna nedan aortabifurkationen. Baseras på fynd efter fysikalisk undersökning och radiologiska metoder)
NX	Regionala lymfkörtlar ej bedömbare
N0	Inga påvisbara lymfkörtelmetastaser
N1	Metastas i en lymfkörtel i bäckenet (iliaca externa-, iliaci interna-, eller obturatoriusområdet eller presakralt)
N2	Metastas i flera lymfkörtlar i bäckenet (iliaci externa-, iliaci interna-, eller obturatoriusområdet eller presakralt)
N3	Metastas i en eller flera lymfkörtlar i iliaci communis-området

M	Fjärrmetastaser (Baseras på fynd efter fysikalisk undersökning och radiologiska metoder)
MX	Fjärrmetastasering ej bedömbär
M0	Fjärrmetastasering ej påvisad
M1a	Fjärrmetastasering påvisad till icke-regional lymfkörtel
M1b	Annan fjärrmetastasering än icke-regional lymfkörtel

G	Histopatologisk gradering WHO (1999)
LMP	Tumör med låg malignitetspotential
G1	Högt differentierad
G2	Medelhögt differentierad
G3	Lågt differentierad eller odifferentierad

G	Histopatologisk gradering WHO (2004/2022)
LMP	Tumör med låg malignitetspotential
Low-grade	Låggradigt malign tumör
High-grade	Höggradigt malign tumör

Obs! papillom ska inte anmälas. Tills vidare bör både WHO 1999 och 2004/2022 anges.

T1 tumörer i urinblåsan skall bedömas som yttlig eller utbredd laminapropria-invasiv tumörväxt. I TNM8 finns inte subklassificering men i WHO 2022 rekommenderas detta utan att någon metod förordas, finns det visst stöd för indelning i T1m (minimal/yttlig) enstaka focus mindre än 0.5 mm i diameter och T1e (extensiv/utbredd) multipla minimala foci eller utbredd mer än 0.5 mm i diameter [[161](#), [162](#)].

TNM-klassifikation 2017 för urotelial cancer i övre urinvägar [157]

T	Primär tumör
TX	Primär tumör ej bedömbär
T0	Primär tumör ej påvisbar vid histologisk undersökning av preparat
Ta	Icke-invasiv papillär tumör
Tis	Carcinoma in situ: "flat tumour"
T1	Tumören infiltrerar subepitelial bindväv (lamina propria)
T2	Tumören infiltrerar muskulaturen
T3	(Njurbäcken) Tumör invaderar peripelvint fett eller njurparenkym (Uretär) Tumör invaderar bortom muscularis in i periureteral fettvävnad
T4	Tumör invaderar omgivande organ eller genom njurparenkymet i peripelvint fett

N	Regionala lymfkörtlar
NX	Regionala lymfkörtlar ej bedömbära
N0	Inga påvisbara lymfkörtelmetastaser
N1	Metastas i en lymfkörtel 2 cm eller mindre i största diametern
N2	Metastas i en lymfkörtel större än 2 cm eller multipla lymfkörtlar

M	Fjärrmetastaser (Baseras på fynd efter fysikalisk undersökning och radiologiska metoder)
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Fjärrmetastaser

För gradering används både WHO 1999- och WHO 2004/2022-klassifikationerna.

9.4.1 Molekylära subtyper vid blåscancer

Molekylära subtyper vid blåscancer beskrevs 2012 [163], och en konsensusklassning har etablerats för muskelinvasiv blåscancer [164]. Med molekylär karaktärisering finns möjligheter att den stora interobservatörsvariabilitet som föreligger för t.ex. tumörgrad [165] kan reduceras genom att i stället använda molekylär gradering [166].

Det finns hypotesgenererande fynd som talar för olika progressionsrisk i de molekylära subtyperna vid icke muskelinvasiv blåscancer och specifikt vid blåscancer stadium T1 [167-169], där tidigare publicerade prognosmarkörer utgör proxys för molekylär subtyp [169].

Vidare finns data som stödjer att molekylär subtyp predikterar svar på neoadjuvant cisplatinbaserad kombinationskemoterapi [170], och jämfört med patienter med Basal/Skivepitel-lik subtyp (Ba/Sq) predikterar genomiskt instabil subtyp (GU) oberoende av tumörstadium komplett respons i cystektomipreparat och överlevnad (HR 0.29 (0.11-0.79) [171]. Motsvarande subtypsberoende respons på cisplatinbaserad kombinationskemoterapi föreligger också vid behandling av metastatisk sjukdom [172]. Ba/Sq-subtyp predikterar respons på checkpoint-hämmarbehandling [173, 174], tillsammans med bl.a. PD-L1-uttryck.

Omfattande ansatser pågår för att implementera prognostisk och prediktiv information från molekylära subtyper vid behandling av blåscancer i klinisk rutin inklusive kostnadseffektivitetsanalyser av de-eskalerad användning av neoadjuvant kemoterapi utifrån molekylär subtyp. Analys för FGFR3-mutation och/eller FGFR2/3-fusioner i tumörmaterial och/eller ctDNA kommer också att krävas i klinisk rutin för prediktion av respons på erdafitinib både vid metastatisk sjukdom [175, 176] och BCG-behandlad högrisk icke-muskelinvasiv sjukdom [177].

9.4.2 Panelsekvensering

En bredare genetisk profilering av tumörens arvs massa kan i vissa fall vara av värde för patientens fortsatta behandling inklusive medverkande i läkemedelsstudier. Behovet av sådan genomisk karaktärisering kommer sannolikt öka för patienter med lokalt avancerad och metastaserad sjukdom i takt med fler tillgängliga precisionsinriktade s.k. targetläkemedel. Inom Sverige finns en bred, nationellt utvecklad panel med ca 560 cancerassocierade gener (Genomic Medicine Sweden 560 (GMS560)) som inkluderar flera kända

genetiska avvikelser. Det finns även andra kommersiella alternativ. Vid behov ta kontakt med ditt patologilaboratorium för vägledning.

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

Patienter med invasiv blåscancer stadium T1–T4 ska diskuteras på MDK. Detta eftersom det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att dessa patienter får optimerad handläggning efter diskussion vid MDK (⊕⊕⊕).

Patienter med höggradigt (G3) lokalrecidiv efter BCG-instillationer, speciellt de med icke-BCG-responsiv sjukdom, bör bli värderade på MDK (⊕⊕).

Alla patienter med metastatisk sjukdom, primärt eller i återfallssituation, bör diskuteras på MDK (⊕⊕).

Även tumörer i övre urinvägar och uretra ska diskuteras på MDK mot bakgrund av dessa tumörers låga incidens och diagnostik och behandlingsalternativens stora spännvidd (⊕⊕).

Läkare och kontaktsjuksköterskor vid alla enheter som bedriver diagnostik och behandling av blåscancer bör delta i multidisciplinära konferenser (MDK). Dessa konferenser bör ske regelbundet och innebära diskussion mellan onkolog, patolog, radiolog med vana av PET-DT-granskning alternativt nuklearmedicinare, urolog, kontaktsjuksköterska, eventuellt även forskningssjuksköterska och personalkategori med koordinatorsfunktion för standardiserade vårdförlopp och/eller operationskoordinator, samtliga med specialkunskap inom området. Blåscancer är den urologiska tumörform där MDK oftast resulterar i en ändrad behandlingsplan [178]. Vid MDK förevisas omgranskat tumörpreparat [179] och röntgenbilder (DT/MRT) och i förekommande fall FDG-PET-DT-bilder, och utifrån patientens förutsättningar fattas ett beslut om behandlingsrekommendation. För att understryka vikten av multidisciplinär konferens är andelen patienter med invasiv blåscancer som diskuteras vid MDK en nationell kvalitetsindikator.

Samtliga patienter som har muskelinvasiva blåstumörer och som kan vara aktuella för kurativt syftande behandling bör diskuteras på dessa konferenser.

Det finns retrospektiva studier av denna patientgrupp som visar att man kunde avstå cystektomi hos upp till var tionde patient efter en omgranskning av patologin [180-182]. MDK bör ske dels före kurativt syftande behandling för att diskutera denna och eventuell neoadjuvant behandling, dels efter den kurativt syftande behandlingen när man har ett definitivt PAD-svar som underlag för diskussion om eventuell adjuvant behandling (pT3 och/eller körtelpositiv sjukdom och/eller positiv marginal). Holländska data har visat att patienter med muskelinvasiva tumörer oftare erbjöds organbevarande behandling om de diskuterats på regional MDK med universitetsenhet involverad [183].

Vidare bör alla patienter med laminapropria-invasiv blåstumör (stadium T1) diskuteras på MDK efter första TURB (före eventuell re-resektion), för att säkerställa optimalt omhändertagande med hänsyn till de radikalt olika strategier som är möjliga för denna patientgrupp. Patologisk omgranskning av PAD har också ofta betydelse för slutlig behandlingsstrategi för patienter med laminapropria-invasiv tumör [184, 185], och bidrar inte sällan till omkategorisering av dessa tumörer till mycket hög risk för progression eller t.o.m. muskelinvasion [181].

Vid diskussion av patienter med T1-tumörer i samband med MDK ingår:

1. eftergranskning av PAD från TURB.
2. DT-urografi avseende lokal tumörstatus, regionala lymfkörtlar och övre urinvägar.
3. beslut om strategi vid re-resektion (mapping och resektionsbiopsier från prostatiska uretra om ej utfört i samband med primärresektionen och resektion av tidigare T1-tumörområdet/områden (utifrån blåsdiagram vid primärresektionen).
4. skissering av behandlingsstrategi dvs. instillation med BCG/cytostatika alternativt primär cystektomi.

Samtliga patienter med urotelial tumör i övre urinvägar eller uretra bör också diskuteras vid MDK. MDK-diskussionen genomförs innan eventuell invasiv diagnostik (uretärkateterisering eller uretärskopi) och med tillgång till röntgenologi samt utfall från cystoskopi och kastad urincytologi, för att endast i selekterade fall där uretärskopifynd inklusive biopsi har betydelse för behandlingsrekommendationen eller endourologisk behandling är lämplig, genomföra uretärskopi [186]. Detta mot bakgrund av ett flertal rapporter på senare år som beskrivit tumörimplantation och ökad risk för metakrona blåstumörer efter uretärskopi av uroteliala tumörer i övre urinvägarna [140, 187-190].

KAPITEL 11

Primär behandling

11.1 Blåscancer

Primär behandling av nyupptäckt blåstumör har i decennier varit transuretral resektion (TURB), som beroende på patientens ålder, slutgiltigt histopatologiskt utlåtande (grad, invasionsdjup, förekomst av Tis), och övriga tumörkaraktistika (tumörstorlek och antal tumörer) kan behöva kompletteras med ytterligare behandlingsmodaliteter. Hög kvalitet vid utförande av primär TURB är av stor vikt, eftersom den fortsatta behandlingsstrategin bygger på resultatet av operationen och eftersom risken för återfall har ett starkt samband med hur noggrant operationen är utförd. Rekommendationerna för optimalt utförande av TURB ges i [bilaga 3](#). Nedan ges behandlingsrekommendationer med kortfattad bakgrundsinformation baserat på PAD-utlåtande från primär TURB.

11.1.1 Icke-muskelinvasiv blåscancer

Rekommendationer

Tidig endosinstillation bör övervägas i anslutning till TURB vid primär icke-muskelinvasiv blåscancer med låg risk om inte kontraindikationer föreligger (⊕⊕⊕⊕).

Patienter med intermediär risk för progression bör få adjuvant instillationsbehandling för att reducera risken för återfall (⊕⊕⊕⊕), där cytostatikabehandling kan vara att föredra framför BCG med hänsyn till biverkningsprofilen, medan BCG kan vara att föredra om progressionsrisken bedöms signifikant.

BCG-behandling (induktionsbehandling och underhållsinstillationer i minst ett år) bör ges vid tumörer med intermediär till hög risk för progression (TaG3, T1-tumörer och Tis) (⊕⊕⊕⊕).

I utvalda fall kan primär cystektomi vara av värde vid icke-muskelinvasiv blåscancer med hög risk eller mycket hög risk för progression (⊕⊕⊕).

11.1.1.1 TaG1-G2-tumörer

Rekommendationer

Behandlingsrekommendationerna styrs av beräknad risk för progression enligt EAU:s prognostiska modell från 2021 ([bilaga 13](#)).

Låg risk: TURB + eventuellt tidig endosinstillation

Intermediär risk: TURB + eventuellt tidig endosinstillation med cytostatika + intravesikal instillationsserie med cytostatika x 6 (alternativt BCG med underhållsbehandling 12 månader)

11.1.1.1.1 Prediktion av progression

Behandling av icke-muskelinvasiv blåscancer styrs av patientens prognos. För att prediktera risk för återfall och progression föreligger flera prognostiska modeller, där gradering enligt WHO 1973 ingår i samtliga. I EAU:s nya prognostiska modell från 2021 ingår gradering med både WHO 2004/2022 och WHO 1973, vilket gör detta system också användbart i den svenska kontexten med gradering enligt både WHO 1999 och WHO 2004/2022. Denna modell baseras på 3401 patienter behandlade med TURB med eller utan adjuvant intravesikal kemoterapi [[191](#)] stratifierade för ålder (> 70 år), tumörmultiplicitet (> en tumör), tumörstorlek (tre cm eller större), tumörstadium (T1), samtidig Tis, och tumörgrad (WHO 2004/2022 (HG) respektive WHO 1973 (G1, G2, G3)) i fyra riskgrupper med låg, intermediär, hög och mycket hög risk för progression. För svenska förhållanden görs antagandet att WHO 1999 kan approximeras till WHO 1973, men med speciella hänsyn taget till LMP avseende uppföljning och att LMP riskgrupperas tillsammans med WHO 2004/2022 LG i den prognostiska modellen, där den tregradiga graderingen har ett bättre prognostiskt värde än WHO 2004/2022 [[185](#)], givet att WHO 1999 approximeras till WHO 1973.

Ytterligare riskfaktorer* i tabellen nedan utgörs av:

- ålder > 70 år
- fler än en tumör
- tumördiameter > 3 cm

Tabell 2. Riskgrupper för progression (gruppering enligt EAU:s prognostiska modell från 2021)

Riskgrupp	
Låg risk	En enstaka, Ta/T1 LG/G1 tumör ≤ 3 cm i diameter utan Tis hos en patient ≤ 70 år
	En enstaka Ta LG/G1 tumör utan Tis med som mest en av de kliniska riskfaktorerna ovan*
Intermediär risk	Patienter utan Tis som varken ingår i låg, hög eller mycket hög risk-grupperna
Hög risk	• Alla T1 HG/G3 utan Tis, FÖRUTOM de som inkluderas i mycket hög risk-gruppen • Alla patienter med Tis, FÖRUTOM de som inkluderas i mycket hög risk-gruppen
	Stadium, grad med ytterligare kliniska riskfaktorer • Ta LG/G2 eller T1G1, ingen Tis med alla tre kliniska riskfaktorerna* • Ta HG/G3 eller T1LG, utan Tis med åtminstone 2 kliniska riskfaktorer* • T1G2 utan Tis med minst en klinisk riskfaktor*
Mycket hög risk	Stadium, grad med ytterligare kliniska riskfaktorer • Ta HG/G3 och Tis med alla tre kliniska riskfaktorerna* • T1G2 och Tis med minst två kliniska riskfaktorer* • T1HG/G3 och Tis med minst en klinisk riskfaktor* • T1 HG/G3 utan Tis med alla tre kliniska riskfaktorerna*

Ovanstående modell innefattar inte patienter med primär Tis eller recidiverande tumörer, liksom andra patologiska faktorer som ökar risken för progression som histologisk subtyp, kärlinväxt, Tis i prostatiska uretra. Patienter med recidiverande tumörer kan inkluderas i grupperna med intermediär, hög och mycket hög risk utifrån övriga prognosfaktorer. Sannolikheterna för progression i respektive riskgrupp efter 1, 5 och 10 års uppföljning anges i tabellen nedan. Automatisk beräkning av progressionsrisk med hjälp av elektronisk kalkylator finns på nmibc.net.

Tabell 3. Progressionsrisk enligt EAU:s prognostiska modell från 2021

Riskgrupp	Sannolikhet för progression med 95% konfidensintervall		
	1 år	5 år	10 år
Med WHO 2004/2016			
Låg risk	0.06% (CI: 0.01%-0.43%)	0.93% (CI: 0.49%-1.7%)	3.7% (CI: 2.3%-5.9%)
Intermediär risk	1.0% (CI: 0.50%-2.0%)	4.9% (CI: 3.4%-7.0%)	8.5% (CI: 5.6%-13%)
Hög risk	3.5% (CI: 2.4%-5.2%)	9.6% (CI: 7.4%-12%)	14% (CI: 11%-18%)
Mycket hög risk	16% (CI: 10%-26%)	40% (CI: 20%-54%)	53% (CI: 36%-73%)
Med WHO 1973			
Låg risk	0.12% (CI: 0.02%-0.82%)	0.57% (CI: 0.21%-1.5%)	3.0% (CI: 1.5%-6.3%)
Intermediär risk	0.65% (CI: 0.36%-1.2%)	3.6% (CI: 2.7%-4.9%)	7.4% (CI: 5.5%-10%)
Hög risk	3.8% (CI: 2.6%-5.7%)	11% (CI: 8.1%-14%)	14% (CI: 10%-19%)
Mycket hög risk	20% (CI: 12%-32%)	44% (CI: 30%-61%)	59% (CI: 39%-79%)

Kalkylator för beräkning av progressionsrisk finns också för mobil app på följande länkar:

iOS <https://apps.apple.com/us/app/eau-nmibc-risk-calculator/id1578482687>

Android på <https://play.google.com/store/apps/details?id=net.ydeal.nmibc>

Låg risk

Patienter med TaG1 tumör har mycket låg risk för progression till muskelinvasion (< 5 procent) och död i blåscancer, men en betydande risk för återfall. Tidig endosinstillation med kemoterapi som kan ges i samband med TURB har utvärderats i ett antal prospektiva studier och metaanalyser [192, 193]. Nyligen publicerades resultaten av den hittills största jämförande studien som innefattade en planerad subgruppsanalys efter riskkategori där den relativa riskreduktionen var 27 procent (motsvarande 9 procent absolut riskreduktion) efter tre års uppföljning [194]. Det föreligger sannolikt inte något tilläggsvärde av PDD/NBI i samband med TURB till tidig endosinstillation för att ytterligare reducera risken för recidiv [124]. Förutom tidig endosinstillation har

postoperativt spoldropp med koksalt eller sterilt vatten visat sig kunna reducera risken för återfall [[193](#), [195](#)].

Angående betydelsen av hur TURB genomförs och värdet av checklista i samband med operationen och risken för komplikationer och tumörrecidiv, se [bilaga 3](#).

Intermediär risk

Hos patienter med intermediär risk för progression enligt EAU:s prognostiska modell rekommenderas tilläggsbehandling med 6 doser intravesikal cytostatikabehandling, en gång i veckan med start 2-4 veckor efter TURB ([bilaga 5](#)). Även om BCG-behandling anses vara det mest effektiva preparatet för att minska förekomsten av återfall [[196-200](#)], ger BCG upphov till väsentligt högre frekvens av biverkningar än mitomycin [[201](#)]. Om risken för progression för en enskild individ i intermediärriskgruppen bedöms som hög, rekommenderas däremot BCG med underhållsbehandling i 12 månader. Vid upprepade återfall trots mitomycinbehandling rekommenderas adjuvanta BCG-instillationer som second-line med start 2-4 veckor efter TURB [[202](#)]. Användande av PDD i samband med TURB ersätter inte behovet av adjuvant instillationsserie med kemoterapi vid intermediärrisksjukdom [[123](#)].

En specialutbildad sjuksköterska med för ändamålet lämplig kompetens bör utföra instillationsbehandlingen och utvärdera eventuella symtom och bieffekter efter given behandling samt vara uppmärksam på behandlingsbiverkningar som kan föranleda en förändring i behandlingsplanen.

Hög risk och mycket hög risk

Rekommendationer

Vid stadium T1 rekommenderas re-resektion av tumörbärande område om inte primär cystektomi är aktuellt utifrån prognostisk information redan efter primärresektionen (⊕⊕⊕).

För patienter i EAU:s högriskgrupp rekommenderas BCG-instillationer (6+3+3+3) med underhållsbehandling minst 12 månader (⊕⊕⊕).

I gruppen med mycket hög risk enligt EAU:s prognostiska modell bör radikal cystektomi övervägas alternativt BCG-instillationer med underhållsbehandling minst 12 månader (⊕⊕).

Denna patientgrupp har enligt EAU:s prognostiska modell betydande risk för progression till muskelinvasiv sjukdom ([bilaga 13](#)). Det är viktigt att komma

ihåg att det finns en risk för understaging, dvs. att patienten faktiskt har en muskelinvasiv tumör trots att PAD-utlåtandet visar T1-tumör, vilket kan förekomma i upp till 10 procent av fallen [203]. Flera studier har dessutom visat att patienter med T1-tumör som genomgår en kontrollundersökning 4–6 veckor efter TURB i mer än hälften av fallen har kvartumör i blåsan [204]. Generellt rekommenderas därför re-resektion inom 2–6 veckor efter primär TURB i dessa fall (T1-tumörer) för att minska risken för missad muskelinvasion och för att säkerställa att blåsan är tumörfri, vilket minskar risken för progression [205]. Däremot är re-resektion inte nödvändigt vid primärt radikalt resekerad TaG3-tumör om muskel finns med i resektatet [206, 207]. Vid re-resektion ska alltid resektionsbiopsier tas från området där primärtumören förelåg. Vid re-resektion bör patienten också genomgå mapping-biopsier (alternativt PDD/NBI-assisterad provtagning) från blåsslemhinnan och prostatiska uretra om detta inte har gjorts i samband med primär TURB, eftersom konkomitant Tis eller tumörväxt i prostatiska uretra påverkar handläggningen.

I frånvaro av kvarvarande T1-tumör vid re-resektion (då en ny re-resektion (sk. ”third look”) kan övervägas om blåsbevarande behandling planeras) [161, 208, 209] och ingen muskelinvasiv tumör diagnosticeras vid re-resektionen, rekommenderas intravesikal BCG-behandling. Induktions-BCG-behandling ges en gång i veckan i 6 veckor, men under de senaste åren har ett antal studier visat att underhållsbehandling (maintenance) i åtminstone ett år ger lägre återfallsfrekvens [206, 210-213]. I en prospektiv randomiserad multicenterstudie förelåg ingen skillnad i progression, och endast en liten skillnad i återfallsfri överlevnad sågs mellan ett års och tre års underhållsbehandling med BCG (59 respektive 64 procent) vid sjuårsuppföljning [213]. I detta vårdprogram rekommenderas därför att ge induktionsbehandling med BCG och ytterligare 3 instillationer en gång i veckan, 3 månader, 6 månader och 12 månader räknat från start av induktionsbehandling (sammanlagt 15 instillationer) (se nedan och [bilaga 5](#)).

- Induktions-BCG ges en gång i veckan i 6 veckor.
- Kontrollcystoskopi + cytologi utförs 6 veckor efter avslutad behandling (cystoskopi med biopsi behövs inte vid negativ cystoskopi och kastad urincytologi [214].)
- Underhålls-BCG ges en gång i veckan i 3 veckor vid negativ cystoskopi och kastad urincytologi vid 3, 6 och 12 månader efter induktionsbehandlingen.

- Om det finns kvarvarande Tis vid kontroll kan ytterligare en induktionsbehandling med BCG x 6 övervägas (se nedan angående återfall efter BCG).

Viktiga riskfaktorer för progression vid T1-tumör är stor tumör (> 3 cm), multipla T1-tumörer, kvarvarande T1-tumör vid re-resektion [215] (då en ny re-resektion (sk. ”third look”) kan övervägas om blåsbevarande behandling planeras), djup infiltration av lamina propria [161, 208, 209] eller en endoskopiskt svåråtkomlig tumör.

Tumör i divertikel är ett specialfall. Pga. avsaknad av detrusormuskel i blåsdivertiklar har en divertikeltumör med invasion av lamina propria mycket stor risk för underskattning av tumörstadium [216].

Bland övriga riskfaktorer för progression som oberoende av EAU:s prognostiska modell var och en innebär en mycket hög risk för progression är tumörinväxt i kärl [209] och histologisk subtyp såsom t.ex. mikropapillär, nested (inklusive storcellig nested), småcellig/neuroendokrin, plasmocytoid, och sarkomatoid histologisk subtyp [209] (se tabell nedan). Tis i prostatiska uretra innebär också en påtaglig och mycket stor risk för progression [217].

Femårsöverlevnaden efter primär cystektomi för patienter med T1-sjukdom överstiger 80 procent [218]. Konkomitant Tis i blåsan ökar risk för att sådan tumör också föreligger i uretärer eller uretra som inte påverkas av blåsinstillationer. Vid blåsbevarande behandling måste därför även dessa lokaler monitoreras, varför kastad urincytologi har fördelar jämfört med blåssköljvätska vid uppföljning framför allt av denna patientgrupp med hög risk för progression [218].

Riskfaktorer för progression vid T1-tumör
Stor T1-tumör (> 3 cm)
Multipla T1-tumörer
Kvarvarande T1-tumör vid re-resektion
Kärlinväxt
Djup inväxt i lamina propria (T1e)
Tumör svåråtkomlig för resektion och tumör i divertikel
Ogynnsam histologisk subtyp (mikropapillär, nested inklusive storcellig nested, småcellig/neuroendokrin, plasmocytoid, sarkomatoid m fl)
Konkomitant Tis, speciellt i prostatiska uretra

11.1.1.2 Återfall efter BCG-behandling

Rekommendationer

För icke-BCG-responsiv respektive BCG-refraktär blåscancer rekommenderas radikal cystektomi (⊕⊕).

Patienter med höggradigt (G3) lokalrecidiv efter BCG-instillationer, speciellt de med icke-BCG-responsiv sjukdom, bör bli värderade på MDK (⊕⊕).

Höggradigt återfall i samband med eller efter BCG-behandling av högrisk icke-muskelinvasiv blåscancer

BCG-refraktär sjukdom

1. Lamina propria invasiv sjukdom vid tremånaderskontroll efter BCG-induktion
2. TaG3/HG tumör vid tre och/eller sexmånaderskontroll efter BCG-induktion efter antingen reinduktion eller en första underhållsserie med BCG
3. Tis (utan samtidig papillär tumör) som persisterar tre och sex månader efter BCG-induktion efter antingen reinduktion eller en första underhållsserie med BCG
4. TaG3/HG tumör under pågående underhålls-BCG

Återfall efter avslutad underhålls-BCG

1. Återfall med TaG3/HG tumör efter avslutad underhålls-BCG trots initial respons

Icke-BCG-responsiv sjukdom [219]

1. BCG-refraktär sjukdom enligt ovan eller T1TaG3/HG recidiv inom 6 månader efter avslutad BCG induktion och en underhållsserie (med totalt minst 5+2 instillationer)

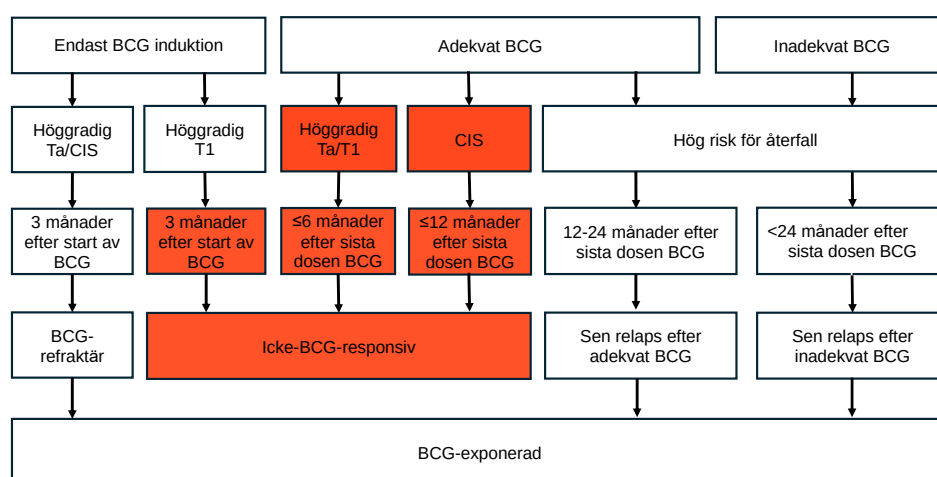
BCG-exponerad tumör [220-222]

1. Vid TaG3 eller Tis efter endast induktionsbehandling med BCG
2. Sena recidiv (6–24 månader för Ta/T1 och 12–24 månader för Tis) efter minst 5 + 2 instillationer

Det föreligger olika kategorier med höggradigt tumöråterfall efter BCG-behandling, och tabellen ovan åskådliggör kategorierna BCG-refraktär, återfall efter avslutad underhålls-BCG-behandling, icke-BCG-responsiv sjukdom, och BCG-exponerad tumör under/efter behandling av icke-muskelinvasiv blåscancer. Låggradigt tumöråterfall efter BCG-instillationer betraktas ej som svikt på BCG-behandling. Definitionen av icke-BCG-responsiv sjukdom har föreslagits för att definiera en population där ytterligare BCG är associerat med ökad risk för progression och radikal cystektomi därför utgör primär behandlingsrekommendation [219]. Eftersom progressionsrisken är ökad [223,

[224] hos patienter med kvarvarande framför allt höggradig eller lamina propria-invasiv tumör efter en induktionsbehandling (BCG-refraktär sjukdom), bör tidig cystektomi också diskuteras med dessa patienter. Patienter med Tis vid första kontroll efter BCG-behandling kan i upp till 50 procent av fallen fortfarande svara på ytterligare BCG-behandling [225, 226], men om Tis eller exofytiskt återfall upptäcks vid den första kontrollen efter ytterligare en induktionsbehandling med BCG x 6, betraktas patienten också som icke-BCG-responsiv och bör därför rekommenderas cystektomi. För att ytterligare kategorisera patienter som inte uppfyller kriterier för icke-BCG-responsiv sjukdom (rödmarkerade fält) med höggradigt återfall i relation till föregående BCG-behandling, har BCG-exponerade patienter föreslagits en ny stratifiering enligt figuren nedan [222], för att definiera kliniska situationer där randomiserade studier med ytterligare behandlingsförsök med BCG som komparator är indicerade.

Figur 7. Höggradigt återfall efter BCG



För patienter som återfaller sex månader eller senare efter avslutad underhålls-BCG-behandling med TaG3/HG eller Tis kan både radikal cystektomi och förnyad induktions-BCG-behandling övervägas (BCG-exponerad tumör). I en nypublicerad randomiserad studie (HYMN) randomiserades patienter med återfall efter induktion/underhålls-BCG mellan förnyad induktions-BCG och radiofrekvens-inducerade hypertermia mitomycininstillationer, där patienter med enbart papillär tumör hade samma sjukdomsfria överlevnad i bägge armarna (HR 0.50 (0.2–1.2), medan för de med samtidig Tis och papillär tumör var den experimentella behandlingen sämre (HR 2.1 (1.2–3.6) [227]. Möjligheten för framgångsrik ytterligare blåsbevarande behandling efter BCG-behandling är större i frånvaro av samtidig Tis [228]. Ytterligare intravesikala behandlingar med andra intravesikala och systemiska preparat t.ex. sekventiell

instillation med gemcitabin/docetaxel som f.n. prövas i en pågående nationell studie (ISRCTN17499170) [229] och de nyligen FDA-godkända alternativen systemisk pembrolizumab [230], och instillationer med nadofaragen-firadenovac [231]. Övriga behandlingar anses vara experimentella och saknar ännu tillräckligt vetenskapligt underlag även om omfattande forskning pågår [232].

11.1.1.3 Carcinoma in situ (Tis)

Rekommendation

Patienter med primär Tis i urinblåsan rekommenderas BCG-instillationer (⊕⊕⊕⊕)

Att ha Tis i blåsan innebär hög risk för framtida utveckling av infiltrativ cancer [233]. I de flesta fallen upptäcks Tis i blåsan tillsammans med en exofytisk tumör (konkomittant Tis) men i mer sällsynta fall har patienterna Tis-lesioner utan andra tumörmanifestationer. BCG är förstahandsbehandling för Tis [234] och tumörformen svarar generellt mycket bra på behandling med BCG; av de som svarar utvecklar endast 10–20 procent muskelinvasiv tumör på lång sikt. Däremot utvecklar 66 procent av de som inte svarar på BCG muskelinvasiv sjukdom [235, 236].

BCG-behandling bör inledas inom 2–4 veckor efter TURB och ges en gång i veckan i sex veckor. Om den första kontrollundersökningen inte påvisar kvarvarande sjukdom rekommenderas efter induktionsbehandling med BCG ytterligare 3 instillationer en gång i veckan efter 3 månader, 6 månader och 12 månader (sammanlagt 15 instillationer) (bilaga 5).

Precis som vid TaG3- och T1-tumör kan i fall av kvarvarande Tis ytterligare 6 behandlingar med BCG övervägas, eftersom vissa patienter med Tis svarar på behandlingen med fördröjning och därmed kan behöva två induktionsbehandlingar med BCG [226]. Vid utebliven behandlingseffekt trots 12 instillationer får sjukdomen betraktas som BCG-refraktär (se tabell ovan) och cystektomi rekommenderas då för patienter utan allvarlig samsjuklighet.

11.1.2 Muskelinvasiv blåscancer (T2-T4b)

Rekommendationer

Patienter med muskelinvasiv blåscancer T2–T4aN0M0 med gott allmäntillstånd (PS 0–1) och god njurfunktion (GFR > 50 ml/min) bör erbjudas neoadjuvant cytostatikabehandling med cisplatin-innehållande kombinationscytostatika upp till 4 cykler och radikal cystektomi (⊕⊕⊕⊕).

Om cisplatin inte kan ges bör prioritet ges till omedelbar cystektomi (⊕⊕⊕⊕).

Fördröjd behandling försämrar överlevnaden (⊕⊕⊕⊕).

Patienter med goda medicinska och biologiska förutsättningar och med lokalt avancerad sjukdom (cT4b) eller begränsad lymfkörtelspridning bör kunna diskuteras på MDK för induktionskemoterapi. Vid remission kan radikal cystektomi/strålbehandling med konsoliderande resektion/strålbehandling av preterapeutiskt påvisad metastas övervägas i enstaka utvalda fall (⊕⊕).

11.1.2.1 Kurativ behandling

Vid muskelinvasiv blåscancer är standardbehandlingen radikal cystektomi som föregås av neoadjuvant cytostatikabehandling (gäller T2a–T4aN0M0) (se [bilaga 8](#) och [bilaga 10](#)). Patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och ålder påverkar om sådan radikal kirurgi är möjlig, men dessa faktorer påverkar också omfattningen av kirurgin, t.ex. val av urinavledning. Innan beslut om kirurgi fattas måste därför patientens hälsotillstånd vara klarlagt. Det finns också observationella data som i multivariat analys talar för ett samband mellan samsjuklighet och avancerat patologiskt tumörstadium inklusive sjukdomsfri överlevnad efter radikal cystektomi [237] liksom ett samband mellan ålder och sjukdomsfri överlevnad [238]. Med åldern ökar också risken för sjuklighet och dödlighet sekundärt till ingreppet [239, 240]. Det finns i dag rapporterat 15 procent 90-dagarsdödlighet efter radikal cystektomi hos patienter över 80 år [241]. Andra indikationer för radikal cystektomi än T2–T4a-tumör är t.ex. BCG-refraktär respektive icke-BCG-responsiv sjukdom och icke-muskelinvasiv sjukdom med mycket hög risk för progression enligt EAUs prognostiska modell. Cystektomi bör genomföras utan fördröjning för att inte försämra överlevnaden efter kirurgin [242].

Ett alternativ till radikal cystektomi är kurativt syftande strålbehandling med eller utan konkomittant kemoterapi [243, 244] (se nedan).

Vid muskelinvasiv blåscancersjukdom utgör ”ren” urotelial cancer den vanligaste morfologin, men samtidigt inslag av annan morfologi ses hos en av tre patienter [245]. Vid förekomst av annan än urotelial morfologi bör patologutlåtandet ange procentuell andel [246]. Inslag av annan morfologi kan ha betydelse för prognos men även för val av behandling [247, 248], t.ex.:

- urotelial cancer med skivepitel, körtel, eller småcellig differentiering
- nested variant
- mikrocystisk
- mikropapillär
- lymphoepitheliom-lik
- plasmocytoid
- storcellig
- lipidrik
- klarcellig (glykogenrik)
- sarkomatoid.

Radikal cystektomi bör övervägas vid skivepitelcancer, adenokarcinom, sarkomatoid cancer, mikropapillär cancer eller nested variant med stadium T1–T4a. Blandad histologi (urotelial cancer med inslag av skivepitel eller körteldifferentiering) har sannolikt samma chans att respondera på neoadjuvant cytostatikabehandling som ren urotelial cancer inför cystektomi [249]. Också småcellig/neuroendokrin och mikropapillär cancer kan ha nytta av neoadjuvant kemoterapi, men evidensen för detta är sparsamma [250, 251]. Under senare år har molekyllära subtyper vid blåscancer baserat på huvudsakligen RNA-uttryck identifierats [163, 164]. De molekyllära subtypernas exakta prognostiska och prediktiva potential återstår att definiera systematiskt liksom deras relation till de ovan beskrivna morfologiska varianterna av urotelial cancer. Även förekomst av kärlinväxt i transuretralt resektionsmaterial ökar risken för lymfkörtelmetastaser och blåscancerdöd [252-256] efter radikal cystektomi.

Vid urakuscancer (adenokarcinom utgåendet från urakus) är regional lymfkörtelutrymning och blåsresektion aktuellt alternativt radikal cystektomi om detta krävs för att erhålla radikal excision. I en nypublicerad liten retrospektiv studie rapporterades porthålsmetastaser hos 25% av de som opererades med robotassisterad blåsresektion men inga fall av implantationsmetastaser efter öppen blåsresektion [257]. För patienter med urakuscancer med peritoneal spridning kan cytoreduktiv kirurgi med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) vara aktuell [258-260], varför diagnostisk laparoskopi med cytologi på bukvätska kan vara av värde för att planera den

radikala kirurgin [261]. Tumörmarkörer i serum kan också vara av värde preoperativt i diagnostiken av urachuscancer och möjligtvis i uppföljningen (t.ex. CEA).

Alla patienter med muskelinvasiv blåscancer bör diskuteras avseende neoadjuvant cytostatikabehandling (se nedan).

11.1.2.2 Induktionskemoterapi vid lokalt avancerad sjukdom, lymfkörtelmetastaserad sjukdom eller solitär fjärrmetastas

Patienter med lokalt avancerad sjukdom, dvs. bäckenfixerad tumör (T4b), lymfkörtelspridning (N+) eller solitär fjärrmetastas, bör övervägas för induktionscytostatikabehandling med platinumbaserad kombinationskemoterapi, varefter remissionsbedömning efter 3 behandlingar inför ytterligare kemoterapi till maximalt sex preoperativa behandlingar kan göras med syfte till eventuell radikal cystektomi och konsoliderande extirpation av samtlig preterapeutiskt påvisad spridning vid behandlingsrespons [262-265]. Retrospektiva data talar för att kemoterapi före kirurgi ger bättre överlevnad än primär kirurgi [266-268]. Det finns också hypotesgenererande data som stödjer användandet av FDG-PET-DT för att monitorera respons på sådan induktionscytostatikabehandling [115-118]. Samtidig bäckenfixerad tumör (cT4b) och cytologiskt verifierad lymfkörtelspridning (N+) innebär sannolikt små möjligheter för bot, men inga klara riktlinjer finns för denna patientgrupp. För patienter med nedsatt njurfunktion, där cisplatinbaserad kombinationskemoterapi som induktionsbehandling för icke-organbegränsad tumör inte är möjlig, finns komplett patologisk respons rapporterat i samma omfattning med kombinationen karboplatin-gemcitabin (30 respektive 33 procent) [269] inklusive långtidsbot [270, 271].

11.1.2.3 Neoadjuvant cytostatikabehandling

Drygt 50 procent av de patienter som opererats med radikal cystektomi får återfall lokalt och/eller med fjärrmetastaser, vilket avspeglar en hög förekomst av mikrometastaser vid tidpunkten för kirurgi [272-275]. Syftet med perioperativ (neoadjuvant/adjuvant) cytostatikabehandling är att eliminera systemisk mikrometastasering och förbättra den sjukdomsfria överlevnaden.

Fördelen med neoadjuvant cytostatikabehandling är att den ges vid en tidpunkt då den mikrometastatiska tumörbördan förväntas vara låg och patientens allmäntillstånd samt tolerabilitet av cytostatika är bättre jämfört med efter operationen. Detta förbättrar möjligheterna till dosintensiv cytostatikabehandling och därmed möjligheten att eliminera eventuella mikrometastaser och samtidigt uppnå en gynnsam downstaging av

primärtumören [276]. Nackdelen med neoadjuvant cytostatikabehandling är potentiell överbehandling av lågriskpatienter och fördröjd kirurgi för patienter med tumörer som inte är känsliga för kemoterapi. Det finns dock ingen säkerställd skillnad i fördelningen av postoperativa komplikationer för patienter som erhållit neoadjuvant cytostatikabehandling jämfört med enbart cystektomi [277]. Cystektomi utförs ungefär 4 veckor efter avslutad neoadjuvant behandling, så fort patientens allmäntillstånd och övriga parametrar tillåter.

Det finns stark evidens för användande av neoadjuvant cisplatin-innehållande kombinationskemoterapi inför kurativ behandling (cystektomi eller kurativ strålbehandling) av muskelinvasiv blåscancer. Tre metaanalyser av individuella patientdata från randomiserade studier visar 5 procents förbättrad överlevnad hos patienter som fått neoadjuvant cytostatikabehandling inför cystektomi eller strålbehandling [278-280]. I ytterligare en global randomiserad fas III-multicenterstudie förbättrades tioårsöverlevnaden från 30 procent till 36 procent för de patienter som fick neoadjuvant cytostatikabehandling före kurativt syftande radikal kirurgi eller strålbehandling [281], vilket är kliniskt relevant. De flesta patienter som ingick i dessa studier var yngre än 70 år, hade performance status (PS) 0–1 och god njurfunktion (GFR > 50–60 ml/min). Olika platinum kombinationsbehandlingar ingick i de olika studierna, likväl som olika primära behandlingar (cystektomi, strålbehandling eller en kombination av dessa).

En rekommenderad cytostatikaregim är dd-MVAC (metotrexat, vinblastin, doxorubicin och cisplatin) givet varannan vecka, med stöd av G-CSF, i 3–4 cykler [282, 283]. Denna cytostatikaregim är vältolererad och ger en hög dosintensitet av cisplatin på kort tid. En annan vanligt använd neoadjuvant cytostatikaregim är GC (gemcitabin-cisplatin) som kan ges med antingen 3-veckors eller 4-veckors schema i 3–4 cykler [284, 285]. Dessa regimer har jämförts i en randomiserad fas 3 studie där 6 cykler perioperativ dd-MVAC (2-veckors schema) evaluerats mot 4 cykler GC (3-veckors schema). I gruppen av patienter som erhöll dd-MVAC fullföljde ca 58 % de planerade 6 cyklerna, i gruppen av patienter som erhöll GC fullföljde 84 % de planerade 4 cyklerna. Ingen signifikant skillnad i överlevnad observerades för hela studiepopulationen men för subgruppen av patienter som erhöll neoadjuvant behandling gav dd-MVAC en signifikant bättre överlevnad vid 5 år (66 % vs 57 %; HR 0.71). Svår anemi, asteni och $\geq$ grad 3 GI-biverkningar var signifikant vanligare hos patienter som behandlades med dd-MVAC. Vidare observerades något fler behandlingsrelaterade dödsfall under behandling med dd-MVAC jämfört med GC [284, 286]. Data indikerar vidare att upp till 4 cykler dd-VAC/GC är eftersträvensvärt [287].

För patienter med rent småcellig differentiering rekommenderas cisplatin-etoposid [288].

Nyligen redovisade data från NIAGARA studien där tillägg av perioperativ immunterapi med durvalumab till konventionell cisplatin-baserad neoadjuvant kemoterapi studerades. Tillägget av durvalumab pre- och postoperativt förbättrade överlevnaden vid 24 månader till 82% (95% CI 78.7-85.2) jämfört med 75% (95% CI 71.3-78.8) i standardarmen (HR 0.75 (95% CI 0.59-0.93)), med jämförbar incidens av behandlingsrelaterade grad 3 och grad 4 biverkningar [289]. Bedömning vid EMA pågår.

Ytterligare studier pågår med immunterapi, målstyrda läkemedel och antikroppsläkemedels-konjugat (ADC) ensamt eller i kombination som neoadjuvant och/eller adjuvant behandling.

Om cisplatin inte kan ges pga. exempelvis försämrad njurfunktion (GFR < 50 ml/min), samsjuklighet eller nedsatt allmäntillstånd bör neoadjuvant behandling inte ges, utan prioritet ges till omedelbar cystektomi.

Om den neoadjuvanta behandlingen måste avbrytas skall patienten planeras för cystektomi eller bedömas för kurativ strålbehandling om cystektomi inte längre är genomförbart.

11.1.3 Behandling muskelinvasiv blåscancer

Urinavledning

Förutom preoperativ information ska patienten ges möjlighet att träffa stomisköterska eller kontaktsjuksköterska med kunskap inom området före operationen inför beslutet om typ av urinavledning. Patienten bör också förutom principiella skillnader mellan olika typer av urinavledning få kunskap om aktuella resultat vid den enhet där den planerade kirurgin kommer att utföras. Om möjligt bör patienten också erbjudas att träffa en patient som genomgått liknande ingrepp.

Robotassisterad radikal cystektomi (RARC) och öppen cystektomi

RARC och öppen cystektomi har samma totala andel postoperativa komplikationer vid 90 dagar, negativa kirurgiska marginaler, livskvalitet, och onkologiskt utfall vid intermediär uppföljning (⊕⊕⊕⊕).

RARC har längre operationstid och är dyrare än öppen cystektomi, men ger mindre intraoperativ blödning (⊕⊕⊕⊕).

Kurativ extern strålbehandling och radiokemoterapi

Patienter som är aktuella för kurativa behandlingsalternativ och som inte kan eller vill genomgå radikal cystektomi bör erbjudas strålbehandling som ett kurativt behandlingsalternativ (⊕⊕).

Konkomittant kemoradioterapi bör om möjligt ges för att ytterligare öka lokoregional kontroll och totalöverlevnad (⊕⊕⊕).

Adjuvant systemisk behandling

I de fall där neoadjuvant cytostatikabehandling av något skäl inte givits enligt standardförfarande bör adjuvant cisplatin-baserad kombinationsbehandling övervägas till selekterade patienter med histopatologisk pT3/pT4a och/eller pN+ (⊕⊕).

Patienter med pT3, pT4a och/eller pN+ urotelial cancer i cystektomipreparatet och PD-L1 positiv tumör alternativt ypT2, ypT3, ypT4a och/eller ypN+ i operationspreparatet efter preoperativ cytostatikabehandling ska bedömas med avseende på adjuvant nivolumab (⊕⊕⊕).

Komplikationsregistrering efter cystektomi

Alla enheter som utför radikal cystektomi ska registrera komplikationer i det nationella registret.

11.1.4 Urinavledning

Rekonstruktion av urinkanalen efter cystektomi eller cysturektomi bör individualiseras till uretäröenterostomi, blåssubstitut (i frånvaro av utbredd carcinoma in situ i blåsan samt tumörens engagemang av prostatiska uretra och blåshals hos man respektive kvinna) eller kontinent kutan urinavledning.

I utvalda fall kan andra rekonstruktioner vara aktuella som t.ex.

uretärrokutaneostomi vid uttalad komorbiditet och kvarvarande övre urinvägar på endast en sida, uretär-uretäröanastomos med unilateral nefrostomi [290] eller kolonkonduktor. I slutet av 1990-talet utgjorde kontinent rekonstruktion med blåssubstitut och kontinent kutan urinavledning 40 procent av all urinavledning efter cystektomi för blåscancer i Sverige men under de senaste åren har färre patienter fått kontinent rekonstruktion [4]. I Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancers sammanställning för 2023 (RODRET), erhöll bara 17/415 (4 procent) av patienter som genomgick primär cystektomi för blåscancer en kontinent rekonstruktion [4]. Denna minskning kan bero på att allt fler äldre patienter erbjuds cystektomi, men den kan också bero på att kontinent rekonstruktion kan vara behäftad med större komplikationsrisker

och risker för reoperation (29 respektive 22 procent), åtminstone i ett svenskt populationsbaserat material [291]. Vidare påvisade s.k. tredjepartsvalidering med oberoende granskare efter medianuppföljning mer än 10 år efter kontinent kutan urinavledning enligt Lundiana att varannan patient hade blivit föremål för någon typ av omoperation under observationstiden [292]. Olika definitioner av kontinens påverkar funktionella resultat efter blåssubstitut [293]. I studier där funktionella resultat efter blåssubstitut studerats med validerade patientenkäter har resultaten varit sämre än enligt tidigare rapporterade data avseende inkontinens [294-296], vilket också kan ha påverkat användandet av denna typ av urinavledning. En randomiserad studie påvisade sämre nattlig kontinens efter robotassisterad rekonstruktion med blåssubstitut jämfört med öppen teknik [297].

11.1.5 Robotassisterad radikal cystektomi (RARC)

Laparoskopisk cystektomi beskrevs redan 1992 [298], och efter introduktionen av robotassisterad kirurgi med Da Vinci-systemet 2001 beskrevs de första robotassisterade radikala cystektomierna (RARC) 2003 [299]. Urinavledning efter RARC kan antingen göras med öppen (extrakorporeal) teknik eller intrakorporealt med robotteknik. Potentiella fördelar med RARC jämfört med öppen cystektomi är mindre perioperativ blödning och därmed transfusionsbehov och kortare vårdtid [300, 301].

Komplikationer efter radikal cystektomi inom 90 dagar efter operationen är vanligt vid standardiserad komplikationsregistrering och drabbar upp till två av tre patienter [302]. Risken för komplikationer ökar med faktorer såsom hög ålder, tidigare buk- eller bäckenkirurgi och ASA-score > 2, och därför finns det sannolikt selektionsbias i de större studier som undersökt allvarliga komplikationer efter RARC [303-305]. I de randomiserade studierna som föreligger rapporteras ingen skillnad i postoperativa komplikationer inom 90 dagar [306-310]. I den största randomiserade studien förelåg dock lägre risk för tromboemboli postoperativt efter RARC jämfört med öppen cystektomi [307], och i en svensk populationsbaserad jämförelse rapporteras lägre risk för sårruptur men högre risk för oplanerad återinläggning efter RARC [311]. Komplikationsfrekvensen efter RARC påverkas sannolikt också av tillkomsten av nya metodberoende komplikationer såsom ökad förekomst av stenoser eller läckage i uretero-intestinala anastomoser i tidiga serier och populationsbaserade material [312-316], vilket dock inte har rapporterats från expertcentra [317]. Eftersom dessa studier dessutom har olika lång uppföljningstid och rapporterar olika definitioner av endpoints, kan några säkra slutsatser ej dras.

Cancerspecifik överlevnad efter RARC finns i dag rapporterat från flera randomiserade studier serier [307, 318, 319] inklusive en studie med non-inferiority design [310]. Rapportering av porthålsmetastaser är sannolikt föremål för publikationsbias, och i en svensk genomgång var sådant postoperativt återfall associerat med kärlinväxt i tumören [319]. I en av de randomiserade studierna [318] och en systematisk översikt [320] rapporteras en liten ökad risk för atypiska metastaslokaler efter RARC jämfört med öppen cystektomi. Vid ultradjud sekvensering av sköljvätska från bäckenet påvisades tumörceller under och efter RARC, men inte före start av kirurgin [321], vilket var associerat med tumörrecidiv.

I randomiserade studier jämförande RARC och öppen cystektomi föreligger ingen skillnad i HRQoL estimerat med FACT-VCI [322] eller EORTC QLQ-BLM30 [307] postoperativt efter 3 månader. Kostnadsjämförelser mellan RARC och öppen cystektomi har påvisat en mycket hög inkrementell kostnadseffektivitetskvot givet total kostnad och hälsovinst kalkylerad utifrån kvalitetsjusterade levnadsår [323]. Således är öppen cystektomi mer kostnadseffektiv än RARC.

11.1.6 Kurativ extern strålbehandling och radiokemoterapi

Som alternativ till cystektomi kan kurativ strålbehandling ges. En av fördelarna med strålbehandling jämfört med cystektomi är att det är en organbevarande metod. Historiskt sett har dock kurativ strålbehandling givit en sämre överlevnad jämfört med cystektomi [324], även om detta utmanats av senare behandlingsresultat [325-327]. Strålbehandlingen ges traditionellt med 2 Gy per fraktion (behandlingstillfälle) fem dagar per vecka i sex till sju veckor, upp till en totaldos av 64–70 Gy. Nyligen har s.k. hypo-fraktionerad strålbehandling med färre fraktioner och högre dos per fraktion påvisat likartade behandlingsresultat jämfört med sedvanlig fraktionering utan ökade biverkningar, exempelvis 2.75 Gy till slutdos 55 Gy [328]. Detta är tilltalande då patienterna som är aktuella för strålbehandling ofta är äldre och/eller har samsjuklighet. Vid val av fraktioneringsmönster bör beaktas att stråldosen som man jämför med är något lägre än den som använts i Sverige vid strålbehandling utan samtidig cytostatika. Historiskt sett har även blåscancer räknats till de tumörer som gagnas av s.k. hyperfraktionering med stråldosen uppdelad på flera fraktioner per dag på grund av ett högt α/β enligt LQ-modellen [329]. Detta styrks även av tidigare studier av hyperfraktionerad behandling [330].

Vanliga akuta biverkningar av strålbehandling mot urinblåsan är besvär från urinblåsan och ändtarmen. Reducerad blåskapacitet, blödningar från urinblåsa och tarm samt stenoserande processer i rektum hör till de allvarligaste komplikationerna. Allvarliga, sena biverkningar från gastrointestinalkanalerna eller urinvägarna förekommer hos mindre än 5 procent [330, 331]. Tekniken för strålbehandling har förbättrats under senare år genom möjlighet till adaptiv behandling som är anpassad till aktuell blåsvolym samt mer konform behandling, vilket ger minskad stråldos till omgivande vävnader trots bibehållen eller ökad dos till blåsan [332].

I en randomiserad fas III-studie av strålbehandling hos patienter med muskelinvasiv sjukdom med eller utan konkomitant (samtidig) cytostatika (fluorouracil och mitomycin C) påvisades både ökad lokoregional kontroll och överlevnad utan att biverkningar ökade signifikant (lokal kontroll vid 2 år 67 respektive 54 procent och femårsöverlevnaden 48 respektive 35 procent) [326]. Poolade individuella patientdata från ett flertal fas I-II prövningar stöder också användandet av konkomitant gemcitabin vid kurativt syftande strålbehandling vid blåscancer [325, 333]. Principerna med adaptiv strålbehandling och konkomitant radiokemoterapi tillämpas vid ett flertal centrum i Sverige. Vid konkomitant cytostatika rekommenderas att stråldosen reduceras till slutdos 64 Gy med fraktionsdos 2 Gy [326]. Även vid hypofraktionerad behandling med konkomitant gemcitabin rekommenderas dosreducering till 52.5 Gy på 20 fraktioner [333].

Organbevarande behandlingsstrategier, så kallad trimodal behandling, har visat sig ge liknande fem- och tioårsöverlevnad som radikal cystektomi, motsvarande en femårsöverlevnad på 50–67 procent, med funktionell blåsa hos ca. 75 procent av patienterna [244, 334]. Upplägget inkluderar radikal TURB, strålbehandling och cytostatika och rekommenderas i amerikanska riktlinjer (auanet.org/guidelines/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-guideline), men är inte i kliniskt bruk vid något svenskt sjukhus. Dock bör både radikal TURB och neoadjuvant cytostatika rekommenderas patienter med muskelinvasiv sjukdom före kurativt syftande strålbehandling med eller utan konkomitant cytostatika.

11.1.7 Adjuvant systemisk behandling

11.1.7.1 Adjuvant cytostatika

Eftersom det föreligger stark evidens för att ge neoadjuvant behandling inför cystektomi kommer andelen patienter som är kemonäva och tillgängliga för

adjuvant cytostatikabehandling relativt liten. En teoretisk fördel med adjuvant cytostatikabehandling (jämfört med neoadjuvant) är möjligheten att få en mer korrekt tumörklassificering utifrån cystektomi-PAD jämfört med preoperativ stadieindelning, och därmed undvika överbehandling [275]. Det blir inte heller någon fördröjning till kirurgi för de fall där tumören har nedsatt känslighet för cytostatikabehandling. Nackdelarna är att det blir en fördröjning till cytostatikabehandling för patienter med mikrometastasering för vilka det är svårt att utvärdera behandlingseffekten. Patienten kan också vara så nedsatt i sitt allmäntillstånd efter en cystektomi att det kan vara svårt att tolerera tung cytostatikabehandling. Det finns retrospektiva studier vilka visat att cisplatinbaserad adjuvant behandling hos kemonäva möjligen förbättrade överlevnaden, men det finns också studier som visar på motsatsen [335-337]. Även randomiserade studier har gett divergerande resultat. Dessa randomiserade studier var antingen underdimensionerade, avslutades i förtid på grund av dålig rekrytering eller positiv effekt vid interimanalys [338], eller hade brister i sin studiedesign [338-343]. I en metaanalys från 2022 förelåg en signifikant överlevnadsvinst på 6 % vid 5 år för de patienter som fått adjuvant cytostatikabehandling efter kurativ cystektomi eller strålbehandling [344, 345]. Detta medför att patienter med pT3-4a som ej erhållit neoadjuvant cytostatika bör erbjudas adjuvant cytostatikabehandling efter cystektomi.

11.1.7.2 Adjuvant immunterapi

Adjuvant immunterapi med nivolumab ökar sjukdomsfri överlevnad (21 månader) jämfört med placebo (11 månader) vid behandling av radikalopererade patienter med hög risk för återfall. Finala OS är ännu inte presenterade [346].

Patienter med *högrisk* urotelial cancer lokaliserad till urinblåsa som genomgått radikal kirurgi skall därför bedömas med avseende på sådan tilläggsbehandling.

För populationen som inte genomgått neoadjuvant kemoterapi avses med *högrisk* för återfall pT3, pT4a och/eller pN+ i operationspreparatet. För de som genomgått preoperativ kemoterapi avses med *högrisk* för återfall ypT2, ypT3, ypT4a och/eller ypN+ i operationspreparatet. Störst effekt föreligger vid PD-L1 positiv tumör.

11.1.8 Komplikationsregistrering efter cystektomi

Radikal cystektomi innefattar kirurgi i urinvägarna, lymfsystem och mag-tarmkanalen samtidigt, vilket är en förklaring till att komplikationer efter ingreppet inte är ovanliga. Beroende på olika sätt att rapportera komplikationer

och olika selektion av riskpatienter (case-mix) till ingreppet varierar andelen patienter med postoperativa komplikationer i litteraturen mellan 19 procent och 64 procent [302, 347]. För rapportering av komplikationer efter kirurgi utgör Claviens standardiserade system 90 dagar postoperativt en standard efter cystektomi [348], eftersom allvarliga komplikationer och även dödlighet uppkommer även efter 30 dagar. Därför är 30 dagar en för snäv tidsperiod att definiera postoperativa komplikationer inom [291]. I nationella blåscancerregistret pågår en prospektiv registrering av komplikationer efter radikal cystektomi, obligatorisk från 2013, där varje enhet som utför ingreppet ska gå in på respektive onkologiskt centrums hemsida och online i INCA registrera samtliga patienter och eventuella komplikationer efter 90 dagar enligt Clavien-Dindo [4]. Vid validering av komplikationsregistreringen genomförd av en tredje part framkom viss underrapportering av komplikationer och återinläggning efter cystektomi [349], varför ökat fokus på dessa parametrar i samband med inrapportering anmodas. I Sverige har det sedan regional nivåstrukturerings genomfördes 2017 observerats att andelen med samsjuklighet motsvarande ASA 3 eller 4 som opereras med cystektomi ökat från 32 % till 37 % och medianålder vid primär cystektomi ökat från 71 till 73 år [350]. Samtidigt har inom 90 dagar postoperativt andelen reoperationer minskat från 12 % till 8 % och mortaliteten från 4 % till 3 % med bibehållna, om än för långa ledtider.

11.2 Njurbäcken- och uretär cancer

Nefrouretärektomi är standardbehandling vid icke-metastaserad njurbäcken- och uretär cancer som ej är lämplig för organbevarande kirurgi (⊕⊕⊕).

För patienter med distal uretärtumör är distal uretärresektion med reimplantation ett behandlingsalternativ med sannolikt bättre ipsilateral lokalrecidivfri överlevnad jämfört med endourologisk organbevarande behandling (⊕⊕).

Patienter med solitär och låggradig tumör och som är lämpliga för tät uppföljning bör erbjudas endourologisk behandling eventuellt tillsammans med adjuvant instillationsbehandling föregått av second-look uretärskopi 6–8 veckor efter primärbehandlingen som organbevarande strategi (⊕⊕).

Templat-baserad regional lymfadenektomi bör övervägas vid invasiv urotelial cancer i de övre urinvägarna även om det vetenskapliga underlaget är begränsat (⊕⊕).

Efter nefrouretärektomi bör tidig intravesikal cytostatikainstillation i en dos ges för att minska risken för senare blåstumörer (⊕⊕⊕).

Efter nefrouretärektomi och uretärresektion ska patienter med pT2-T4 och/eller pN1-N2 bedömas avseende systemisk adjuvant kemoterapi med cisplatin- eller karboplatin-gemcitabin-kombination (⊕⊕⊕⊕).

Patienter med pT3, pT4 och/eller pN+ och PD-L1 positiv urotelial cancer i operationspreparatet som inte tål adjuvant platinum-baserad kemoterapi alternativt ypT2, ypT3, ypT4 och/eller ypN+ i operationspreparatet efter preoperativ kemoterapi skall bedömas avseende adjuvant nivolumab (⊕⊕⊕).

Standardbehandling av njurbäckencancer och uretär cancer är radikal nefrouretärektomi medtagande uretärrostiet med en blåskuff. Operationen kan göras laparoskopiskt, med robotassisterad laparoskopi eller med öppen teknik, men för lokalt avancerad sjukdom (cT3/cT4 och/eller lymfkörtelpositiv sjukdom) rekommenderas öppen teknik då visst vetenskapligt stöd finns för sämre överlevnad vid minimalinvasiv nefrouretärektomi i dessa fall [351, 352]. Det finns också en multicenterstudie som påvisar ökad risk för intravesikal recidiv efter nefrouretärektomi med minimalinvasiv teknik jämfört med öppen kirurgi [353]. Sedan 2021 görs dock majoriteten av alla radikala nefrouretärektomier i Sverige med robotassisterad teknik [354]. För att undvika tumörspill bör uretären hållas intakt peroperativt liksom att en komplett excision av en blåskuff med distala uretären bör genomföras en bloc [355]. Det finns vidare visst vetenskapligt stöd för att fler än sex nefrouretärektomier per opererande enhet per år ger en ökad överlevnad både på kort (3 månader) och lång sikt [356]. För distala uretärtumörer kan distal uretärresektion med reimplantation vara ett behandlingsalternativ med eller utan samtidig regional lymfkörtelutrymning.

Lymfkörtelutrymning bör övervägas vid radikal nefrouretärektomi, eftersom lymfkörtelmetastaser är den vanligaste metastaslokalen och retrospektiva studier visar långtidsöverlevnad vid begränsad lymfkörtelspridning precis som vid blåscancer [357-362]. Ytterligare ett skäl för lymfkörtelutrymning i samband med nefrouretärektomi/uretärresektion är värdet av adjuvant kemoterapi för patienter med påvisad lymfkörtelspridning [363]. Lymfkörtelmetastaser förekommer framför allt vid avancerade tumörer (cT2-T4), och selekterade patienter med hög risk för lymfkörtelmetastaser bör därför genomgå lymfkörtelkirurgi. Emellertid är omfattningen av lymfkörtelutrymningen oklar i frånvaro av mer omfattande väldefinierade studier [364, 365], men en interimanalys i den pågående prospektiva nordiska

multicenterstudien har visat att de undersökta sidospecifika templaterna detekterade majoriteten av lymfkörtelmetastaser med endast låg andel höggradiga komplikationer (ISRCTN83155790) [366]. Regional lymfkörtelutrymning kan också övervägas i samband med distal uretärresektion för höggradig och/eller invasiv distal uretär cancer [362].

I samband med nefrouretärektomi har två randomiserade studier visat 11 respektive 25 procents absolut riskreduktion för återfall i urinblåsan om postoperativ instillation av cytostatikabehandling (mitomycin respektive pirarubicin) i endos användes undantaget patienter med känd blåscancersjukdom [367, 368]. Däremot minskar en hel instillationsserie med kemoterapi inte ytterligare risken för intravesikalt tumörrecidiv [369].

Stöd finns för adjuvant kombinationskemoterapi vid invasiv (pT2 eller högre och/eller N+) efter nefrouretärektomi (POUT). Behandling ges endera med cisplatin- eller karboplatinbaserad kombination med gemcitabin i fyra kurer [363]. I en prospektiv studie av neoadjuvant kemoterapi med cisplatin och gemcitabin svarade 11/57 (19 %) av patienterna med komplett respons [370]. Även om neoadjuvant behandling har undersökts i en retrospektiv jämförande studie där neoadjuvant kemoterapi var associerat med HR 0.42 [371], saknas det för närvarande vetenskapligt underlag för neoadjuvant kemoterapi vid urotelial cancer i övre urinvägarna. I en studie rapporteras att endast cirka 20 procent av patienter som genomgått nefrouretärektomi är behandlingsbara med cisplatin efter kirurgin pga. postoperativ njurfunktionsnedsättning [372, 373]. Patienter som inte är primärt operabla pga. lokoregional spridning bör därför i stället för primär kirurgi inleda behandling med cisplatinbaserad induktionskemoterapi, där vidare intention med behandlingen bedöms utifrån behandlingsrespons då det finns visst stöd för överlevnadsfördel vid körtelpositiv urotelial cancer i övre urinvägarna jämfört med primär kirurgi enbart [374, 375].

För patienter med tumörer med låg risk (unifokal och liten tumör med frånvaro av misstanke om höggradig atypi i urincytologi (Paris 3–5), G1-tumör, och utan radiologisk misstanke om invasivitet samt en patient som lämpar sig för täta kontroller och second-look uretärskopi) är organbevarande (endoskopisk) lokalbehandling aktuellt. Dessa fall bör opereras av en van endoskopist med tillgång till flexibelt uretärskop, alternativt remitteras till en enhet som har dessa förutsättningar eftersom färre än 20 patienter per år i Sverige erhöll sådan behandling 2015–2021 enligt data från nationella kvalitetsregistret [354]. Andra indikationer för endourologisk behandling är imperativt nefronsparande behandling. Gällande all endoskopisk diagnostik av

urotelial tumör i övre urinvägarna är ett standardiserat protokoll viktigt [376]. Second-look uretärskopi efter 6–8 veckor ingår vid endoskopisk lokalbehandling, då förekomst av kvarvarande tumör påvisas hos varannan patient i samband med denna åtgärd [377, 378]. I tillgänglig litteratur är lokalrecidivförekomsten i övre urinvägarna (ej medräknat intravesikala recidiv) efter endoskopisk lokalbehandling vid intermediär uppföljningslängd 28–85 procent [379–386]. Efter nefronsparande kirurgi med distal uretärresektion och uretäroneocystostomi visar tillgängliga studier lägre andel lokalrecidiv (0–18 procent) [387–390].

Vid carcinoma in situ i övre urinvägarna kan nefronsparande behandling med BCG-instillationer övervägas, antingen via nefrostomikateter eller via blåsan i Trendelenburgläge med inlagd dubbel-J-kateter. BCG-behandlingen ges en gång i veckan i 6 veckor, och i fallet med administration via blåsan fordras cystografi i Trendelenburgläge för att verifiera att BCG-instillationen når njurbäckenet [391, 392] (bilaga 17).

För patienter som efter nefrouretärektomi uppvisar lokalt avancerad tumör (pT2–T4) med eller utan regional lymfkörtelspridning och för samtliga patienter med regional lymfkörtelspridning (pN1–N2) föreligger starkt vetenskapligt stöd för adjuvant cisplatin-gemcitabin alternativt karboplatin-gemcitabin givet fyra kurer postoperativt. Sådan tilläggsbehandling förbättrade sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad vid fem år (HR 0.68 (CI 0.46–1.00)) jämfört med behandling vid tumöråterfall [363].

Adjuvant immunterapi med nivolumab ökar också sjukdomsfri överlevnad (21 månader) jämfört med placebo (11 månader) vid behandling av radikalopererade patienter med urotelial cancer i urinblåsa, uretär och njurbäcken med hög risk för återfall [346]. Patienter med PD-L1 positiv *högrisk* urotelial cancer i uretär eller njurbäcken (pT3, pT4 och/eller pN+ i operationspreparatet) som genomgått radikal kirurgi skall därför bedömas med avseende på sådan tilläggsbehandling i andra hand efter platina-baserad adjuvant cytostatikabehandling [346].

11.3 Uretracancer

Rekommendationer

Det saknas data från prospektiva randomiserade studier, varför otillräckligt vetenskapligt underlag för samtliga behandlingsrekommendationer föreligger.

Utredning av primär uretracancer innefattar kastad urincytologi, uretrocystoskopi med biopsi, DT thorax-buk alternativt FDG-PET-DT, och lokal stadieindelning med MRT före invasiv diagnostik (⊕⊕).

Vid lokalt avancerad uretracancer (cT2-cT4) kan cisplatin-baserad neoadjuvant kemoterapi ge bättre överlevnad än enbart kemoterapi eller primär kirurgi och adjuvant kemoterapi (⊕⊕).

Alla fall av uretracancer bör handläggas vid regional urotelial multidisciplinär konferens och/eller nationell multidisciplinär peniscancerkonferens (⊕⊕).

Primär uretracancer (till skillnad från sekundär uretracancer då annan primär urotelial cancer först diagnostiserats på annan lokal i urinkanalen) är en ovanlig diagnos, med årligen mindre än 30 nydiagnostiserade fall i Sverige [4]. Hos män är urotelial cancer vanligast, följt av skivepitelcancer och adenocarcinomhistologi. Hos kvinnor utgör adenocarcinom den vanligaste histologin vid uretracancer, där klarcelligt adenocarcinom utgör en egen subgrupp [393] följt av skivepitelcancer och urotelial cancer.

Klinisk diagnos ställs inte sällan till följd av symtom från en lokalt avancerad uretracancersjukdom med hematuri, infravesikal obstruktion, palpabel tumör och smärtor [394]. Diagnostik av uretracancer baseras på urincytologi, uretroskopi med biopsi (gärna med klocktång) inklusive cystoskopi, DT-urografi vid urotelial histologi och lokal staging inklusive lymfkörtelstaging av inguinala och iliakala lymfkörtelstationer, där MR utförd före biopsi sannolikt har fördelar [395-397]. Förstorade inguinala lymfkörtlar representerar oftare lymfkörtelspridning vid uretracancer jämfört med peniscancer [398].

11.3.1 Uretracancer hos män

11.3.1.1 TaG1

Solitär och multipel urotelial tumör grad 1 (och enstaka fall av grad 2-tumörer utan misstanke om infiltration) behandlas på följande sätt oberoende av lokalisation:

- Konservativ behandling (transuretral biopsi med koagulation eller laserevaporisering [399, 400]. Eventuellt kan intrauretral cytostatikabehandling med 5-FU kräm vara aktuellt (se [bilaga 10](#)).

11.3.1.2 Uretracancer hos män övriga T-stadier

Grad 2–3, urotelial cancer, skivepitelcancer och adenocarcinom behandlas beroende på lokalisation enligt nedan:

- Prostatiska, membranösa och bulbära uretra: Cystoprostatektomi, eventuellt kombinerad med total penektomi och iliakal lymfadenektomi.
- Penila uretra: Penisamputation med fri resektionsmarginal (fryssnitt) vid distala tumörer. Om man inte kan få användbar penisstump, rekommenderas total penektomi och perineal uretrostomi [401]. Radikal utrymning av inguinala lymfkörtlar genomförs vid palpabel inguinal lymfkörtel, vid lågt differentierad cancer och klinisk N0 kan sentinel node-diagnostik övervägas även om evidens för metodens tillförlitlighet vid denna tumörlokal saknas [398]. Distal skivepitelcancer i fossa naviculare handläggs som peniscancer enligt riktlinjer i det nationella vårdprogrammet för peniscancer [402].
- För patienter med urotelial histologi och skivepitelhistologi med avancerad tumör cT2–cT4 och cN0 rekommenderas neoadjuvant cisplatinbaserad kemoterapi alternativt induktionskemoterapi vid cN+ [403–405].
- Data från 25 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i uretra talar för att kemoradioterapi (med konkomittant 5-FU och mitomycin) kan utgöra en organsparande strategi för dessa patienter [406, 407].

11.3.1.3 Uretrarecidiv efter cystoprostatektomi

Vid malign uretraskölvätska eller synlig tumör vid uretroskopi under uppföljning efter tidigare cystoprostatektomi rekommenderas oberoende av tumörlokal sekundär uretrektomi enligt Whitmore [408]. Vid engagemang av fossa naviculare görs en komplett uretrektomi innefattande delning av glans för extirpation av den mest distala delen av uretra. Det är rimligt att förnya metastasscreening preoperativt före en sekundär uretrektomi inklusive DT-

urografi för att utesluta metakron urotelial cancer i övre urinvägarna. Vid klinisk misstanke om invasiv tumör rekommenderas lokal staging med MR och eventuellt FDG-PET-DT för lymfkörtelstaging. Vid påvisad regional spridning bör induktionskemoterapi övervägas. Några enheter i landet använder vid klinisk N0 perioperativ SN-diagnostik som invasiv lymfkörteldiagnostik.

11.3.2 Uretracancer hos kvinnor

11.3.2.1 TaG1

Solitär och multipel tumör grad 1 (och enstaka fall av grad 2-tumörer utan misstanke om infiltration) behandlas på följande sätt oberoende av lokalisation:

- Konservativ behandling (transuretral biopsi/resektion, koagulation eller laserevaporisering).

11.3.2.2 Uretracancer hos kvinnor övriga T-stadier

Grad 2–3 adenokarcinom inklusive klarcelligt adenokarcinom [393], skivepitelcancer och urotelial cancer behandlas beroende på lokalisation enligt nedan:

- Proximala 2/3 av uretra: Cystourektomi medtagande angränsande delar av vagina, samt iliakal lymfadenektomi.

Urotelial tumör grad 2 eller skivepitelcancer i distala delen av uretra:

- Distal urektomi innefattande innebär sannolikt en betydande risk för lokalrecidiv (22 %–60 %) [409] och om mer än 2 cm av distala uretra excideras drabbas varannan patient betydande inkontinens [410, 411], varför total urektomi och Mitrofanoff/Monti-utlopp därför kan övervägas [412].
- Radikal utrymning av inguinala lymfkörtlar genomförs vid palpabel inguinal lymfkörtel, vid lågt differentierad cancer och klinisk N0 kan sentinel node-diagnostik övervägas även om evidens för metodens tillförlitlighet vid denna tumörlokal saknas [398].
- För patienter med urotelial histologi och skivepitelhistologi med avancerad tumör cT2–cT4 och cN0 rekommenderas neoadjuvant cisplatinbaserad kemoterapi, medan induktionskemoterapi aktualiseras vid cN+ [404].

11.3.3 Övrig behandling

Diskussion av samtliga fall med distal uretracancer hos män rekommenderas vid den nationella peniscancerkonferensen, t.ex. för att överväga invasiv lymfkörtelstaging inguinalt med sentinel-node-teknik för utvalda fall [412]. Men även i övriga fall av uretracancer bör synpunkter på utredning, handläggning och behandling inhämtas från regional urotelial multidisciplinär konferens och/eller nationell multidisciplinär peniscancerkonferens.

11.4 Urotelial cancer i prostatiska uretra och prostata

Rekommendationer

Patienter med Tis i prostatiska uretra kan eventuellt behandlas med efterföljande BCG-instillationer alternativt primär cystoprostatourektomi (⊕⊕).

Före start av BCG-instillationer bör kompletterande TURP genomföras för att utesluta urotelial cancer i prostatastromat (⊕⊕), eventuellt tillsammans med reresektion av samtidig laminapropria-invasiv blåscancer.

Patienter som uppvisar stroma-engagemang i prostata av urotelial cancer bör genomgå neoadjuvant kemoterapi följt av radikal cystoprostatourektomi (⊕⊕).

Konservativ behandling av Tis i prostatiska uretra med kompletterande TURP och BCG finns beskrivet i en review inkluderande några små retrospektiva fallserier om sammanlagt 89 patienter [413] och en nyare systematisk översikt och meta-analys inkluderande 175 patienter [414]. Det har föreslagits att en prostataresektion teoretiskt förbättrar exponeringen för BCG lokalt i prostatiska uretra [415], även om reflux av BCG ut i perifer zonen har beskrivits [416], men framför allt är denna kompletterande åtgärd inför BCG-instillationer för att säkrare utesluta urotelial cancer med invasion i prostatastromat. Det saknas data rörande recidivfri och progressionsfri överlevnad efter BCG-instillationer för Tis i prostatiska uretra, men komplett respons hos 60 % har rapporterats liksom upp till 29 % progression respektive cystoprostatektomi [414]. Även om typ av spridningsväg för urotelial cancer med invasion i prostatastromat (intrauretral visavi via blåshalsen eller extravesikal tumörväxt från blåsan) innebär att den förstnämnda har något bättre prognos, är cystoprostatourektomi standardbehandling i bägge dessa tumorsituationer.

Inför radikal cystektomi vid muskelinvasiv blåscancer kan tumörens engagemang av prostatiska uretra och prostata kartläggas med preoperativa biopsier enligt ovan. Sådan kartläggning har betydelse prognostiskt, men även eftersom prostataengagemang ökar risken för uretra-återfall efter radikal cystoprostatektomi [417], och primär cystoprostatourektomi kan därför övervägas hos patienter med prostataengagemang av urotelial cancer i samband med radikal cystoprostatektomi. Fryssnitt från distala prostatiska uretra peroperativt är ett ofta använt sätt att bedöma prostataengagemang inför beslut om ortotop urinavledning, men varken preoperativa biopsier eller intraoperativt fryssnitt har hundra procentig sensitivitet, och jämförande studier med långtidsuppföljning innefattar endast två små serier om sammanlagt 168 patienter [418, 419]. Det är också oklart hur neoadjuvant kemoterapi påverkar tillförlitligheten av intraoperativt fryssnitt från uretra. Följaktligen kan man rekommendera att blåssubstitut används om man inte hittar någon tumör i den preoperativa resektionsbiopsin från prostatiska uretra samt att avstå från blåssubstitut vid tumör i den preoperativa resektionsbiopsin, även om det föreligger peroperativ fri marginal i prostatiska uretra vid intraoperativt fryssnitt. Det gäller även om det saknas absolut kontraindikation. Omvänt bör konkomitant uretrektomi en bloc med blåspreparatet övervägas om patienten inte får blåssubstitut med preoperativt påvisad tumör i prostatiska uretra.

KAPITEL 12

Behandling vid metastatisk sjukdom

Rekommendationer

För patienter som är cisplatin-fit rekommenderas i första linjen kombinationsbehandling med cytostatika-immunterapi med GC/nivolumab (⊕⊕⊕⊕), alternativt enbart kombinationscytostatika med GC, MVAC eller GCP (⊕⊕⊕⊕). GC bör användas framför MVAC och GCP på grund av mildare biverkningsprofil.

För patienter som är cisplatin-unfit rekommenderas cytostatika med karboplatin-gemcitabin (⊕⊕⊕), eller en fördelning av dosen cisplatin på två dagar för patienter med GFR mellan 50 och 59 ml/min (⊕). För patienter som har högt uttryck av biomarkören PD-L1 är immunterapi med pembrolizumab eller atezolizumab godkända (⊕⊕) och kan övervägas.

Patienter som utvecklar stabil sjukdom eller respons på första linjens cisplatin- eller karboplatin-innehållande kombinationsbehandling med gemcitabin, och där inte samtidig nivolumab givits, rekommenderas fortsatt underhållsbehandling med immunterapi, avelumab. Denna behandlingssekvens bör företrädesvis tillämpas i första linjen (⊕⊕⊕⊕).

För patienter som inte bedöms tåla platinum-kombinationskemoterapi i första linjen kan singelbehandling med gemcitabin övervägas (⊕) alternativt immunterapi med monoterapi med pembrolizumab eller atezolizumab om patienten är PD-L1 positiv (⊕).

Analys av biomarkören PD-L1 bör genomföras för patienter som är cisplatin-unfit och som kan vara aktuella för immunterapi (⊕⊕).

Som andra linjens behandling och vid progress efter platinum-baserad kombinationskemoterapi rekommenderas immunterapi med pembrolizumab (⊕⊕⊕⊕) eller kemoterapi med vinflunin (⊕⊕⊕).

Vid sjukdomsprogress efter platinum-baserad kombinationskemoterapi och efter immunterapi rekommenderas för patienter i gott allmäntillstånd

(ECOG 0–1) systemisk målriktad behandling med antikropp-läkemedelskonjugat, enfortumab vedotin (⊕⊕⊕⊕).

Patienter med skelettmetastaserad urotelial cancer bör behandlas med zoledronsyra eller denosumab för att förebygga skelettrelaterade komplikationer (SRE) (⊕⊕⊕).

Palliativ strålbehandling i smärtlindrande syfte bör utnyttjas generöst.

12.1 Systemisk behandling

Generaliserad urinblåsecancer är känslig för konventionella cytostatika, immunterapier och målriktad onkologisk behandling. Innan introduktionen av nya systemiska cytostatikabehandlingsregimer var medianöverlevnaden begränsad till cirka 4–6 månader [420], men den har förbättrats till cirka 14–15 månader med modern terapi [421] och för patienter som ges primär cytostatika och efterföljande underhållsbehandling med immunterapi till knappt 2 år [422]. Det finns ett flertal cytostatika som är verksamma vid metastaserad urotelial cancer, både som singeldrog och i kombinationer.

Under de senaste åren har det skett ett genombrott vad gäller utveckling av nya systemiska immunterapier för patienter med lokalt avancerad och metastaserad urotelial cancer, i flera sjukdomsfaser. Immunterapin utövar sin effekt genom s.k. checkpoint inhibition med hjälp av monoklonala antikroppar (MAbs). Det finns flera immunologiska checkpoints, t.ex. cytotoxiskt T-lymfocytiskt associerat protein 4 (CTLA-4) och PD1-PD-L1/PD-L2 som negativt reglerar T-cellernas aktivitet. PD-1 (Programmerad celledöd-1) är en receptor som uttrycks på T-celler. När någon av dess ligander PD-L1 eller PD-L2, som kan återfinnas på cancercellerna, och/eller tumörinfiltrerande immunceller binder till receptorn, nedregleras T-cellssvaret mot cancercellerna. De nya terapierna omfattar MAbs som blockerar PD-1-PD-L1/PD-L2-interaktionen genom att endera binda till receptorn (anti-PD1-antikroppar) eller liganden PD-L1 (anti-PDL1-antikroppar) och därigenom hämmas den blockerande signalen och immunsystemet kan re-aktiveras mot cancer.

Sammantaget finns fem FDA godkända MAbs för urotelcellscancer, i olika sjukdomssituationer, varav tre är rekommenderade av NT-rådet (avelumab, atezolizumab, pembrolizumab). Det finns inga direkt jämförande studier av de godkända immunterapierna vid blåscancer. Behandling med immunterapi är godkänd oavsett nivå av uttryck av biomarkören PD-L1 efter progress på platinum-innehållande kemoterapi. För patienter som är cisplatin-unfit, kan immunterapi övervägas som första linjes alternativ om tumören är PD-L1-

positiv. Grad av PD-L1 expression måste mätas med för den terapeutiska MAbs avsedd metod och diagnostiska plattform [[423](#), [424](#)].

Även bisfosfonater, RANK-L-hämmare och strålbehandling är viktiga behandlingsmodaliteter vid metastaserad blåscancer (se separata avsnitt nedan).

Det finns flera etablerade kliniska faktorer som kan vara vägledande vid val av terapi, och prognostiskt negativa faktorer för respons och överlevnad vid första linjens cytostatikabehandling är Karnofsky index $< 80\%$ och förekomst av visceral metastaser [[425](#)]. Vid andra linjens behandling är lågt blodvärde (Hb < 100 g/l), ECOG/WHO PS > 1 , levermetastasering och tid från föregående kemoterapi prognostiskt ogynnsamma faktorer [[426](#), [427](#)].

Vårdprogramsgruppen förordar generellt om möjligt att patienter inkluderas i kliniska studier. Det finns ett pågående nationellt samarbete för kliniska prövningar inom Svensk Förening för Urologisk Onkologi (SFUO) respektive nordiskt samarbete inom Nordic Urothelial Cancer Oncology Group (NUCOG).

12.1.1 Bedömning av tolerans för platinum

Vid bedömning av en patients systemiska behandlingsalternativ är tolerans av platinum-baserad kemoterapi central och patienter delas in enligt följande; de som tål cisplatin-baserad kombinationskemoterapi, de som tål karboplatinbaserad kombinationskemoterapi (men inte tål cisplatin-baserad kemoterapi) samt de som inte tål vare sig cisplatin- eller karboplatin-innehållande kombinationskemoterapi. Dessa tre kategorier benämns i klinisk praxis för ”cisplatin-fit”, ”cisplatin-unfit” respektive ”platinum-unfit”.

Patienter med gott allmäntillstånd (PS 0–1), bibehållen njurfunktion (GFR > 50 – 60 ml/min) och i övrigt utan komplicerande sjukdomstillstånd utgör cisplatin-fit gruppen, medan patienter som har en eller flera av följande karakteristiska: PS ≥ 2 , nedsatt njurfunktion (GFR 30 – $50/60$ ml/min), hörselnedsättning ($> \text{grad } 1$), perifer neuropati ($> \text{grad } 1$) och hjärtsvikt (NYHA klass III–IV) tillhör cisplatin-unfit gruppen och patienter med PS > 2 , gravt nedsatt njurfunktion (< 30 ml/min) eller kombination av PS 2 och GFR < 50 – 60 ml/min) kategoriseras till platinum-unfit [[428](#), [429](#)].

12.1.2 Behandling i första linjen

12.1.2.1 Kemo-immunoterapi till patienter som är cisplatin-fit

EMA och NT-rådet godkände våren 2024 den första kombinationsbehandlingen med kemoterapi/immunoterapi för patienter med metastaserad sjukdom och som bedöms tåla cisplatin. Godkännandet baseras på en randomiserad fas 3 studie där standardbehandling med gemcitabin-cisplatin jämfördes med tillägg av nivolumab i kombination med gemcitabin-cisplatin (GC/N) följt av underhållsbehandling med nivolumab. Denna nya kombinationsstrategi med GC/N visade en förbättrad ORR inklusive en klart högre andel kompletta remissioner som i vissa fall var långvariga [430]. Även OS förbättrades; 21.7 vs 18.9 månader (HR 0.78 (95 % CI 0.63–0.96) men behandlingen var också associerad med en något högre incidens av behandlingsrelaterad grad 3 toxicitet.

12.1.2.2 Kemoterapi till patienter som är cisplatin-fit

För patienter som inte bedöms tåla cisplatin-gemcitabin i kombination med nivolumab skall endast cisplatin-kombinationskemoterapi övervägas. I randomiserade studier har MVAC (metotrexat/vinblastin/doxorubicin/cisplatin) varit mer effektivt jämfört med t.ex. endast cisplatin, cisplatin/metotrexat, metotrexat/vinblastin, cisplatin/ifosfamid/doxorubicin och cisplatin/metotrexat/vinblastin [431–436]. Kombinationen gemcitabin/cisplatin (GC) har jämförts med MVAC var fjärde vecka i en randomiserad fas III-studie med jämförbara resultat avseende response rate (RR) (49 respektive 46 procent) och total överlevnad (OS) (ca 14 månader respektive 15 månader), men med mindre toxicitet [285]. För patienter med lätt till måttligt nedsatt GFR kan man överväga alternativet att ge cisplatindosen uppdelad på två dagar [437]. Vidare har trippelbehandling med gemcitabin/cisplatin/paklitaxel (GCP) jämförts med gemcitabin/cisplatin. Man fann en signifikant förbättrad RR men ingen signifikant förbättrad OS i intention-to-treat-populationen jämfört med gemcitabin/cisplatin. Incidensen av neutropeni och neutropen feber var vidare högre för trippelbehandlingen [437].

Flera studier har visat att karboplatin i olika kombinationer också är effektivt vid metastaserad sjukdom med total överlevnad på ca 8–10 månader, men ingen studie har kunnat visa att dessa är likvärdiga eller bättre än regimer innehållande cisplatin [428, 438–450]. Real-world data studier indikerar att cisplatin är mer effektivt än karboplatin [451, 452]. Patienter som är cisplatin-fit bör således i första hand ges cisplatin-innehållande kombinationskemoterapi.

De vanligaste biverkningarna vid platinum-innehållande kombinations-cytostatikabehandling är benmärgspåverkan, håravfall, och varierande grad av illamående och kräkningar. Slemhinnebesvär (mukosit) och trötthet är också vanligt förekommande, och vid framför allt cisplatin-innehållande regimer föreligger även risk för nedsättning av njurfunktion och hörsel liksom perifer neuropati. Kombinationen gemcitabin/cisplatin är på de flesta onkologkliniker i Sverige förstahandsval vid första linjens cytostatikabehandling till välmående patienter pga. dess gynnsammare biverkningsprofil jämfört med MVAC och GCP.

12.1.2.3 Kemoterapi till patienter som är cisplatin-unfit

I en randomiserad fas III-studie visades att kombinationen gemcitabin/karboplatin är att föredra framför trippelbehandling med metotrexat, karboplatin och vinblastin (M-CAVI) för patienter där man bedömer att cisplatin inte är lämpligt [428]. Gemcitabin/karboplatin anses idag vara standardkemoterapi i denna kliniska situation.

12.1.2.4 Underhållsbehandling med immunterapi efter primärbehandling med platinum-innehållande kombinationsterapi

Underhållsbehandling med immunterapi utgör en helt ny behandlingsprincip och baseras på fas-III data med högsta evidensgrad [422]. I denna studie randomiserades patienter som efter primärbehandling med 4–6 cykler cisplatin- eller karboplatinbaserad kombinationskemoterapi utvecklat stabil sjukdom eller behandlingsrespons, till vidare underhållsbehandling med avelumab eller bästa möjliga omvårdnad (BSC). Patienter som erhöll avelumab uppvisade en overall survival (OS) på ca 21 månader jämfört med cirka 14 månader för patienter som randomiserades till BSC. Överlevnadsvinst för behandling med avelumab sågs överlag i de på förhand definierade subgrupperna inklusive cisplatin- eller karboplatin-innehållande primärbehandling och respons eller stabil sjukdom efter primära kemoterapi. Mer än hälften av de patienter som avslutade BSC och som startade ny behandling, erhöll immunterapi [422]. En långtidsuppföljning har nyligen redovisats som bekräftar primära data och värdet av denna behandlingsprincip, där patienter som erhöll tillägg av underhållsbehandling med avelumab uppvisade en OS på 24 månader jämfört med 15 månader i standardarmen (HR 0.76, 95% CI 0.63-0.91) [453].

12.1.2.5 Immunterapi till patienter som är cisplatin-unfit

Pembrolizumab och atezolizumab är godkända behandlingsalternativ i första linjen för patienter som är inte tål primär cisplatin-innehållande kombinationskemoterapi. För pembrolizumab redovisades en respons ratio (RR) på 29 % (varav 9 % CR) vid långtidsuppföljningen av patienterna i den

registreringsgrundande Keynote 052-studien [454]. Medianöverlevnaden var ca 11 månader. För atezolizumab sågs i IMvigor 210-studien, kohort 1, en objektiv RR på 23 % med 9 % CR och totalöverlevnad på knappt 16 månader [455]. På grund av överensstämmande data från IMvigor 130 respektive Keynote 361 studierna har EMA senare reserverat godkännande för såväl pembrolizumab som atezolizumab till att i första linjen endast gälla patienter som är cisplatin-unfit och också har högt PD-L1 uttryck, analyserat med för respektive antikropp avsedd metod [423, 424].

12.1.2.6 Behandling av patienter som är platinum-unfit

För patienter med nedsatt allmäntillstånd och som inte tål primär platinum-kombinationskemoterapi kan gemcitabine i monoterapi vara ett symptomlindrande alternativ. I fas II-studier har singel-behandling med gemcitabine genererat en RR på 23–28 %, medan randomiserade fas III-data saknas [456-458]. Pembrolizumab eller atezolizumab kan övervägas i selekterade fall om patienten är PD-L1 positiv men randomiserade fas III studier saknas även för immunterapi i denna specifika subgrupp. FDA, men ännu inte EMA, har godkänt pembrolizumab och atezolizumab oberoende av PD-L1 status för denna patientgrupp. Behandlingsnaiva patienter som är platinum-unfit har historiskt haft dålig prognos och BSC är ibland den mest rimliga strategin. Inklusion i studier bör om möjligt prioriteras.

12.1.3 Behandling i andra linjen

12.1.3.1 Andra linjens behandling med immunterapi

Pembrolizumab är godkänt för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom vid progress efter platinumbaserad kombinationskemoterapi, vilket baseras på den positiva randomiserade fas III-studien Keynote 045. I Keynote 045 randomiserades patienter mellan pembrolizumab och standardkemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paklitaxel) efter progress på första linjens platinumbaserade kombinationskemoterapi. I resultaten redovisades en signifikant högre RR och CR för pembrolizumab (21 % respektive 7 %) jämfört med kemoterapi (11 respektive 3 %) samt en signifikant ökad medianöverlevnad för pembrolizumab jämfört med kemoterapi (ca 10 respektive ca 7 månader). Långvariga tumorsvar noterades hos patienter som behandlats med pembrolizumab och mediantid för tumorsvar var inte uppnådd vid data-cutoff [459].

Nivolumab och atezolizumab är godkända av EMA och uppvisar respons- och överlevnadsresultat i samma storleksordning som pembrolizumab vid

behandling av platinum-progressiva patienter. Nivolumab är dock endast studerat i enarmad fas II (Checkmate 275) [460], och atezolizumab saknar stöd av positiva fas III data, IMvigor 211 [461]. I Sverige rekommenderar NT-rådet därför i första hand behandling med pembrolizumab i denna sjukdomssituation.

12.1.3.2 Andra linjens behandling med kemoterapi

Vinflunin är den enda konventionella kemoterapin som är registrerat för behandling efter svikt på platinum-kombinationskemoterapi i andra linjen, i Europa i dag. Den registreringsgrundande fas III-studien där man randomiserat jämförde vinflunin och bästa möjliga omvårdnad med enbart bästa möjliga omvårdnad visade en begränsad RR på cirka 9 % och överlevnadsvinst på drygt 2 månader, till fördel för vinflunin [462]. Real-world studier bekräftar klinisk nytta av vinflunin i denna sjukdomssituation [463]. Paklitaxel i kombination med gemcitabine har i mindre enarmade fas II-studier uppvisat RR på 38–60 % men saknar utvärdering i randomiserade fas III-studier [464, 465].

12.1.3.3 Andra/tredje linjens behandling med targetläkemedel mot FGFR 2/3

Pan-FGFR (fibroblast tillväxt faktorreceptor) hämmaren erdafitinib är godkänt av FDA och EMA som första läkemedel i klassen tyrosinkinashämmare, för patienter med avancerad urotelcellscancer och muterade/altererade FGFR 2/3. I en nyligen redovisad fas 3 studie inkluderades 266 patienter med FGFR 2/3 alterationer som tidigare erhållit immunterapi med checkpointhämmare och maximalt 2 linjers behandling. Patienterna randomiserades till erdafitinib alternativt prövarens val av kemoterapi (docetaxel eller vinflunine). Patienter som behandlades med erdafitinib uppvisade en signifikant bättre median OS (12.1 månader vs. 7.9 månader, HR för död 0.64) samt median PFS (5.6 månader vs. 2.7 månader; HR för progress eller död, 0.58) med jämförbar incidens av grad 3/4-relaterade biverkningar som Preparatspecifik toxicitet som särskilt behöver monitoreras vid behandling med erdafitinib är hyponatremi, stomatit och asteni, samt biverkningar från hud och ögon [175, 466]. Flera metoder kan utnyttjas för analys av FGFR2/3 alterationer, exempelvis panelsekvensering (se avsnitt 9.4.2).

12.1.3.4 Behandling med antikropp-läkemedelskonjugat efter tidigare platinumbaserad kemoterapi samt tidigare immunterapi

Enfortumab vedotin (EV) representerar första godkända preparat från en helt ny läkemedelsklass vid avancerad urotelcellscancer; s.k. antikropp-läkemedelskonjugat (ADC). EV består av en MAb som via en länk har en

cytotoxisk substans konjugerad; monomethyl auristatin E (MMAE). Målstrukturen för EV är transmembranproteinet nectin-4 som i mycket hög grad är uttryckt i avancerad urotelcellscancer [175, 466]. När antikroppen binder till nectin-4 internaliseras ADC-nectin-4 komplexet, MMAE frisläpps vilket påverkar mikrotubuli och apoptos induceras. Nyligen redovisades randomiserade fas-III data (EV-301) där EV jämfördes i 3:e linjen, efter tidigare platinum-baserad kombinationskemoterapi och immunterapi, mot prövarens val av kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paklitaxel). I EV-301 sågs en signifikant OS fördel för EV (ca 13 månader) jämfört med kemoterapi (ca 9 månader) och en signifikant högre RR (41 % versus 18 %) [467]. Biverkningar från hud, ögon samt infusions-reaktioner, perifer neuropati och hyperglykemi är preparatspecifika och behöver särskilt följas. EMA har godkänt EV efter tidigare platinumbaserad kombinationskemoterapi samt tidigare immunterapi och NT-rådet rekommenderar EV i denna kliniska situation. Ytterligare ADC läkemedel är under utveckling, var god se nedan under 12.2 Möjliga systemiska behandlingar i framtiden.

Behandlingsscheman för aktuella regimer finns att tillgå på RCC:s hemsida, [Regimbiblioteket Urinblåse- och urinvägscancer](#).

12.1.4 Systemisk immunterapi för patienter med Lynchs syndrom

Patienter med Lynchs syndrom (se Kapitel 6 [Urotelial cancer vid Lynchs syndrom](#)) har tumörer med defekt mismatch-reparation (s.k. dMMR), vilket innebär frekvent förekomst av mutationer (hög mutationsbörda). För patienter med dMMR och sjukdomsprogress på tidigare standardbehandling samt utan andra behandlingsalternativ har FDA godkänt behandling med pembrolizumab. Godkännandet baseras på 149 behandlade patienter i totalt fem separata studier vid 15 olika diagnoser och följer rekommendationen för pembrolizumab vid urotelial cancer, var god se ovan. Av dessa behandlade patienter uppvisade 40 procent CR eller partiell remission, och hos 78 procent av dessa patienter varade tumörkrympningen i 6 månader eller längre [468]. Godkännandet är unikt såtillvida att det spänner över många olika diagnosgrupper av solida tumörer och baseras enbart på underliggande genetiska förändringar i patienternas tumörer.

12.1.5 Prediktiva biomarkörer

Betydelsen av högt PD-L1-uttryck i tumör eller immunceller för behandlingsnytta är ännu ofullständigt studerad. Även patienter med lågt uttryck kan erhålla kliniskt viktiga behandlingseffekter. För patienter som bedöms vara cisplatin-unfit i första linjen har emellertid EMA infört en restriktion för pembrolizumab och atezolizumab till att enbart omfatta patienter med hög PD-L1 expression. Denna indikationsförändring, som baseras på två oberoende studier Keynote 361 och IMvigor 130, innebär att analys av PD-L1 expression bör genomföras för alla patienter som är cisplatin-unfit och där immunterapi övervägs som behandling (se ovan). För att analys av PD-L1 expression skall bli korrekt måste rätt metodik och för den terapeutiska antikroppen avsedd plattform användas [423, 424]. Interferon-gamma-signalering, mutationsbörda (mutational load), skador på DNA reparationsgener och molekyllär subtyp är exempel på andra föreslagna prediktiva biomarkörer vid systemisk terapi där studier pågår. FGFR 2/3 mutationer/alterationer predikterar behandlingsnytta av erdafitinib och genomisk profilering behöver således genomföras inför ställningstagande till behandling med detta läkemedel, se avsnitt [9.4.1 Molekyllära subtyper vid blåscancer](#).

12.1.6 Immunrelaterade biverkningar av immunterapi med checkpoint-inhibitorer

Monoklonala checkpoint-inhibitorer ger ökad risk för autoimmuna biverkningar och har således en annan biverkningsprofil än traditionella systemiska kemoterapier. De vanligaste manifestationerna inkluderar autoimmun pneumonit, kolit/diarré, rash, nefrit, hepatit, hypofysit och hyper- respektive hypotyroidism [455, 459-461, 468-472]. Behandlingskrävande biverkningar bör så snart de uppstår hanteras enligt algoritmer och guidelines [473-475].

Biverkningar av grad ≥ 3 förekommer i upp till 15–20 procent av patienterna, vilket är avsevärt lägre incidens än vid cytostatika (cirka 50 procent). Allvarliga immunrelaterade biverkningar uppstår i ca 6 % av patienterna och behandlingsrelaterad död < 0.2 % [476]. Biverkningar kan även uppstå och förekomma sent efter avslutad behandling (upp till 6 månader senare).

En sammanställning och vägledning för hantering av immunrelaterade biverkningar finns tillgänglig på svenska på RCC:s hemsida: [Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare](#) [475].

Samtliga ovan beskrivna MAbs kan också orsaka lindriga till allvarliga/livshotande infusionsreaktioner, och patienter ska behandlas under noggrann övervakning och premedicineras i enlighet med klinikens lokala riktlinjer för profylax mot infusionsreaktioner.

12.2 Möjliga systemiska behandlingar i framtiden

Dagens godkända monoklonala checkpoint-inhibitorer studeras i ett flertal fas II/III-kombinationsstudier med konventionella kemoterapier, anti-angiogena substanser, lågmolekylära signalvägsinhibitorer och ADC-läkemedel för att erhålla ytterligare förbättrade behandlingseffekter. Särskilt lovande är resultat från en nyligen redovisad randomiserad fas III-studie där kombinationen enfortumab vedotin-pembrolizumab (EV/P) jämförts med platinum-baserad kombinationsterapi i första linjen. Vid en medianuppföljningstid på 17.2 månader fann man att såväl median PFS (12.5 månader v s 6.3 månader HR för sjukdomsprogress eller död, 0.45) och median OS (31.5 månader vs 16.1 månader; HR för död, 0.47) förlängdes på signifikant och kliniskt betydelsefullt sätt vid behandling med EV/P jämfört med konventionell kemoterapi [477]. Denna behandling är EMA-godkänd och bedömning av svenska myndigheter pågår. Därtill utvärderas ett flertal nya ADC läkemedel med andra målstrukturer och payload än EV, t.ex. sacituzumab-govitecan och disitamab-vedotin. För att se vilka aktuella kliniska prövningar som finns tillgängliga i landet för patienter med avancerad/metastaserad blåscancer, se cancercentrum.se/cancerstudier. En bred genomisk profilering av tumörens DNA genom analys av tumörvävnad eller cirkulerande tumör DNA (ctDNA) kan vara av värde för att utvärdera möjligheter att delta i biomarkör-drivna läkemedelsprövningar (avsnitt 9.4.2).

12.3 Läkemedelsbehandling av skelettmetastaser

Prevalensen av skelettmetastaser har rapporterats till 30–40 procent hos patienter med metastaserad blåscancer [478]. Skelettmetastaserna är ofta lytiska. När sjukdomen progredierar kommer nästan hälften av patienterna med skelettmetastaser att drabbas av skelettrelaterade komplikationer (SRE) (dvs. patologisk fraktur, medullakompression, behov av ortopedisk kirurgi, skelettmärta som kräver palliativ strålbehandling eller hyperkalcemi). Behandling med intravenösa bisfosfonater såsom zoledronsyra har visat sig minska skelettrelaterade komplikationer och fördröja deras uppkomst hos

patienter med skelettmetastaser från solida tumörer, inklusive vid blåscancer [479, 480]. Denosumab är en human monoklonal antikropp som genom en principiellt annan verkningsmekanism, blockering av RANK-L, hämmar osteoklastfunktion och därmed benresorption. Effekten av intravenösa bisfosfonater och denosumab, som administreras subkutant, är likvärdig med avseende på att minska och fördröja SRE [481].

Vid behandling med intravenösa bisfosfonater och denosumab bör man beakta risken för utvecklandet av osteonekros i käken. Innan behandlingen påbörjas bör tandstatus kontrolleras och eventuella kirurgiska ingrepp åtgärdas. Dessa patienter får sin tandvård enligt sjukvårdstaxan. Vidare bör patienter som behandlas med intravenösa bisfosfonater eller denosumab substitueras med kalcium och vitamin D för att minimera risk för utveckling av hypokalcemi.

12.4 Strålbehandling vid metastaserad sjukdom

Palliativ strålbehandling mot urinblåsan kan lindra lokal smärta, smärtsamma trängningar och återkommande blödningar om det finns en kvarvarande tumör i blåsan eller vid återfall. I vissa fall kan passage från njurbäcken till urinblåsa återskapas om tumörobsstruktion föreligger i distala uretären. Olika fraktioneringsscheman förekommer. Ett vanligt schema är en totaldos på 21 Gy uppdelad i tre fraktioner om 7 Gy varannan dag. Andra vanliga alternativ är 5 Gy x 5, 4 Gy x 7 och 10 Gy x 3 med en månads mellanrum. Om man vill åstadkomma en tumörkrympande effekt kan dosen 3 Gy till totalt minst 30 Gy övervägas med 3- eller 4-fältsteknik för att minska toxiciteten (ej enkla bak-fram-fält).

Vidare kan palliativ strålbehandling ges med gott resultat mot skelettmetastaser. Indikationerna är vanligtvis smärta men strålbehandling kan även ges vid frakturrisk och postoperativt efter ortopediska ingrepp vid t.ex. patologiska frakturer och medullakompression. Vid indikationen smärta kan strålbehandlingen ges som en engångsbehandling på 8 Gy med god smärtlindring i över 80 procent av fallen. Man kan också ge fraktionerad behandling med 4 Gy x 5 mot smärta, men stora studier har visat att engångsbehandling ger lika stor smärtlindrande effekt. Fraktionerad strålbehandling ska dock användas vid indikationer på medullakompression, frakturrisk, patologisk fraktur postoperativt eller vid bestrålning av mjukdelskomponenter [482, 483].

Palliativ strålbehandling kan även användas mot andra symtomgivande metastaslokaler, t.ex. hjärn-, lymfkörtel- och mjukdelsmetastaser.

KAPITEL 13

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

Alla cancerpatienter ska erbjudas kontaktsjuksköterska i samband med diagnosen.

Patientens rehabiliteringsbehov bör koordineras av kontaktsjuksköterskan.

Rehabiliteringsåtgärder bör ingå i Min vårdplan. Denna bör uppdateras och hållas aktuell samt medfölja vid aktiva överlämningar och skriftliga remisser.

Patienter bör rekommenderas rökstopp inför operation om möjligt minst fyra veckor (⊕⊕⊕).

Patienter bör rekommenderas fysisk aktivitet före cystektomi för snabbare postoperativ återhämtning (⊕⊕).

Patienter med missbruksproblematik bör bedömas individuellt med avseende på om de klarar planerad behandling.

Patienter som har genomgått cystektomi bör återkommande erbjudas sexuell rehabilitering (⊕⊕⊕).

Behovsbedömning och insatser för rehabilitering bör följa [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#). Se även avsnitt [13.6 Fortløpande cancerrehabilitering](#).

13.1 Centrala aktörer

13.1.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (patientlagen 2014:821).

Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) har tagit fram riktlinjer för kontaktsjuksköterskans roll och ansvar, se sidan [Kontaktsjuksköterska \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/om-oss/om-oss-i-skr).

Alla patienter med cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör ska erbjudas kontaktsjuksköterska. Att patienten har erbjudits en kontaktsjuksköterska bör dokumenteras i patientens journal samt registreras i [Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/om-oss/om-oss-i-skr).

13.1.2 Stomiterapeut och uroterapeut

Stomiterapeut eller uroterapeut bör träffa patienten tidigt i vårdförloppet inför cystektomi och undervisa och informera om stomivård, bäckenbottenträning, ren intermittent kateterisering (RIK) och miktions teknik samt utprovar inkontinenshjälpmedel.

13.1.3 Dietist

Inom dietistens kunskapsområde ligger att behärska befintliga nutritionsterapier och att ordinera individuell nutritionsbehandling. Kontakt med dietist bör etableras tidigt i vårdförloppet om risk för nedsatt nutritionsstatus finns.

13.1.4 Arbetsterapeut och fysioterapeut/sjukgymnast

En fysioterapeut eller sjukgymnast bedömer behov av, rekommenderar och utvärderar individanpassad fysisk aktivitet och fysisk träning. Fysioterapeuten använder sig också av TENS och akupunktur som behandling, samt bedömer behov av och förskriver gånghjälpmedel. En arbetsterapeut bedömer aktivitetsförmåga och balans i vardagens aktiviteter och kan förskriva kompensatoriska hjälpmedel för dagliga aktiviteter. Arbetsterapeuten bedömer också patientens individuella behov av hjälpmedel till hemmet och förskriver dessa. För patienter som opereras med blåssubstitut ansvarar sjukgymnast/fysioterapeut eller uroterapeut för instruktion bäckenbottenträning och uppföljning av funktionella resultat.

13.1.5 Kurator

Kurator arbetar utifrån en helhetssyn på människan och bör vid behov träffa patienten tidigt i vårdförloppet. Målsättningen är att genom sociala och psykologiska insatser bidra till hälsa och välbefinnande för patienter som utreds, behandlas och vårdas. Kuratorn erbjuder krisstöd, stöd och

bearbetande samtal, motiverande samtal, psykosocial utredning och behandlingsarbete, rådgivning i socioekonomiska och socialjuridiska frågeställningar. Kuratorn erbjuder även anhörigstöd och då skall särskilt barn som anhörig uppmärksammas. Se [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

13.1.6 Sexolog

Samlivet påverkas vid behandling för urinblåsecancer och övrig urotelial cancer. Flera olika yrkesgrupper i den urologiska verksamheten kan bistå med att prova ut hjälpmedel och läkemedel samt ge information och stöd. En sexolog arbetar med sexualitet, kärlek och relationer. Sexologen kan ge avancerade råd, kunskap och verktyg för att hantera sexuell påverkan av cancersjukdom.

13.2 Min vårdplan

En individuell vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Vårdplanen bör skrivas i samråd med och vara skriven för patienten. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna för ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Digitalisering av Min vårdplan (eMVP) har genomförts och vårdplanen finns tillgänglig på den nationella e-tjänsten Stöd och behandling, som ägs och förvaltas av 1177. Läs mer på [Min vårdplan i cancer vården \(cancercentrum.se\)](#).

Vårdplanen ska öka tryggheten för patienten och de närstående genom att innehålla kontaktpersoner, definierade sökvägar och en tydlig planering för fortsatt utredning, behandling, uppföljning och rehabilitering. En vårdplan är en överenskommelse mellan vårdgivaren och patienten. Vårdplanen uppdateras när vården och behandlingen eller patientens situation förändras på ett betydande sätt, såsom vid diagnos, när behandling startas eller avslutas, och vid alla brytpunkter.

Skriftlig information finns även här:

- [Blåscancerförbundet](#)
- [ILCO Tarm- uro- och stomiförbundet](#)
- [1177 Vårdguiden](#)
- [Cancerfonden](#)

13.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

13.4 Krisreaktioner

Normala krisreaktioner ska kunna handläggas av den behandlande läkaren tillsammans med kontaktsjuksköterskan. Vid en mer komplicerad krisreaktion med svår eller långvarig ångest, bör enheten kunna hänvisa en kurator, psykolog, primärvårdsläkare eller psykiater.

13.5 Patientförening

Blåscancerförbundet är en patientförening för patienter med blåscancer, se [Urinblåsecancer Sverige \(blascancerforbundet.se\)](http://blascancerforbundet.se).

Tarm- uro- och stomiförbundet (ILCO) är en ideell intresseorganisation. Föreningens målgrupp är alla med en sjukdom eller missbildning i tarmsystem och/eller urinvägar oavsett om de för närvarande är stomi-/reservoaropererade eller inte, se länk [Tarm- uro- och stomiförbundet ILCO](http://tarm-uro-och-stomiforbundet.ilco.se).

13.6 Fortlöpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar för att leva ett så bra liv som möjligt.

Patienter med cancer och deras närstående bör få möjlighet till rehabiliteringsinsatser utifrån sin unika situation, behov och egna resurser, vilka kan skifta under processen. Generella rekommendationer om cancerrehabilitering finns i bifogade länkar, [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](http://nationelltvardprogram.se) och [Funktionsbesvär efter cancer i bäckenet \(cancercentrum.se\)](http://cancercentrum.se).

13.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom, under utredning och behandling (kurativ och tidig palliativ fas) samt efter avslutad behandling. Behov av rehabilitering bör bedömas strukturerat och regelbundet (t.ex. med [hälsoskattningsformulär \(pdf\)](#), se sidan för [Min vårdplan \(cancercentrum.se\)](#) under rubrik Rehabilitering och egenvård, eller annan checklista). I patientens skriftliga vårdplan bör cancerrehabilitering ingå.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Barn som närstående har en särställning då hälso- och sjukvården har en lagstadgad skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt 5 kap 7 § Hälso- och sjukvårdslag (2017:30).

13.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvård ska göra grundläggande behovsbedömningar och tillhandahålla grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut/sjukgymnast, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

13.7 Omvårdnad och rehabilitering vid cystoskopiundersökning, TURB och intravesikal instillation

Rekommendationer

Patienter som genomgår kontrollcystoskopi, TURB eller intravesikal instillationsbehandling ska ha en kontaktsjuksköterska.

Omvårdnaden och rehabiliteringen bör inriktas mot att lindra symtom som kan uppstå under och efter behandling samt att ge psykosocialt stöd till patient och anhörig.

13.7.1 Elimination

Urinträngningar och sveda vid miktion samt blodtillblandad urin kan förekomma efter cystoskopikontroll, TURB och instillationsbehandling. Dessa symtom klingar oftast av spontant inom några dagar men kan i vissa fall vara besvärande i veckor [484, 485].

Efter TURB finns det stöd för att solifenacin 5 mg dagligen med behandlingsstart 6 timmar före TURB och fortsatt behandling 2 veckor postoperativt minskar irritativa urinvägsbesvär och obehag efter kateterisering [486]. Lokala irritativa symtom från urinvägarna, utan feber, är sällan behandlingskrävande urinvägsinfektion [487]. Patienten som inte har vätskerestriktioner kan rekommenderas extra vätskeintag för att späda urinen. Urinodling kan övervägas om symtomen kvarstår.

Patienten bör kontakta sjukvården vid symtom från urinvägarna i kombination med

- feber över 38 °C
- hematuri med koagelbildning eller blåstömningsbesvär.

13.7.2 Smärta

Obehag eller smärta i nedre delen av buken, över urinblåsan eller urinröret kan förekomma efter cystoskopikontroll, TURB och instillationsbehandling [488]. En cystoskopiundersökning kan upplevas som smärtsam och smärtan kan dessutom upplevas starkare vid uppföljande cystoskopier [489].

Tablett paracetamol 1g inför undersökning och behandling kan mildra obehag och smärta.

Att föra in cystoskop med spolvätska under tryck medför minskat obehag [85].

Varsam gel-applisering i uretra kan minska smärtupplevelse.

13.7.3 Sexualitet

Att vara drabbad av cancer kan påverka den sexuella funktionen och upplevelse både fysiskt och psykiskt. Blåsbevarande behandling påverkar inte den sexuella funktionen men den sexuella självbilden och upplevelsen kan påverkas negativt [486, 488]. Patienten bör få individuell adekvat vägledning om sexualitet. PLISSIT-modellen kan vara ett stöd för vägledning i samtal om sexualitet [490].

Det finns ingen risk att vid samlag ”smitta” sin partner med urinblåsecancer.

13.7.3.1 Cystoskopi

Efter cystoskopi finns inga begränsande rekommendationer för sexuell aktivitet.

13.7.3.2 TUR-B

Efter TUR-B finns inga begränsande rekommendationer för sexuell aktivitet. Män som genomgår TUR-B och där man planerar resektionsbiopsier från prostatiska uretra bör informeras om att det finns en risk för retrograd ejakulation. Män med önskemål om framtida barn bör erbjudas nedfrysning av spermier.

13.7.3.3 Instillationsbehandling

Efter instillationsbehandling i urinblåsan med cytostatika eller BCG bör partnern skyddas från kontakt med läkemedlen. Män rekommenderas använda kondom och kvinnor femidom vid omslutande sex i en vecka efter behandling (FASS). Oralsex utan skydd bör undvikas en vecka efter behandlingen, män kan använda kondom och kvinnor kan använda en slicklapp. Skyddet är detsamma som mot könssjukdomar, se [Skydd mot könssjukdomar \(1177.se\)](http://Skydd_mot_konssjukdomar_(1177.se)).

Det finns dock inte någon rapporterad händelse utan detta får anses vara en säkerhetsrekommendation.

Cytostatika är gentoxiskt och därför ska både män och kvinnor i fertil ålder använda preventivmedel för att förhindra graviditet under behandling och i 6 månader efter avslutad behandling (se respektive bilaga).

Män i fertil ålder med önskan om barn bör erbjudas nedfrysning av spermier på grund av risken för sterilitet vid behandling med cytostatika och BCG intravesikalt.

Sexualitet i aspekten intimitet, närhet och smeksex är inget hinder efter intravesikal behandling.

13.7.4 Psykosocialt stöd

Patienter som regelbundet kontrollerar sin urinblåsa med cystoskopi eller får intravesikal instillationsbehandling kan känna oro för cancerrecidiv. Upprepade kontroller och behandlingar medför även många besök på sjukhus vilket kan påverka arbetsliv, personlig ekonomi och vardagsaktiviteter. För de patienter

som är i arbetsför ålder bör man erbjuda läkarutlåtande [”Särskilt högriskskydd” via Försäkringskassan](#).

13.7.5 Instillationsbehandling utförd av sjuksköterska

Instillationsbehandling är en komplex läkemedelsbehandling av blåscancer som bör administreras av särskilt utbildad sjuksköterska med kunskap om behandlingens förfarande, effekter och bieffekter, samt vara väl förtrogen med kateterisering.

Mer information finns i respektive bilaga.

Till vårdenheter som utför instillationsbehandling finns handbok med instruktioner som beskriver hur läkemedlet hanteras, administreras samt uppföljning av symtom och biverkningar. Se [Handbok för behandling med intravesikal instillation vid urinblåscancer \(rsu.se\)](#).

13.8 Omvårdnad vid cystektomi

Rekommendationer

De patienter som ska genomgå cystektomi på grund av urinblåsecancer ställs inför en ny livssituation. Behoven är multifaktoriella varför ett väl fungerande vårdteam med kontaktsjuksköterska som bistår patienten är av stor vikt [491].

13.8.1 Prehabilitering inför cystektomi

Patienter som planeras för cystektomi bör riskbedömas avseende

- tobaksrökning
- hög alkoholkonsumtion
- låg aktivitetsnivå
- nedsatt kondition
- bristande nutritionsstatus (övervikt/undervikt)
- bristande psykosocialt stöd.

Patienten bör erbjudas ett eller flera förberedande mottagningsbesök hos behandlande team för mer ingående information. Informationen sker både muntligt och skriftligt och bör innefatta en genomgång av de anatomiska och fysiologiska förändringar som operationen kommer att medföra samt socialt

betydelsefulla faktorer kring hur det är att leva med urinavledning. Egenvård inför operationen kan påskynda återhämtningen efter en cystektomi [492].

Tobaksrökande patienter bör rekommenderas och få adekvat hjälp till rökstopp i samband med operation [493]. Vid andra operationer har antalet komplikationer halverats vid rökstopp minst fyra veckor innan en operation [494] (se också [bilaga 11](#)).

Patienter med hög alkoholkonsumtion bör rekommenderas att minska alkoholintaget inför cystektomi [495]. Patienten bör erbjudas professionell hjälp för att klara detta (se [bilaga 11](#)).

Patienten bör uppmanas att vara fysiskt aktiv inför cystektomi för att snabbare återhämta sig efter operationen [496, 497]. Allmänna rekommendationer om fysisk aktivitet är att röra på sig minst 30 minuter per dag på måttlig intensitet, det vill säga då man blir lite varm och andfådd. Alla patienter bör dock uppmuntras att vara så fysiskt aktiva de kan, efter egen förmåga, då all fysisk aktivitet är viktig före operation. Vid cytostatikabehandling rekommenderas måttlig men inte överdriven aktivitet, se även det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering. Fysisk aktivitet kan minska fatigue under och efter neoadjuvant kemoterapi.

Vid misstanke om reducerad konditionsnivå kan testet 6MWT (6 minuters gångtest) utföras. En frisk person går i detta test 400–700 meter på 6 minuter [498]. Sämre resultat kan vara ett underlag inför vägledning om operation samt förberedande råd.

Vid risk för undernäring överväg remiss till dietist snarast för optimering av nutritionsstatus. Patienter med ofrivillig viktnedgång och försämrad nutritionsstatus bör instrueras att välja en mer energität kost för att undvika komplikationer i samband med cystektomi [499]. Patienter med övervikt bör uppmanas att leva hälsosamt [500].

Inför en cystektomi med urindeviation bör patienten informeras om påverkan av sexuell funktion och upplevelse. Patienten kan behöva en bekräftelse på att det är möjligt att fortsätta ha ett sexuellt aktivt liv efter cystektomi [501]. Erbjud samtal om vilka eventuella möjligheter till hjälp som finns. Patientens önskemål och behov är vägledande i samtalen [490].

13.8.2 Inför beslut om urinavledning

Patienten bör göras delaktig i beslutet av vilken urinavledning som planeras. Informationen bör innefatta fördelar och nackdelar med de urinavledningsalternativ som är aktuella och anpassat till individens levnadssätt och önskemål. Utvidgad information om urinavledningsalternativ minskar risken för att senare ångrar vald typ av urinavledning [\[502\]](#).

Preoperativa förberedelser:

- Urostomi
 - Stomimarkering preoperativt bör utföras av stomiterapeut eller stomiutbildad sjuksköterska i samråd med patient och operatör.
 - En stomiplacering som patienten upplever mest bekväm och anpassad till önskade kläder och livsstil kan öka känslan av välbefinnande. Ett optimalt läge minskar risken för läckageproblem med eventuell hudskada som följd [\[503\]](#).
 - Tidigt i planeringen inför cystektomi introducera stomimaterial för att optimera acceptans och öka patientens förståelse för den nya livssituationen.
- Ortotopt blåssubstitut
 - Patienter planerade för ortotopt blåssubstitut bör instrueras i bäckenbottenträning och knipövningar för att i efterförloppet minska risken för inkontinens.
 - Patienten bör få instruktioner i RIK eftersom även oförmåga att tömma den nya blåsan kan uppträda, s.k. hyperkontinens.
- Kontinent kutan urinavledning
 - Stomimarkering preoperativt bör utföras av stomiterapeut eller stomiutbildad sjuksköterska i samråd med patient och operatör.
 - Patienten bör få instruktioner i kateterisering och spolning av reservoaren.

13.8.3 Under vårdtiden

Omvårdnaden bör fokusera på att stödja patienten och dennes närstående för att anpassa återhämtningen och vara väl förberedd för den nya livssituationen.

Innan utskrivs från sjukhuset bör patienten vara väl förtrogen med skötsel och bandagering av sin urinavledning. Undervisning bör initieras tidigt under vårdtiden och vara individuellt anpassad. Träning i bandagering, tappning och spolteknik bör ske under sakkunnig ledning.

13.9 Omvårdnad och rehabilitering efter cystektomi

Rekommendationer

När patienter som har genomgått cystektomi mot lilla bäckenet söker vård för mag-tarmbesvär, sexuella problem, svullnad eller smärta bör man först utesluta återfall i cancersjukdomen, och därefter alltid överväga om det kan röra sig om följsjukdomar till genomgången behandling. Råd om uppföljning och behandling av dessa besvär finns i [det nationella vårdprogrammet för bäckencancerrehabilitering](#).

Efter cystektomi bör även nedanstående särskilt uppmärksammas, utöver rekommendationerna i vårdprogrammet.

13.9.1 Aktivitet och träning

Efter operationen bör patienten stegvis öka sin dagliga aktivitet för att återgå till normal aktivitetsnivå. Kraftig ansträngning och tunga lyft kan utföras när patienten inte längre känner sig hämmad av postoperativ smärta och operationssåren är läkta. Patienten uppmanas följa råd om restriktioner angående tunga lyft som patienten får efter operation, vid utskrivning från sjukhuset. Stomimaterial och inkontinensskydd kan behöva anpassas till önskad aktivitet/träning.

13.9.2 Sexualitet efter cystektomi

En cystektomi medför kroppsliga förändringar hos både män och kvinnor. Den egna självbilden kan påverkas av såväl operationsärr som av den konstruerade urinavledningen, vilket kan bidra till minskad känsla av att vara attraktiv. Psykologiska förändringar (t ex ångest, nedstämdhet och hämning) är också faktorer som kan orsaka sexuella problem. Behov av stöd för sexuell rehabilitering efter cystektomi bör efterfrågas och regelbundet utvärderas [504]. Se även [bilaga 2](#).

13.9.3 Mag-tarmbesvär

Förändrat tarmtömningsmönster kan uppkomma efter cystektomi. Patienter med urostomi kan uppleva svårigheter att tömma tarmen medan lös avföring och diarré oftare drabbar dem med reservoar som lagrar urin.

Vid svårigheter att tömma tarmen kan bulkmedel och ökat vätskeintag vara till hjälp, även om problemet inte är orsakat av hård avföring. Vid problem med

svag krystning kan information om krystteknik och toalett beteende vara till hjälp [505, 506].

En urinavledning kan orsaka rubbning i syra-basbalansen, särskild uppmärksamhet bör ges till patienter med diabetes, nedsatt njurfunktion och hög ålder. Vid metabol acidosis bör farmakologisk behandling med natriumbikarbonat ordinerats [507].

13.9.4 Besvär relaterade till urinavledning

Urinläckage kan påverka livskvaliteten negativt och kan förekomma hos individer med urostomi, blåssubstitut och kontinent kutan urinavledning [508].

- Vid urostomi kan urin läcka då stomibandageringen inte fungerar som avsett vilket kan vara orsakat av hudproblem under stomiplatta, stomimaterial som inte är optimalt eller att livet och hälsan har förändrats. Alla patienter med urostomi bör ha kontinuerlig kontakt med stomiterapeut. Vid hudproblem, urinläckage och förändrade behov bör återbesök erbjudas frikostigt.
- Vid blåssubstitut kan urinläckage förekomma framför allt nattetid eller vid ansträngning, vilket kan påverka livskvaliteten och nattsömnen negativt. Alla patienter med blåssubstitut bör ha kontinuerlig kontakt med uroterapeut för bäckenbottenträning och eventuellt uppföljning av RIK samt tömningsregi. Alla patienter som har besvär av urinläckage bör förskrivas adekvata hjälpmedel såsom inkontinensskydd samt madrasskydd.
- En kontinent kutan urinavledning bör inte läcka urin. Vid läckageproblem bör misstanke om skadad kontinensfunktion utredas vidare av urolog. Hjälpmedel utprovas individuellt, exempelvis kan urostomimaterial användas.

En urinavledning har oftast en bakterieflora vilket medför att en urinodling alternativt en nitritsticka i stort sett alltid ger positivt utslag. Det kan vara svårt att tolka symtomen och särskilja behandlingskrävande urinvägsinfektion. En urinavledning ökar risken för behandlingskrävande urinvägsinfektion och en läkarbedömning bör göras om patienten har feber över 38.5° C och/eller flanksmärtor, beakta risken för urosepsis. Observera att när urinodling tas från urostomiurin bör ett nytt urostomiförband precis ha applicerats.

Urinen kan anta en annorlunda lukt vilket kan påverka livskvaliteten negativt. Lukten kan påverkas av kost, läkemedel och bakterier i urinen.

Omvårdnaden bör inriktas mot att stödja patienten att hitta lindring. Illaluktande urin är inte en indikation för antibiotikabehandling.

Då urinavledningen är konstruerad av tunntarm produceras tarmludd som faller ut i urinen. Det ser ut som vit luddig fällning i urinen och misstas ibland vara klumpar av var. Tarmludd är ofarligt men leder ibland till att patienten behöver spola ut tarmludd från urinavledningen för att undvika stopp. Mängden tarmludd kan variera och vissa patienter uppger ökad produktion vid urinvägsinfektion.

Blod i urinen upplever patienten ofta som ett oroande symtom. Orsaken till blödningen bör utredas vidare.

13.9.5 Kroppsliga förändringar relaterade till urinavledning

De flesta patienter återfår en god livskvalitet efter cystektomi och urinavledning men kan behöva stöd för att nå dit.

För att uppnå en optimal livskvalitet bör patienten få upprepad information om urinavledningen, vilka organ som kirurgen har orsakat förändrad anatomi etc. Det är viktigt att även informera att livet kan fortsätta som innan och att urinavledningen inte bör utgöra en begränsande faktor.

Omvårdnaden bör inriktas mot att stödja patienten att acceptera sin nya situation, att finna vägar till nyorientering samt guida till klädval/badkläder, hjälpmedel och visa på möjligheter.

Alla patienter som önskar bör ha kontinuerlig kontakt med kurator. Hänvisa också gärna till patientföreningar.

13.9.6 Lymfläckage och lymfödem

Klinisk erfarenhet är att lymfocele och lymfödem förekommer efter cystektomi, även om förekomsten ännu inte är fullständigt kartlagd. Det är viktigt att generöst följa och utreda patienter avseende lymfocele och lymfödem efter cancerkirurgi i bäckenområdet och vid behov remittera till medicinsk lymfterapeut.

Läs vidare i [vårdprogrammet för lymfödem](#) som Svensk Förening för Lymfologi (SFL) tagit fram samt i [Nationellt vårdprogram för bäckencancerrehabilitering](#).

13.10 Omvårdnad och rehabilitering efter kemoterapi

13.10.1 Neuropatibiverkningar efter neoadjuvant kemoterapi

Cisplatin-baserad kemoterapi kan orsaka kvarstående biverkningar i form av hörselnedsättning, försämring av njurfunktion och perifer neuropati. Behandlingsmöjligheterna för dessa är begränsade, varför det är viktigt med individuell bedömning innan start av neoadjuvant kemoterapi.

Cisplatin-orsakad neuropati är oftast av sensorisk typ, men även andra typer kan förekomma. Neuropatin kan uppstå tidigt under behandlingen, men accentuerade besvär kan ske även 3–6 månader efter avslutad kemoterapi. Symptomregress kan ske upp till ett år efter behandlingen, men är oftast inkomplett och dos-beroende. Upp till 20–40 % av patienter har kvarstående symtom och de vanligaste förekommande symtom är domningar/stickningar i fötter och händer. Även neuropatiska smärtor och ataxi kan förekomma, men är betydligt mer sällsynta. Farmakologisk prevention (inklusive multivitamin-preparat) kan inte rekommenderas.

Duloxetin har i en stor placebokontrollerad randomiserad studie visat sig vara effektiv mot cisplatin-associerad neuropatisk smärta. Läkemedlet reducerade smärtan hos 59 % av patienter jämfört med 38 % av de som fick placebo. Rekommenderad startdos är 30 mg dagligen som ökas till 60 mg efter en vecka. Venlafaxin har också visat sig vara effektiv i en liten randomiserad studie, och gabapentin, pregabalin, tricykliska antidepressiva och opioider kan vara andra behandlingsalternativ, även om evidensen är sparsamma. Icke-farmakologiska metoder, inklusive träning och akupunktur har visst stöd vetenskapligt stöd, men studierna är små och inkonklusiva. Europeiska konsensusriktlinjer för behandling av cytostatika-inducerad perifer neuropati har nyligen publicerats. Man poängterar där också att neuropatisk smärta kan försämrats av stress, depression och central smärtsensitisering, varför tidig omhändertagande och kontakt med respektive onkologiklinik är viktigt [509, 510].

13.11 Omvårdnad och rehabilitering efter strålbehandling

Strålbehandling mot bäckenområdet kan påverka slemhinnorna i urinvägar och ändtarm. Initialt kan strålcystit uppstå med besvär som täta trängningar och lokal irritation över urinblåsan. Dessa problem brukar avta efter några veckor till några månader.

Flera år efter behandlingen kan strålbehandlingen ge symtom i form av strålcystit, att blåsan är oeftergivlig samt utveckling av patologiskt ytliga kärl (telangiectasier) som kan orsaka hematuri och/eller blödning från ändtarmen. Även tarmen påverkas av strålbehandling med biverkningar i både akut och senare fas, symtomen är främst diarré, avföringsträngningar och smärtor.

Läs vidare i [Nationellt vårdprogram för bäckencancerrehabilitering](#).

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

14.1 Planering av det palliativa skedet

När kurativ behandling inte längre är aktuell har symtomlindring och livskvalitet hög prioritet. Samverkan mellan olika personalkategorier och vårdgivare är nödvändig redan från tidig palliativ fas, och skall ske i samråd och med patienten och anhöriga för att kunna formulera ett person-centrerat palliativt omhändertagande. Behandlande team ansvarar för att i god tid koordinera palliativa insatser och initiera s.k. brytpunktssamtal.

Nationellt vårdprogram för palliativ vård finns i [Kunskapsbanken](#).

14.2 Palliativ behandling av behandlingsrefraktär hematuri

Palliativ behandling av behandlingsrefraktär hematuri kan bli aktuell då transuretral endoskopisk resektion/koagulation och palliativ hemostyptisk (blodstillande) strålbehandling inte har givit önskat resultat.

Formalininstillation (4 procent) fordrar narkos eller spinalanestesi, och komplikationer med uretärstenos och minskad blåskapacitet är sannolikt inte ovanliga. Metoden lämpar sig inte om vesikoureteral reflux föreligger. Detta har gjort att metoden används alltmer sällan.

Alunsköljning (aluminiumsalt) kan utföras utan bedövning via befintlig trevägskateter med 1-procentig lösning. 500 ml 1 procent alun bereds ex tempore på apoteket, vilket ofta tar ett par dagar att beställa. Lösningen ges via trevägskateter två gånger per dygn i tre dygn med droppräknare, 83 droppar/minut i två timmar. Därefter ges spoldropp under resten av dygnet.

Observera att patienter med njurinsufficiens har en ökad risk att drabbas av aluminiumintoxikation och bör därför inte behandlas med alunsköljning.

Andra metoder som provats vid behandlingsrefraktär hematuri är bl.a. hyperbar syrgasbehandling och embolisering [\[511\]](#).

Samtliga metoder är dock att betrakta som experimentella i avsaknad av väldesignade studier [\[512\]](#).

KAPITEL 15

Uppföljning

15.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen syftar till att tidigt upptäcka återfall, metastasering eller ny primärtumör samt att följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Hos de individer som har genomgått urinavledning är bibehållen njurfunktion och tidig detektion av komplikationer sekundärt till den rekonstruerade urinkanalen ytterligare viktiga mål med uppföljningen.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande, där även patientens eget ansvar framgår.

15.2 Behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#), vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning.

Följande behov bör kontinuerligt särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- Urinavledning inklusive acceptans och skötsel av stomi
- Tarmtömningsproblem
- Viktnedgång
- Trötthet
- Sexuell dysfunktion
- Svullnadsproblematik relaterat till lymfkörtelkirurgi och/eller radioterapi
- Särskilda behov vid svår krisreaktion, ångest, oro, ekonomiska problem
- Hjälp med rökstopp
- Nedsatt fysisk funktion
- Försämrade daglig aktivitetsförmåga.

15.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- Makroskopisk hematuri mellan kontroller
- Feber och/eller trängningsbesvär efter cystoskopikontroll, TURB eller intravesikal behandling
- Nyttillkommen flanksmärta
- Svullnad vid stomin
- Hudproblem vid stomin
- Bensvullnad eller genital svullnad.

15.4 Uppföljningsintervall – blåscancer

15.4.1 Patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Grupp 1 Omfattar LMP* och TaG1 om alla dessa villkor uppfylls: • en enskild primärtumör • tumör < 30 mm • återfallsfri vid cystoskopi 1 (3 månader)		
Intervall (efter TURB)		Cystoskopi
År 1	3 månader	x
	12 månader	x
År 2–5	Årligen	x

* Vid LMP kan man utifrån data i nationella kvalitetsregistret avsluta kontrollerna efter 3 år [513].

Risken för återfall för lågrisktumörer motsvarande grupp 1 är liten, om än inte obefintlig, efter 5 års återfallsfri uppföljning, och uppföljningen kan då avslutas [514].

Grupp 2 Omfattar alla TaG2 och TaG1 om något av följande villkor uppfylls: • multipel primärtumör • tumör > 30 mm • återfall vid cystoskopi 1		
Intervall (efter TURB)		Cystoskopi
År 1	3 månader	x
	6 månader	x
	12 månader	x
År 2	18 månader	x
	24 månader	x
År 3-10	Årligen	x

Patienter med multipel tumör eller täta återfall bör genomgå DT-urografi på vida indikationer.

Risken för återfall för intermediärrisiktumörer motsvarande Grupp 2 är låg efter 10 recidivfria år, och uppföljningen kan då avslutas.

Grupp 3 Gruppen omfattar Tis, TaG3 och T1			
Intervall (efter TURB)		Cystoskopi med urincytologi	DT-urografi*
År 1–2	Var 3:e månad	x	
År 3–5	Var 6:e månad	x	
Livslångt	Årligen	x	

* I denna grupp med hög eller mycket hög risk för progression enligt EAU:s prognostiska modell från 2021 bör regelbunden monitorering av övre urinvägarna med DT-urografi övervägas (ett till två års intervall).

Förutom tumörassocierade riskfaktorer för metakron tumör i övre urinvägarna (tumör i trigonum, multipel tumör och Tis) är vesikoureteral reflux en ytterligare riskfaktor för recidiv i övre urinvägarna [515-517]. Patientgruppen fordrar långtidsuppföljning, eftersom sena återfall och progression inträffar även efter 5 års återfallsfrihet [518].

15.4.2 Efter cystektomi

Syftet med uppföljningen är att tidigt hitta återfall samt att kontrollera kvarvarande urotel, metabola komplikationer (metabol acidosis och vitamin B12-brist) och njurfunktion ($\oplus\oplus$).

Om det inte krävs uretroskopiundersökning (om primär uretrektomi (eller sekundär uretrektomi) är genomförd) eller om det inte finns andra medicinska skäl kan patienten följas utan formellt återbesök via telefonkontakt med urolog eller kontroll hos kontaktsjuksköterska. Evidensläget för onkologiska uppföljningsrekommendationer är svagt och delvis motsägelsefullt, där två studier talar för bättre överlevnad vid detektion av asymtomatiskt återfall efter cystektomi jämfört med symptomgivande återfall [519, 520], medan en äldre studie inte påvisade någon skillnad talande emot tätare radiologisk uppföljning [521].

Intervall		Bilddiagnostik enligt bilaga 18 **	Blodprover	Uretroskopi och uretraskölvätska, vid kvarlämnad uretra	Utprovning och förskrivning av stomimaterial, urinläckage- skydd och kateterprodukter	Förnyad behovsbedömning, rehabiliteringsbehov
År 1	6 veckor		x		x*	x
	4 månader	x	x			
	8 månader	x	x			
	12 månader	x	x	x	x	x
År 2	16 månader	x				
	20 månader	x				
	24 månader	x	x	x	x	x
År 3	30 månader	x				
	36 månader	x	x	x	x	x
År 4	48 månader	x	x	x	x	x
År 5	60 månader	x	x	x	x	x
År 6 och framåt	Varje år		x		x	x
	*	DT- urografi				

* Individualisera uppföljningen med DT-urografi år 6 och framåt utifrån eventuell kreatininökning (även inom normalintervall), symptom och patientens samsjuklighet och förväntade överlevnad.

** För individer med gynnsamt cystektomi-PAD ((y)pT0-T1N0) och utan riskfaktorer för recidiv i urotel i övre urinvägarna (Tis och f fa Tis i prostatiska uretra) kan individualiserad glesare uppföljning år 1 och år 2 med bilddiagnostik endast var sjätte månad övervägas även om avsaknad av internationell konsensus för sådan riskstratifierad uppföljning ej föreligger [\[522\]](#).

Blodprover

Blodprover tas för Hb, Na, K och kreatinin, BE och kobalamin samt eventuellt estimerat GFR. För män med samtidig prostatacancer i cystoprostatektomipreparatet har PSA prov mycket begränsat värde [\[523, 524\]](#).

Bilddiagnostik

Bilddiagnostiken syftar till att identifiera sjukdomsåterfall och monitorera den rekonstruerade urinkanalen. Se protokoll i [bilaga 18](#). Hälften av alla uretärintestinala strikturer diagnosticeras under första året [316] och 80% av tumöråterfallen sker inom 2 år [522] varför tätare kontroller rekommenderas initialt.

Uretroskopi

Vid kvarlämnad uretra görs uretroskopi och tas uretrasköljvätska för cytologi åtminstone till fem år postoperativt [525].

Urincytologi

Vid misstanke om recidiv i övre urinvägarna kan urincytologi på kastad urin med eller utan forcerad diures vara av värde [526].

Utprovning och förskrivning av stomimaterial, urinläckageskydd och kateterprodukter

Uppföljningen sköts av sjuksköterska med speciell kompetens, gärna utbildning i stomiterapi, alternativt av en uroterapeut, i samarbete med den som utfört cystektomin.

Eftervården bör vara uppmärksam på patientens vardagliga besvär som kan vara av värde som återkoppling till kirurgen inför framtida operationer, t. ex. om stomins längd och om stomiläget medför svårighet att bandagera.

15.4.3 Efter kurativt syftande strålbehandling

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Intervall		Cystoskopi	Bilddiagnostik enligt bilaga 18 **	Blodprover (kreatinin eller enligt klinisk rutin)
År 1	4 månader	x	x	x
	8 månader	x	x	x
	12 månader	x	x	x
År 2	16 månader	x	x	
	20 månader	x	x	
	24 månader	x	x	x
År 3	30 månader	x	x	

Intervall		Cystoskopi	Bilddiagnostik enligt bilaga 18 **	Blodprover (kreatinin eller enligt klinisk rutin)
	36 månader	x	x	x
År 4	48 månader	x	x	x
År 5	60 månader	x	x	x
Livslångt*		Individuell bedömning		

* Risken för lokalrecidiv kvarstår sannolikt lika länge som för tumörer med hög och mycket hög risk för progression vid icke-muskelinvasiv blåscancer, dvs. livslångt, men utifrån samsjuklighet får varje patients behov av cystoskopikontroller bedömas individuellt [527]. Ovanstående uppföljningsintervall med bilddiagnostik förutsätter att cystektomi respektive kirurgi för recidiv av urotelial cancer i övre urinvägarna alternativt palliativ onkologisk behandling är aktuellt. Om så inte är fallet, bör ett individanpassat och glesare bilddiagnostisk uppföljning tillämpas, se ovan under bilddiagnostik under uppföljning efter cystektomi.

15.5 Uppföljningsintervall – njurbäcken- och uretär cancer

15.5.1 Efter nefrouretärektomi för tumör med låg risk för recidiv och metastasering (unifokal och < 2 cm och Ta och G1(G2)/LG)

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Patienter med blåscancerrecidiv bör genomgå DT-urografi på vida indikationer pga. ökad risk för metakron urotelial cancer i övre urinvägarna.

Intervall		Cystoskopi	Bilddiagnostik enligt bilaga 18
År 1	4 månader	x	
	8 månader		
	12 månader	x	
År 2	16 månader		
	20 månader		
	24 månader	x	
År 3	30 månader		
	36 månader	x	
År 4	48 månader	x	
År 5	60 månader	x	

15.5.2 Efter nefrouretärektomi för övriga tumörer

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Intervall		Cystoskopi och urincytologi	Bilddiagnostik enligt bilaga 18
År 1	4 månader	x	x
	8 månader	x	x
	12 månader	x	x
År 2	16 månader		x
	20 månader		x
	24 månader	x	x
År 3	30 månader		x
	36 månader	x	x
År 4–5	årligen	x	x

Ovanstående stratifierad uppföljning i en lågrisk och en högriskgrupp efter nefrouretärektomi saknar evidens och utgör en extrapolering från motsvarande data vid icke-muskelinvasiv blåscancer.

För patienter med Lynchs syndrom med urotelial tumörmanifestation fodras livslång kontroll, se Kapitel 6 [Urotelial cancer vid Lynchs syndrom](#).

Grad 3-tumörer kan följas längre än fem år avseende risk för recidiv i urinblåsan, men väldesignade studier avseende uppföljningstidens längd saknas [528].

15.5.3 Efter organbevarande endoskopisk behandling med eller utan adjuvant instillationsbehandling av urotelial tumör i övre urinvägarna

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Intervall		Second-look- uretärskopi*	Cystoskopi och urincytologi**	DT-urografi
År 1	6–8 veckor	x		
	3 månader		x	x
	6 månader		x	x
2–4***	Var 6:e månad		x	x
Livslångt ****	Årligen		x	x

* Förekomst av kvarvarande tumör påvisas frekvent i samband med denna åtgärd (51 procent), se avsnitt [9.2.1 Cytologi](#).

** Vid högrisktumör, medan lågrisktumörer endast följs en gång om året fr.o.m. år 2 [\[529\]](#).

*** Progression till nefrouretärektomi efter organbevarande behandling av urotelial cancer i övre urinvägarna förekommer sannolikt även bortom 5 år [\[530\]](#).

**** Progression till nefrouretärektomi efter organbevarande behandling av urotelial cancer i övre urinvägarna förekommer sannolikt även bortom 5 år [\[529\]](#), dock är risken för ipsilateralt recidiv sannolikt lägre efter segmentell uretärresektion jämfört med endourologisk organbevarande behandling [\[385, 389\]](#). Grad 3-tumörer kan följas längre än fem år avseende risk för recidiv i urinblåsan, men väldefinierade studier avseende uppföljningstidens längd saknas [\[528\]](#).

15.5.4 Patienter med carcinoma in situ i övre urinvägarna efter BCG-behandling

Upprepad bedömning av rehabiliteringsbehov sker vid behov och på patientens initiativ.

Intervall		Cystoskopi och urincytologi	DT-urografi
År 1	3 månader	x	x
	6 månader	x	x
År 2–4	Var 6:e månad	x	x
Livslångt	Årligen	x	x

15.5.5 Patienter med uretär cancer behandlade med uretärresektion

Intervall		Cystoskopi och urincytologi*	DT-uografi**
År 1	3 månader	x	x
	6 månader	x	x
År 2–4***	Var 6:e månad	x	x
År 5****	Årligen	x	x

* Urincytologi har ingen indikation i uppföljning av lågrisktumörer

** DT-thorax kan adderas vid högrisktumör

*** Vid högrisktumör, medan lågrisktumörer endast följs en gång om året fr.o.m. år 2.

**** Progression till nefrouretärektomi efter organbevarande behandling av urotelial cancer i övre urinvägarna förekommer sannolikt även bortom 5 år [529], dock är risken för ipsilateralt recidiv sannolikt lägre efter segmentell uretärresektion jämfört med endourologisk organbevarande behandling [385, 389]. Grad 3-tumörer kan följas längre än fem år avseende risk för recidiv i urinblåsan, men väldefinierade studier avseende uppföljningstidens längd saknas [528].

15.5.6 Patienter med cancer i uretra

Uppföljningen individanpassas. Med hänsyn till hur ovanlig diagnosen är lämnas inga rekommendationer avseende uppföljningsregim.

15.6 Ansvar

Uppföljningen planeras av behandlande läkare i dialog med kontaktsjuksköterskan som koordinerar patientens rehabiliteringsbehov.

Det ska vara fastställt vem som ansvarar för sjukskrivning och receptförskrivning samt förskrivning av hjälpmedel, t.ex. material för urinavledning. Patienten ska informeras om vilka som har ansvaret för detta.

15.6.1 Cystoskopi utförd av sjuksköterska

Sjuksköterska som utför cystoskopikontroller bör vara särskilt utbildad och ha erfarenhet av att arbeta med patienter med urinblåsecancer. Utvalda patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer, LMP och TaG1–G2 kan kontrolleras av sjuksköterska. Tydlig lokal instruktion/PM för sjuksköterskeledd cystoskopiuppföljning bör finnas. I denna instruktion bör det tydligt framgå vilka patientgrupper som avses, hur uppföljningen planeras (se avsnitt [15.1 Mål med uppföljningen](#)) och vilka rutiner som gäller vid tumöråterfall.

Instruktionen/PM bör även beskriva rutiner kring biopsi och koagulation i lokalbedövning alternativt operationsanmälan för TURB.

15.7 Avslut av uppföljning

De flesta patienter följs livslångt. För de patienter som avslutar uppföljningen ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten.

I samtalet bör patienten uppmanas att söka vård vid

- förnyad makroskopisk hematuri
- nytillkomna urinvägssymtom.

Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov eller risker. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

15.8 Bakgrund och evidensläge

15.8.1 Förslag till uppföljningsprotokoll

Det saknas vetenskapligt underlag för uppföljningsintervall. Förslagen är huvudsakligen baserade på beprövad erfarenhet.

Det mest validerade sättet att indela icke-muskelinvasiva tumörers risk för progression till muskelinvasiv sjukdom utgörs av EAU:s prognostiska modell ([bilaga 13](#)) (nmibc.net) [[191](#)].

Ett uppföljningsprogram för de enskilda patienterna bör ta hänsyn till följande:

- Så tidig detektion av muskelinvasiv progression och höggradigt (G2–G3) återfall som möjligt bör eftersträvas för att inte riskera metastatisk spridning.
- Tumöråterfall i lågriskgruppen utgörs nästan alltid av lågrisktumörer med låg risk för progression och långsam tillväxt, mindre än 2 mm per månad [[531-533](#)], varför även expektans har utvärderats för äldre med omfattande samsjuklighet [[534](#), [535](#)].
- Tumörstatus vid första cystoskopi 3 månader efter TURB (cystoskopi 1) är en viktig prognostisk faktor för återfall och progression [[536](#), [537](#)].

- Risken för återfall i de övre urinvägarna ökar vid höggradig (G3) tumör, blåstumörlokal i trigonum eller uretäröstiet [13] och multipla blåstumörer [538], men även vid vesikoureteral reflux [515-517].

15.8.2 Tumöråterfall i kvarvarande urotel efter radikal cystektomi

Det föreligger risk för tumöråterfall i de övre urinvägarna efter radikal cystektomi, och det finns en ökad risk för patienter med Tis eller tumörens engagemang av distal uretär i cystektomipreparatet och efter cystektomi för icke-muskelinvasiv blåscancer [539]. Likaså föreligger risk för tumörrelaps i kvarlämnad uretra. Urotelial cancer i prostata och prostatiska uretra och carcinoma in situ utgör samtliga riskfaktorer för uretraåterfall efter cystektomi [527]. Observationella data från studier av patienter med blåssubstitut talar för att asymtomatiska återfall kan ha bättre prognos än symtomatiska [417, 519], och i en studie kunde hälften av de som drabbades av uretraåterfall behandlas med uretrasparande regim [417], vilket talar för att regelbundna uretrakontroller kan vara av värde åtminstone för denna patientgrupp. Det saknas dock evidens för att uppföljning minskar risken för död i blåscancersjukdomen.

15.8.3 Komplikationer relaterade till urinavledning

Alla patienter med tarm i urinkanalen har en kvarstående risk för försämrad njurfunktion på sikt, och vid en långtidsuppföljning var dödsorsaken relaterad till urinavledningen hos 5,5 procent av de patienter som avlidit inom 10 år efter kirurgin [540]. Den vanligaste orsaken till försämrad njurfunktion är obstruktion, men även diabetes och hypertoni ökar risken för njurfunktionsnedsättning på lång sikt, dvs. mer än 10 år efter kirurgi [540]. Serumkreatinin har suboptimal sensitivitet för detektion av njurfunktionsnedsättning, och kan kvarstå inom normala referensintervall till dess njurfunktionen mätt som glomerulär filtration (GFR) har halverats [541]. Dessa patienter ska för att säkerställa optimal njurfunktion på sikt och förebygga metabola komplikationer (vitamin B12 och metabol acidosis) därför följas livslångt. Metabol acidosis efter urinavledning är den sannolika förklaringen till ökad frakturnrisk efter cystektomi [542].

KAPITEL 16

Underlag för nivåstrukturering

Rekommendationer

För patienter med muskelinvasiv blåscancer finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag ($\oplus\oplus\oplus$) för att dödlighet och sjuklighet efter radikal cystektomi är lägre vid högvolymenheter (mer än 25 cystektomier per år) än vid lågvolymenheter.

För urotelial cancer i övre urinvägarna föreligger ett visst vetenskapligt underlag för att mer än sex nefrouretärektomier per år och enhet förbättrar utfallet och att utredning och behandling på dedikerad högvolymenhet minskar behovet av diagnostisk uretärskopi ($\oplus\oplus$).

I nationell och internationell litteratur finns stöd för att strukturella och organisatoriska kvalitetsindikatorer påverkar patientens prognos vid cancerbehandling. För blåscancer finns flera studier som berör detta, från såväl Sverige och Europa som USA, och dessa visar alla ett likartat samband.

Den strukturella faktor som i vetenskapliga studier tydligast faller ut som relevant för radikal cystektomi vid blåscancer, med signifikant lägre sjuklighet och dödlighet, är sjukhusvolym, dvs antal opererade patienter per center och år. Sjukhusvolymen är sannolikt en variabel som påverkas av inte bara urologens och det opererande teamets erfarenhet och vana, utan också av kompetensen i det utredande och behandlande nätverket av specialister som ingår i sjukhusets resurser, t. ex. anesthesi- och intensivvård, fysioterapi, omvårdnad, rehabilitering och nutrition. En internationell metaanalys visade ett samband mellan postoperativ 30-dagarsdödlighet och sjukhusvolym, men något minsta antal ingrepp per enhet och år kunde inte identifieras i den aktuella studien [543]. Även postoperativ sjuklighet uppvisar i flera studier ett samband med sjukhusvolym [544-546]. Basen i nivåstruktureringen är att vissa tumörtyper är svåra att utreda, behandla och följa upp. I sådana fall kan man genom koncentration av patienter med dessa tumörer inom landets län och regioner skapa förutsättningar för ett optimalt omhändertagande. Olika personalgrupper över specialistgränserna kan skapa team runt utredning,

behandling och uppföljning med potentiellt stora vinster i form av större volym och mer erfarenhet samt förbättrad forskning, utbildning och utveckling.

I Sverige fick 1997–2003 fler patienter kurativt syftande behandling vid universitetssjukhus än vid övriga sjukhus [547]. Gränsen för högvolymsjukhus var i denna studie 10 patienter per sjukhus och år. Bättre överlevnad har också noterats hos patienter som var opererade vid högvolum jämfört med lågvolymsjukhus i Nederländerna [548], och i Sverige har färre lokalrecidiv förelegat vid högvolyms jämfört med lågvolymsjukhus [548]. I Storbritannien har man funnit bättre resultat vad gäller både kortare vårdtid, färre komplikationer och förbättrad överlevnad för patienter vid högvolymsjukhus, och därför har myndigheterna bestämt att man bör ha ett upptagningsområde på cirka en miljon innevånare som bas för varje centrum som genomför cystektomier [545]. Från åren mellan 1998 och 2010 har man i Storbritannien nyligen rapporterat en reduktion av 90-dagarsdödlighet från 7 till 4 procent [544], och den ovan beskrivna nivåstruktureringen kan ha bidragit till den minskade postoperativa dödligheten tillsammans med övriga förändringar under samma tid. Sedan 2017 rekommenderar RCC i samverkan en regional nivåstrukturering av cystektomi vid urinblåsecancer till sex sjukhus i landet, ett i varje sjukvårdsregion [549]. I litteraturen finns dock flera olika uppgifter om volymsgräns, i en nypublicerad systematisk översikt rekommenderas > 20 cystektomier per år [550] och i det svenska materialet förelåg en cut off för överlevnad vid 25 cystektomier årligen [551], medan en holländsk populationsbaserad studie identifierade en volymsgräns på 30 cystektomier årligen [552] och en tysk studie 50 cystektomier per år och enhet [553]. Efter den regionala nivåstruktureringen genomfördes i Sverige 2017, opereras äldre och sjukare patienter samtidigt som andelen som reopereras och avlider inom 90 dagar är lägre än tidigare [554].

Även vid urotelial cancer i övre urinvägarna finns det rapporterat bättre utfall efter radikal nefrouretärektomi då kirurgin utförs vid enheter som gör fler än sex ingrepp per år [356]. Likaså är utredning och behandling av urotelial cancer i övre urinvägarna vid en dedikerad multidisciplinär högvolymsenhet associerat med minskat behov av diagnostiska uretäroskopier, vilket också påvisats i en nypublicerad populationsbaserad svensk studie [140, 555] och kortar tiden till nefrouretärektomi [555]. Nypublicerade svenska data visar också att åsidosättande av flera olika kirurgiska principer i samband med kirurgi för urotelial cancer i övre urinvägarna påverkar överlevnaden [556].

Multidisciplinära konferenser (MDK) är en viktig organisatorisk faktor, inte bara vid muskelinvasiv blåscancer utan även vid T1-tumörer och urotelial cancer i övre urinvägarna och uretra, och inte sällan ändrar de behandlingsrekommendationen för den enskilde patienten [184]. T1-tumörer växer ner under slemhinnan men inte ner i muskelvävnaden. De åtföljs ofta av cancer in situ (Tis) som i sig är en ytligt växande men potentiellt progredierande tumörform. I Sverige fick under 2022 72 procent intravesikal behandling vid T1-tumör och 81 procent av patienter med blåscancer stadium T1–T4 blev föremål för diskussion vid multidisciplinär konferens (RODRET) [4], vilket inte motsvarar de uppsatta målnivåerna avseende andel patienter med T1-sjukdom som erhåller intravesikal behandling (75 procent) eller diskuteras vid MDK (100 procent). Det senare innebär sannolikt att tumörpreparatet inte eftergranskas av patolog, något som ofta ändrar behandlingen vid muskelinvasiv blåscancer men även vid T1-tumörer [181, 182]. Resultatet av re-resektion är en stark faktor för risken för tumörprogress och en sådan re-resektion bör därför utföras vid alla T1-tumörer [557]. En re-resektion ökar dessutom progressionsfri och recidivfri överlevnad [558], men trots detta föreligger regionala skillnader i användandet av re-resektion i Sverige [204].

Andra strukturella kvalitetsfaktorer är överföringen mellan behandlande enhet och den enhet som ska ansvara för uppföljning, i de fall då patienten inte följs på behandlande enhet och att kirurgin kan utföras med bibehållen kvalitet och med samma överlevnad under semesterperioderna som under övriga delar av året [559]. Även sjuksköterskekompetens och vårdtyngd i förhållande till bemanning har betydelse för postoperativ dödlighet [560].

KAPITEL 17

Uppföljning av cancervården

17.1 Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer

Sedan 1997 finns ett nationellt kvalitetsregister för blåscancer. Alla patienter med blåscancer i Sverige anmäls till detta. Där registreras diagnosdatum, ålder, kön, typ av cancer, TNM-kategori, tumörgrad och primär behandling. INCA-baserade formulär för registrering direkt online används genomgående. Regionalt cancercentrum Syd (RCC Syd) i Lund ansvarar för sammanställning av data.

17.1.1 Primär anmälan

Den primära anmälan består av en anmälningsblankett som fylls i när utredningen är klar och en behandlingsblankett som fylls i när primärbehandlingen är avslutad.

17.1.2 Uppföljning

Uppföljningen av individer med icke-muskelinvasiv blåscancer sker efter fem år. Listor på patienter att följa upp sänds ut till respektive klinik från RCC Syd.

17.1.3 Cystektomikomplikationsregistrering

Cystektomikomplikationsregistrering fylls i av enheten där patienten cystektomerats, 90 dagar efter utförd cystektomi. Ingen påminnelse skickas ut, utan den opererande enheten ansvarar själv för att den nationellt gällande registreringen blir utförd.

17.1.4 Registrering av onkologisk behandling

Med start den 1 oktober 2017 registreras systemisk onkologisk behandling av blåscancer i en nationell behandlingsblankett med INCA-baserade formulär.

17.1.5 Registrering av tumörer i njurbäcken, uretär och uretra

Från och med den 1 september 2015 registreras alla patienter med tumör i njurbäcken, uretär och uretra på samma sätt som patienter med urinblåsecancer. Här registreras diagnosdatum, ålder, kön, typ av cancer, TNM-kategori, tumörgrad och primär behandling. INCA-baserade formulär för registrering direkt online används genomgående. Regionalt cancercentrum Syd i Lund ansvarar för sammanställning av data. Registreringen består av en anmälningsblankett som insändes när utredning är klar och en behandlingsblankett som fylls i när primärbehandling är avslutad.

17.2 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](https://www.cancercentrum.se/cancerregistret).

KAPITEL 18

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå (%)
Andel patienter med urotelial cancer i övre urinvägarna, T1-sjukdom, muskelinvasiv sjukdom och metastatisk urotelialcancer som diskuteras på multidisciplinär konferens (MDK).	100
Andel där förekomst av blåsmuskel (detrusor) bekräftas i resektatet/patologutlåtandet efter TUR/px	100
Andel patienter med T2–T4 (muskelinvasiv sjukdom) utan påvisbar fjärrmetastatisk sjukdom som får kurativ behandling.	> 60
Andel patienter med T2–T4 (muskelinvasiv sjukdom) yngre än 76 år som får neoadjuvant cytostatikabehandling före radikal cystektomi för muskelinvasiv sjukdom.	> 60
Andel av patienter med avancerad urotelial cancer i övre urinvägarna (stadium T2 eller högre) som blir föremål för lymfkörtelutrymning	> 60
Andel som genomgått cystektomi utan neoadjuvant cytostatikabehandling från remiss/välgrundad misstanke inom 42 dagar.	> 70
Användning av checklista för sexuell hälsa vid cancersjukdom efter cystektomi och kurativt syftande strålbehandling	> 50
Andel tumörer i urinblåsa, njurbäcken uretar och uretra registrerade (täckningsgrad).	100
Andel där blåstumörstorlek och antal blåstumörer angivits i registreringen.	100
Andel inregistrerade behandlingsformulär inom 90 dagar från TURB eller diagnos av urotelial tumör i övre urinvägarna.	> 85
Andel lokalrecidiv inom 5 år för TaG1 och TaG2.	< 25
Andel patienter som har namngiven kontaktsjuksköterska	100
Andel patienter som har digital Min vårdplan	> 70
Andel patienter med urotelial cancer som inkluderas i klinisk studie	> 25

Ovanstående kvalitetsindikatorer vid blåscancersjukdom stödjer kvalitetsjämförelser, förbättringsarbete och forskning och utveckling, och de föreslås därför som lämpliga. Angivna målnivåer ska ses som en rekommendation.

KAPITEL 19

Relevanta länkar

[Socialstyrelsens beslutsstöd för sjukskrivning
\(forsakringsmedicin.socialstyrelsen.se\)](https://forsakringsmedicin.socialstyrelsen.se)

[Urinblåsecancer Sverige \(blascancerförbundet.se\)](https://blascancerforbundet.se)

[Tarm-, uro- och stomiförbundet \(ilco.nu\)](https://ilco.nu)

[Europeiska guidelines \(uroweb.org\)](https://uroweb.org)

[Portal för forskning driven av Svensk urologisk förening
\(urologi.org/forskning\)](https://urologi.org/forskning)

[Cancerstudier i Sverige \(cancercentrum.se\)](https://cancercentrum.se)

[Uroterapeutisk förening \(utfnordic.org\)](https://utfnordic.org)

eftercancer.n.se

KAPITEL 20

Vårdprogramgruppen

20.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en eller fler representanter per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

20.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Fredrik Liedberg, ordförande, urolog, professor, överläkare, Urologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö. Regional representant RCC Syd.

Sofia Källström, onkolog, SL, onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund. Regional representant RCC Syd.

Anna-Karin Lind, omvårdnadsrepresentant, urologisjuksköterska, Urologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö.

Ove Andrén, urolog, professor, överläkare, Urologsektionen, Kirurgkliniken, Skellefteå lasarett. Regional representant RCC Norr.

Karin Söderkvist, onkolog, med.dr, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå. Regional representant RCC Norr.

Karin Falkman, urolog, överläkare, Urologkliniken, Södersjukhuset, Stockholm. Regional representant RCC Stockholm-Gotland.

Anders Ullén, onkolog, professor, överläkare, PO Bäckencancer, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm. Regional representant RCC Stockholm-Gotland.

Helena Thulin, omvårdnadsrepresentant, universitetssjuksköterska, med.dr, PO Bäckencancer, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm.

Firas Abdul-Sattar Aljabery, urolog, docent, överläkare, Urologiska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping. Regional representant RCC Sydöst.

Dimitrious Papantonio, onkolog, överläkare, Onkologkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping. Regional representant RCC Sydöst.

Viveka Ströck, med.dr, urolog, överläkare, Urologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg. Regional representant RCC Väst.

Elisabeth Öfverholm, onkolog, överläkare, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg. Regional representant RCC Väst.

Tomas Jerlström, med.dr, urolog, överläkare, Urologiska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro. Regional representant RCC Mellansverige.

Ingrida Verbiene, onkolog, överläkare, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala. Regional representant RCC Mellansverige.

Jonas Stenlund, urolog, Urologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

Jonas Wallström, med.dr, överläkare, Röntgenkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.

Susanna Holst, med.dr, överläkare, Bild och funktion, Skånes Universitetssjukhus, Malmö.

Pär Dahlman, Röntgenkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Elin Trägårdh, professor, överläkare, Avdelningen för klinisk fysiologi, Skånes universitetssjukhus, Malmö.

Malin Matsson, specialist i allmänmedicin, Vårdcentralen Norra Fäladen, Lund.

Carl Henrik Sundin, patientrepresentant, Blåscancer Sverige, Sundsvall.

20.3 Adjungerade författare

Följande personer har adjungerats till vårdprogramgruppen:

- Jonas Gunnarsson, urolog, Urologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Umeå.
- Truls Gårdmark, med.dr överläkare, ordförande i Nationellt kvalitetsregister för urinblåsecancer, Urologiska kliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm.
- Christina Kåbjörn Gustafsson, med.dr, överläkare, patolog, Landvetter.

- Anders Edsjö, med.dr, överläkare, Klinisk Genetik och Patologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund.

Svensk förening för urologisk onkologis (SFUO:s) diagnosgrupp för blåscancer består av följande personer:

- Anders Ullén (ordförande), ÖL, Tema Cancer, PO Bäckencancer, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
- Karin Söderkvist, ÖL, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
- Elin Jänes, ÖL, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Sundsvall-Härnösand
- Ann-Sofie Fransson, ÖL, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Gävle-Sandviken
- Anna Laurell, ÖL, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
- Martin Bruzelius, ÖL, Onkologiska kliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås
- Karin Holmsten, ÖL, Onkologiska sektionen, Kirurgkliniken, Capio St Görans sjukhus, Stockholm
- Ida Lagstam, ÖL, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro
- Johan Sandzén, ÖL, Onkologiska kliniken, Centralsjukhuset Karlstad
- Faith Jawdat, ÖL, Tema Cancer, PO Bäckencancer, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
- Elisabeth Öfverholm, ÖL, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
- Kirsten Björnlinger, ÖL, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
- Elzbieta Wojtyna-Dziedzic, ÖL, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset, Kalmar
- Sofia Kjellström, specialist, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö/Lund
- Linn Pettersson, specialist, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
- Dimitrios Papantoniou, ÖL, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

20.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet: Magdalena Cwikel, Abolfazl Hosseini-Aliabad, Per Uno Malmström, Jenny Wanegård, Anders Magnusson, Amir Sherif, Johan Sandzen, Gunilla Malm.

20.5 Jäv och andra bindningar

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Mellansverige.

20.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Fredrik Liedberg till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet.

Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda företrädare för profession.

- Beredningsgruppen till MTP-rådet
- CanINCA, RCC
- Dietisternas riksförbund
- ILCO Tarm- uro- och stomiförbundet
- Nationell arbetsgrupp för cancerläkemedel, NAC
- Nationell arbetsgrupp för cancergenomik och molekylär patologi
- Nationell arbetsgrupp för levnadsvanor
- Nationella primärvårdsrådet
- Norra sjukvårdsregionen (Region Jämtland Härjedalen, Region Norrbotten, Region Västerbotten, Region Västernorrland) via RPO Cancer
- PNR (Patient- och närståenderådet) RCC Väst
- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- Regionhälsan

- RPO Medicinsk diagnostik
- RPO Rehabilitering, habilitering och försäkringsmedicin
- Samordningsråd Rehabilitering VGR
- Sektionen onkologisk palliativ fysioterapi
- SFMR
- SFPO
- Strama Västra Götaland inkl. Läkemedelskommittén och Terapigrupp Infektion
- Svensk förening för medicinsk genetik och genomik, SFMG
- Svensk förening för medicinsk radiologi
- Svensk sjuksköterskeförening och Sjuksköterskor i cancervård
- Svensk urogenitalradiologisk förening
- Svensk urogenitalradiologisk förenings arbetsgrupp för Uroradiologi
- Svensk Urologisk Förening
- Sydöstra sjukvårdsregionen (RAG Onkologi, RAG Molekylärdiagnostik, RPO Njur- och urinvägssjukdomar, RPO Kvinnosjukdomar och förlossning)
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV
- Vårdprogramgruppen för cancerrehabilitering
- Västra Götalandsregionen

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

KAPITEL 21

Referenser

1. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.
2. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer 20221220 [230119]. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/val.aspx.
3. Nordcan. Prevalence, Both sexes, Bladder and urinary tract 2021 [Available from: nordcan.iarc.fr/en/dataviz/prevalence_table?years=2021&years_available=1943_2021&mode=population&show_map_view_per_prop=1&sexes=0&cancers=280].
4. Svenska nationella kvalitetsregistret för Urinblåse- och urinvägscancer. Uretra-/Uretär-/Njurbäckencancer 2023 [Available from: <https://statistik.incanet.se/Urinblasecancer/>].
5. Seisen T, Granger B, Colin P, Léon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2015;67(6):1122-33.
6. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*. 2005;174(3):859-61; discussion 61.
7. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009;115(6):1224-33.
8. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(12):1545-52.
9. Lwin AA, Hsu CH, Chipollini J. Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter: Does Location Make a Difference? *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(1):45-9.e1.
10. Xylinas E, Rink M, Margulis V, Karakiewicz P, Novara G, Shariat SF. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol*. 2012;61(5):1069-70.
11. Holmäng S, Johansson SL. Bilateral metachronous ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, clinical presentation, histopathology, treatment and outcome. *J Urol*. 2006;175(1):69-72; discussion -3.
12. 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 followup. *J Urol*. 2007;177(6):2088-94.
13. Wright JL, Hotaling J, Porter MP. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. *J Urol*. 2009;181(3):1035-9; discussion 9.
 14. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M, Jönsson M, Nilbert M. Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations. *Urology*. 2015;86(6):1212-7.
 15. Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4409-15.
 16. Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol*. 2023;84(1):49-64.
 17. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*. 2000;86(2):289-94.
 18. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(1):155-64.
 19. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*. 2011;306(7):737-45.
 20. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract*. 2002;10(6):311-22.
 21. García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet*. 2005;366(9486):649-59.
 22. de Maturana EL, Rava M, Anumudu C, Sáez O, Alonso D, Malats N. Bladder Cancer Genetic Susceptibility. A Systematic Review. *Bladder Cancer*. 2018;4(2):215-26.
 23. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol*. 2008;180(5):2005-9; discussion 9-10.
 24. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):9-21.
 25. Chou WH, McGregor B, Schmidt A, Carvalho FLF, Hirsch MS, Chang SL, et al. Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review. *Urol Oncol*. 2021;39(10):678-85.
 26. Zaghoul MS, Gouda I. Schistosomiasis and bladder cancer: similarities and differences from urothelial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(6):753-63.

27. Sidorenko VS, Attaluri S, Zaitseva I, Iden CR, Dickman KG, Johnson F, et al. Bioactivation of the human carcinogen aristolochic acid. *Carcinogenesis*. 2014;35(8):1814-22.
28. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Comp  rat E, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol*. 2023;84(2):176-90.
29. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016;70(3):458-66.
30. Brennan P, Bogillot O, Greiser E, Chang-Claude J, Wahrendorf J, Cordier S, et al. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control*. 2001;12(5):411-7.
31. Rink M, Crivelli JJ, Shariat SF, Chun FK, Messing EM, Soloway MS. Smoking and Bladder Cancer: A Systematic Review of Risk and Outcomes. *Eur Urol Focus*. 2015;1(1):17-27.
32.   lusarczyk A, Zapala P, Zapala   , Radziszewski P. The impact of smoking on recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(6):2673-91.
33. Gaffney CD, Katims A, D'Souza N, Bjurlin MA, Matulewicz RS. Bladder Cancer Carcinogens: Opportunities for Risk Reduction. *Eur Urol Focus*. 2023;9(4):575-8.
34. Holm  ng S. [Reply by Sten Holm  ng regarding microscopic hematuria: I agree with the somewhat menacing closing remark]. *Lakartidningen*. 2016;113.
35. Koutros S, Decker KL, Baris D, Pardo LA, Johnson A, Hosain GMM, et al. Bladder cancer risk associated with family history of cancer. *Int J Cancer*. 2021;148(12):2915-23.
36. Carlo MI, Ravichandran V, Srinivasan P, Bandlamudi C, Kemel Y, Ceyhan-Birsoy O, et al. Cancer Susceptibility Mutations in Patients With Urothelial Malignancies. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):406-14.
37. Pylv  n  inen K, Lehtinen T, Kellokumpu I, J  rvinen H, Mecklin JP. Causes of death of mutation carriers in Finnish Lynch syndrome families. *Fam Cancer*. 2012;11(3):467-71.
38. Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, Alvero C, McFarland A, Yurgelun MB, et al. Development and Validation of the PREMM(5) Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2165-72.
39. Mittendorf KF, Ukaegbu C, Gilmore MJ, Lindberg NM, Kauffman TL, Eubanks DJ, et al. Adaptation and early implementation of the PREdiction model for gene mutations (PREMM(5)TM) for lynch syndrome risk assessment in a diverse population. *Fam Cancer*. 2022;21(2):167-80.
40. Harper HL, McKenney JK, Heald B, Stephenson A, Campbell SC, Plesec T, et al. Upper tract urothelial carcinomas: frequency of

- association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Mod Pathol*. 2017;30(1):146-56.
41. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A, et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):379-85.
 42. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet*. 2010;47(7):464-70.
 43. Hubosky SG, Boman BM, Charles S, Bibbo M, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) in patients with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome). *BJU Int*. 2013;112(6):813-9.
 44. Dominguez-Valentin M, Crosbie EJ, Engel C, Aretz S, Macrae F, Winship I, et al. Risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in female heterozygotes of pathogenic mismatch repair variants: a Prospective Lynch Syndrome Database report. *Genet Med*. 2021;23(4):705-12.
 45. Dominguez-Valentin M, Haupt S, Seppälä TT, Sampson JR, Sunde L, Bernstein I, et al. Mortality by age, gene and gender in carriers of pathogenic mismatch repair gene variants receiving surveillance for early cancer diagnosis and treatment: a report from the prospective Lynch syndrome database. *EClinicalMedicine*. 2023;58:101909.
 46. Gayhart MG, Johnson N, Paul A, Quillin JM, Hampton LJ, Idowu MO, et al. Universal Mismatch Repair Protein Screening in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(6):792-801.
 47. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(8):1025-48.
 48. Lonati C, Necchi A, Gómez Rivas J, Afferi L, Laukhtina E, Martini A, et al. Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Lynch Syndrome Tumour Spectrum: A Comprehensive Overview from the European Association of Urology - Young Academic Urologists and the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(1):30-41.
 49. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812-23.
 50. Chouhan H, Abbass MA, Hrabe JE, Ferrandon S, DeVecchio J, Mankaney G, et al. Evaluation of Urinalysis-Based Screening for Urothelial Carcinoma in Patients With Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(1):40-5.
 51. Myrthøj T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer*. 2008;7(4):303-7.

52. Dimashkieh H, Wolff DJ, Smith TM, Houser PM, Nietert PJ, Yang J. Evaluation of urovysion and cytology for bladder cancer detection: a study of 1835 paired urine samples with clinical and histologic correlation. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(10):591-7.
53. Jin H, Lin T, Hao J, Qiu S, Xu H, Yu R, et al. A comprehensive comparison of fluorescence in situ hybridization and cytology for the detection of upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13859.
54. Castro MP, Goldstein N. Mismatch repair deficiency associated with complete remission to combination programmed cell death ligand immune therapy in a patient with sporadic urothelial carcinoma: immunotheranostic considerations. *J Immunother Cancer.* 2015;3:58.
55. Hollande C, Colin P, de La Motte Rouge T, Audenet F, Yates DR, Phé V, et al. Hereditary-like urothelial carcinomas of the upper urinary tract benefit more from adjuvant cisplatin-based chemotherapy after radical nephroureterectomy than do sporadic tumours. *BJU Int.* 2014;113(4):574-80.
56. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. The association between symptoms and bladder or renal tract cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2015;65(640):e769-75.
57. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *Bmj.* 2007;334(7602):1040.
58. Bruyninckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, Van Casteren V. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. *Br J Gen Pract.* 2003;53(486):31-5.
59. Abuhasein S, Chaves V, Mohsen AM, Al-Haddad J, Sunila M, Ströck V, et al. Diagnostic value of repeated comprehensive investigation with CT urography and cystoscopy for recurrent macroscopic haematuria. *BJUI Compass.* 2024;5(2):253-60.
60. Rai BP, Luis Dominguez Escrig J, Vale L, Kuusk T, Capoun O, Soukup V, et al. Systematic Review of the Incidence of and Risk Factors for Urothelial Cancers and Renal Cell Carcinoma Among Patients with Haematuria. *Eur Urol.* 2022;82(2):182-92.
61. Helenius M, Brekkan E, Dahlman P, Lönnemark M, Magnusson A. Bladder cancer detection in patients with gross haematuria: Computed tomography urography with enhancement-triggered scan versus flexible cystoscopy. *Scand J Urol.* 2015;49(5):377-81.
62. Blick CG, Nazir SA, Mallett S, Turney BW, Onwu NN, Roberts IS, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int.* 2012;110(1):84-94.
63. Bromage SJ, Napier-Hemy RD, Payne SR, Pearce I, McIntyre IG. The use of prostate-specific antigen testing in men presenting with haematuria. *BJU Int.* 2006;98(6):1221-4; discussion 4.
64. Boman H, Hedelin H, Holmäng S. The results of routine evaluation of adult patients with haematuria analysed according to referral form

- information with 2-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35(6):497-501.
65. Liedberg F, Gerdtham U, Gralén K, Gudjonsson S, Jahnson S, Johansson I, et al. Fast-track access to urologic care for patients with macroscopic haematuria is efficient and cost-effective: results from a prospective intervention study. *Br J Cancer*. 2016;115(7):770-5.
 66. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology*. 2000;55(1):22-4.
 67. Nilbert M, Bläckberg M, Ceberg J, Hagberg O, Stenhoff R, Liedberg F. Diagnostic pathway efficacy for urinary tract cancer: population-based outcome of standardized evaluation for macroscopic haematuria. *Scand J Urol*. 2018;52(4):237-43.
 68. Elmussareh M, Young M, Ordell Sundelin M, Bak-Ipsen CB, Graumann O, Jensen JB. Outcomes of haematuria referrals: two-year data from a single large university hospital in Denmark. *Scand J Urol*. 2017;51(4):282-9.
 69. Vasdev N, Thorpe AC. Should the presence of a culture positive urinary tract infection exclude patients from rapid evaluation hematuria protocols? *Urol Oncol*. 2013;31(6):909-13.
 70. Rasmussen OO, Andersen J, Olesen E, Dimo B. Recurrent unexplained haematuria and risk of urological cancer. A follow-up study. *Scand J Urol Nephrol*. 1988;22(4):335-7.
 71. Hansen RP, Vedsted P, Sokolowski I, Søndergaard J, Olesen F. Time intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2,212 newly diagnosed cancer patients. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:284.
 72. Månsson A, Anderson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer--influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol*. 1993;27(3):363-9.
 73. Garg T, Pinheiro LC, Atoria CL, Donat SM, Weissman JS, Herr HW, et al. Gender disparities in hematuria evaluation and bladder cancer diagnosis: a population based analysis. *J Urol*. 2014;192(4):1072-7.
 74. Liedberg F, Anderson H, Månsson A, Månsson W. Diagnostic delay and prognosis in invasive bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(5):396-400.
 75. Liedberg F, Holmäng S, Hosseini A, Ljungberg B, Malmström PU, Jahnson S. [Fast measures in macro hematuria are both necessary and possible]. *Lakartidningen*. 2012;109(20-21):1034-5.
 76. Liedberg F, Gårdmark T, Hagberg O, Aljabery F, Ströck V, Hosseini A, et al. Treatment Related to Urinary Tract Infections Is Associated with Delayed Diagnosis of Urinary Bladder Cancer: A Nationwide Population-based Study. *Eur Urol Oncol*. 2024.
 77. 1177. Blod i urinen [Available from: <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/njurar-och-urinvagar/blod-i-urinen/>].
 78. Wallace DM, Harris DL. DELAY IN TREATING BLADDER TUMOURS. *Lancet*. 1965;2(7407):332-4.

79. Wallace DM, Bryan RT, Dunn JA, Begum G, Bathers S. Delay and survival in bladder cancer. *BJU Int.* 2002;89(9):868-78.
80. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, et al. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. *Cancer.* 2010;116(22):5235-42.
81. Abuhasanein S, Jahnsen S, Kjölhede H. Shortened time to diagnosis for patients suspected of urinary bladder cancer managed in a standardized care pathway was associated with an improvement in tumour characteristics. *BJUI Compass.* 2024;5(2):261-8.
82. Shapley M, Mansell G, Jordan JL, Jordan KP. Positive predictive values of $\geq 5\%$ in primary care for cancer: systematic review. *Br J Gen Pract.* 2010;60(578):e366-77.
83. Foxman B. Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women. *Curr Infect Dis Rep.* 1999;1(4):367-70.
84. Yecies T, Bandari J, Macleod L, Fam M, Davies BJ, Jacobs BL. Evaluation of the Risks and Benefits of Computed Tomography Urography for Assessment of Gross Hematuria. *Urology.* 2019;133:40-5.
85. Berjaoui MB, Aditya I, Herrera-Caceres J, Qaoud Y, Lajkosz K, Ajib K, et al. A Prospective Randomized Controlled Trial of Irrigation "Bag Squeeze" to Manage Pain for Patients Undergoing Flexible Cystoscopy. *J Urol.* 2020;204(5):1012-8.
86. Gunendran T, Briggs RH, Wemyss-Holden GD, Neilson D. Does increasing hydrostatic pressure ("bag squeeze") during flexible cystoscopy improve patient comfort: a randomized, controlled study. *Urology.* 2008;72(2):255-8; discussion 8-9.
87. Mumm JN, Eismann L, Rodler S, Vilsmaier T, Zehni AZ, Apfelbeck M, et al. Listening to Music during Outpatient Cystoscopy Reduces Pain and Anxiety and Increases Satisfaction: Results from a Prospective Randomized Study. *Urol Int.* 2021;105(9-10):792-8.
88. Chen G, Tang C, Liu Y, Liu Y, Dai Y, Yang L. Does Listening to Music Improve Pain Perception and Anxiety in Patients Undergoing Cystoscopy: A Meta-Analysis. *Front Surg.* 2021;8:689782.
89. Madaan A, Kuusk T, Hamdoon M, Elliott A, Pearce D, Madaan S. Nurse-led one stop hematuria clinic: Outcomes from 2,714 patients. *BJUI Compass.* 2021;2(6):385-94.
90. Eva MW, Daniel FIK, Dorothy LR. The Paris System for Reporting Urinary Cytology [Elektronisk resurs]: Springer; 2022.
91. Meilleroux J, Daniel G, Aziza J, d'Aure DM, Quintyn-Ranty ML, Basset CM, et al. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(6):430-6.
92. Miyai K, Nakayama M, Minabe S, Ogata S, Ito K, Matsukuma S. Implementation of The Paris System for Reporting Urine Cytology improves diagnostic accuracy of selective upper urinary tract cytology. *Cancer Cytopathol.* 2024;132(4):242-9.
93. Simon CT, Skala SL, Magers MJ, Weizer A, Kaffenberger SD, Chinnaiyan AM, et al. The utility of upper urinary tract urine cytology

- before and after application of the Paris system. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(5):421-7.
94. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BW, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol*. 2010;183(1):76-80.
 95. Liedberg F, Mariappan P, Gontero P. Clinical Implementation of Urinary Biomarkers for Surveillance of Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC): Considerations from the European Association of Urology NMIBC Guideline Panel. *Eur Urol Oncol*. 2024. Sep 28;. Epub ahead of print
 96. Taoka R, Tsunemori H, Matsuoka Y, Kohashiguchi K, Miura T, Tohi Y, et al. Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol*. 2021;28(7):727-32.
 97. Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, D'Andrea D, Preto M, Gust KM, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int*. 2019;123(4):646-50.
 98. Mostafid H, Kamat AM, Daneshmand S, Palou J, Taylor JA, 3rd, McKiernan J, et al. Best Practices to Optimise Quality and Outcomes of Transurethral Resection of Bladder Tumours. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(1):12-9.
 99. Liedberg F, Bendahl PO, Davidsson T, Gudjonsson S, Holmer M, Månsson W, et al. Preoperative staging of locally advanced bladder cancer before radical cystectomy using 3 tesla magnetic resonance imaging with a standardized protocol. *Scand J Urol*. 2013;47(2):108-12.
 100. Moschini M, Morlacco A, Briganti A, Hu B, Colombo R, Montorsi F, et al. Clinical Lymphadenopathy in Urothelial Cancer: A Transatlantic Collaboration on Performance of Cross-sectional Imaging and Oncologic Outcomes in Patients Treated with Radical Cystectomy Without Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol Focus*. 2018;4(2):245-51.
 101. Panebianco V, De Berardinis E, Barchetti G, Simone G, Leonardo C, Grompone MD, et al. An evaluation of morphological and functional multi-parametric MRI sequences in classifying non-muscle and muscle invasive bladder cancer. *Eur Radiol*. 2017;27(9):3759-66.
 102. Luo C, Huang B, Wu Y, Chen J, Chen L. Use of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for detecting the muscle invasion of bladder cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4606-14.
 103. Bryan RT, Liu W, Pirrie SJ, Amir R, Gallagher J, Hughes AI, et al. Comparing an Imaging-guided Pathway with the Standard Pathway for Staging Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Data from the BladderPath Study. *Eur Urol*. 2021;80(1):12-5.
 104. Eriksson P, Berg J, Bernardo C, Bobjer J, Brändstedt J, Löfgren A, et al. Urodrill - a novel MRI-guided endoscopic biopsy technique to

- sample and molecularly classify muscle-invasive bladder cancer without fractionating the specimen during transurethral resection. *Eur Urol Open Sci.* 2023;53:78-82.
105. Einerhand SMH, van Gennep EJ, Mertens LS, Hendricksen K, Donswijk ML, van der Poel HG, et al. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in muscle-invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2020;30(5):654-64.
 106. Mertens LS, Fioole-Bruining A, Vegt E, Vogel WV, van Rhijn BW, Horenblas S. Impact of (18) F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) on management of patients with carcinoma invading bladder muscle. *BJU Int.* 2013;112(6):729-34.
 107. Mertens LS, Mir MC, Scott AM, Lee ST, Fioole-Bruining A, Vegt E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose--positron emission tomography/computed tomography aids staging and predicts mortality in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Urology.* 2014;83(2):393-8.
 108. Voskuilen CS, van Gennep EJ, Einerhand SMH, Vegt E, Donswijk ML, Bruining A, et al. Staging (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Changes Treatment Recommendation in Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(3):366-9.
 109. Zattoni F, Incerti E, Dal Moro F, Moschini M, Castellucci P, Panareo S, et al. (18)F-FDG PET/CT and Urothelial Carcinoma: Impact on Management and Prognosis-A Multicenter Retrospective Study. *Cancers (Basel).* 2019;11(5).
 110. van Ginkel N, van Gennep EJ, Oosterbaan L, Greidanus J, Boellaard TN, Wondergem M, et al. Added Clinical Value of (18)F-FDG-PET/CT to Stage Patients With High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Before Radical Cystectomy. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;21(3):342-8.
 111. Apolo AB, Riches J, Schöder H, Akin O, Trout A, Milowsky MI, et al. Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3973-8.
 112. Lu YY, Chen JH, Liang JA, Wang HY, Lin CC, Lin WY, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012;81(9):2411-6.
 113. Pihl V, Markus M, Abrahamsson J, Bläckberg M, Hagberg O, Kollberg P, et al. FDG-PET/CT for lymph node staging prior to radical cystectomy. *Eur J Hybrid Imaging.* 2023;7(1):13.
 114. Vind-Kezunovic S, Bouchelouche K, Ipsen P, Høyer S, Bell C, Bjerggaard Jensen J. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. *Eur Urol Focus.* 2019;5(1):90-6.
 115. Abrahamsson J, Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, Brändstedt J, Lyttkens K, et al. Complete metabolic response with [(18)

- F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography predicts survival following induction chemotherapy and radical cystectomy in clinically lymph node positive bladder cancer. *BJU Int.* 2022;129(2):174-81.
116. Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, Cwikiel M, Gudjonsson S, Lyttkens K, et al. [(18)F]Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography response evaluation can predict histological response at surgery after induction chemotherapy for oligometastatic bladder cancer. *Scand J Urol.* 2017;51(4):308-13.
 117. Mertens LS, Fioole-Bruining A, van Rhijn BW, Kerst JM, Bergman AM, Vogel WV, et al. FDG-positron emission tomography/computerized tomography for monitoring the response of pelvic lymph node metastasis to neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. *J Urol.* 2013;189(5):1687-91.
 118. van de Putte EEF, Vegt E, Mertens LS, Bruining A, Hendricksen K, van der Heijden MS, et al. FDG-PET/CT for response evaluation of invasive bladder cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(9):1585-91.
 119. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27(1):3-10.
 120. Drejer D, Béji S, Oezeke R, Nielsen AM, Høyer S, Bjerklund Johansen TE, 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;102:138-42.
 121. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2017;197(3 Pt 1):548-58.
 122. Chen C, Huang H, Zhao Y, Liu H, Sylvester R, Lin T, et al. Diagnostic performance of image technique based transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: systematic review and diagnostic meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(10):e028173.
 123. Gierth M, Breyer J, Zeman F, Fritsche HM, Cordes J, Karl A, et al. The HELENA study: Hexvix(®)-TURB vs. white-light TURB followed by intravesical adjuvant chemotherapy-a prospective randomized controlled open-label multicenter non-inferiority study. *World J Urol.* 2021;39(10):3799-805.
 124. Heer R, Lewis R, Vadiveloo T, Yu G, Mariappan P, Cresswell J, et al. A Randomized Trial of PHOTodynamic Surgery in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(10):EVIDoA2200092.
 125. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, Jonges TN, van Swol CF, Bosch JL. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol.* 2010;57(4):655-60.

126. Colapaoli L, Thorsen J, Nopp A, Guttormsen AB. A case of anaphylactic shock possibly caused by intravesical Hexvix. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(9):1165-7.
127. Cauberg EC, Mamoulakis C, de la Rosette JJ, de Reijke TM. Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate. *World J Urol*. 2011;29(4):503-9.
128. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*. 2016;70(3):506-15.
129. Howard JM, Woldu SL, Daneshmand S, Lotan Y. Enhanced Endoscopy with IMAGE1 S CHROMA Improves Detection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer During Transurethral Resection. *J Endourol*. 2021;35(5):647-51.
130. Mulawkar P, Sharma G, Garge P. Evaluation of Spectra A and B Modes in Diagnosis of Suspicious Bladder Lesions. *J Endourol*. 2021;35(8):1184-9.
131. de la Rosette J, Martov A, Hurle R, Favre G, Mamoulakis C, Castanheira de Oliveira M, et al. Conventional white light imaging-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) versus IMAGE1S-assisted TURBT in non-muscle-invasive bladder cancer patients: trial protocol and 18 months results. *World J Urol*. 2022;40(3):727-38.
132. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2020;38(5):1165-75.
133. Akita H, Kikuchi E, Hayakawa N, Mikami S, Sugiura H, Oya M, et al. Performance of diffusion-weighted MRI post-CT urography for the diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: Comparison with selective urine cytology sampling. *Clin Imaging*. 2018;52:208-15.
134. Messina E, Proietti F, Laschena L, Flammia RS, Pecoraro M, Cipollari S, et al. MRI for risk stratification of muscle invasion by upper tract urothelial carcinoma: a feasibility study. *Eur Radiol Exp*. 2024;8(1):9.
135. Baboudjian M, Al-Balushi K, Michel F, Lannes F, Akiki A, Gaillet S, et al. Diagnostic ureteroscopy prior to nephroureterectomy for urothelial carcinoma is associated with a high risk of bladder recurrence despite technical precautions to avoid tumor spillage. *World J Urol*. 2020;38(1):159-65.
136. Guo RQ, Hong P, Xiong GY, Zhang L, Fang D, Li XS, et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. *BJU Int*. 2018;121(2):184-93.

137. Liu Z, Zheng S, Li X, Guo S, Wang Y, Zhou F, et al. Oncologic Outcomes of Patients Undergoing Diagnostic Ureteroscopy Before Radical Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(11):1316-25.
138. Marchioni M, Primiceri G, Cindolo L, Hampton LJ, Grob MB, Guruli G, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2017;120(3):313-9.
139. Sharma V, Miest TS, Juvet TS, Toussi A, Packiam V, Chamie K, et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *J Urol*. 2021;206(3):558-67.
140. Liedberg F, Hagberg O, Häggström C, Aljabery F, Gårdmark T, Hosseini A, et al. Preoperative upper tract invasive diagnostic modalities are associated with intravesical recurrence following surgery for upper tract urothelial carcinoma: A population-based study. *PLoS One*. 2023;18(2):e0281304.
141. Hupe MC, Dormayer L, Ozimek T, Struck JP, Hennig MJP, Klee M, et al. Impact of double J stenting or nephrostomy placement during transurethral resection of bladder tumour on the incidence of metachronous upper urinary tract urothelial cancer. *BMC Cancer*. 2020;20(1):140.
142. Kiss B, Furrer MA, Wuethrich PY, Burkhard FC, Thalmann GN, Roth B. Stenting Prior to Cystectomy is an Independent Risk Factor for Upper Urinary Tract Recurrence. *J Urol*. 2017;198(6):1263-8.
143. Sountoulides P, Pyrgidis N, Brookman-May S, Mykoniatis I, Karasavvidis T, Hatzichristou D. Does Ureteral Stenting Increase the Risk of Metachronous Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients with Bladder Tumors? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Urol*. 2021;205(4):956-66.
144. Froemming A, Potretzke T, Takahashi N, Kim B. Upper tract urothelial cancer. *Eur J Radiol*. 2018;98:50-60.
145. Freund JE, Duivenvoorden MJC, Sikma BT, Vernooij RWM, Savci-Heijink CD, Legemate JD, et al. The Diagnostic Yield and Concordance of Ureterorenoscopic Biopsies for Grading of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Dutch Nationwide Analysis. *J Endourol*. 2020;34(9):907-13.
146. Simon CT, Skala SL, Weizer AZ, Ambani SN, Chinnaiyan AM, Palapattu G, et al. Clinical utility and concordance of upper urinary tract cytology and biopsy in predicting clinicopathological features of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Hum Pathol*. 2019;86:76-84.
147. Subiela JD, Territo A, Mercadé A, Balaña J, Aumatell J, Calderon J, et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(11):1989-97.

148. Wang JK, Tollefson MK, Krambeck AE, Trost LW, Thompson RH. High rate of pathologic upgrading at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2012;79(3):615-9.
149. Voskuilen CS, Schweitzer D, Jensen JB, Nielsen AM, Joniau S, Muilwijk T, et al. Diagnostic Value of (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(1):73-9.
150. Pallauf M, D'Andrea D, König F, Laukhtina E, Yanagisawa T, Rouprêt M, et al. Diagnostic Accuracy of Clinical Lymph Node Staging for Upper Tract Urothelial Cancer Patients: A Multicenter, Retrospective, Observational Study. *J Urol*. 2023;209(3):515-24.
151. Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S, Kumazawa J. An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. *J Urol*. 1993;149(2):318-21.
152. Davis JW, Sheth SI, Doviak MJ, Schellhammer PF. Superficial bladder carcinoma treated with bacillus Calmette-Guerin: progression-free and disease specific survival with minimum 10-year followup. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 1):494-500; discussion 1.
153. Herr HW, Donat SM. Prostatic tumor relapse in patients with superficial bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol*. 1999;161(6):1854-7.
154. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Dumont R, Casanova J, et al. Recurrence of superficial bladder tumors in prostatic urethra. *Eur Urol*. 1991;19(2):89-92.
155. Liedberg F, Anderson H, Bläckberg M, Chebil G, Davidsson T, Gudjonsson S, et al. Prospective study of transitional cell carcinoma in the prostatic urethra and prostate in the cystoprostatectomy specimen. Incidence, characteristics and preoperative detection. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(4):290-6.
156. Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA, Jr., Shappell SB. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol*. 2004;171(2 Pt 1):646-51.
157. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK ; John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
158. Cornejo KM, Rice-Stitt T, Wu CL. Updates in Staging and Reporting of Genitourinary Malignancies. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(3):305-19.
159. Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology*. 2019;74(1):112-34.
160. Keller AK, Jensen JB. Voided urine versus bladder washing cytology for detection of urothelial carcinoma: which is better? *Scand J Urol*. 2017;51(4):290-2.
161. Fransen van de Putte EE, Otto W, Hartmann A, Bertz S, Mayr R, Bründl J, et al. Metric substage according to micro and extensive

- lamina propria invasion improves prognostics in T1 bladder cancer. *Urol Oncol*. 2018;36(8):361.e7-.e13.
162. Lopez-Beltran A, Raspollini MR, Hansel D, Comp  rat E, Williamson SR, Liedberg F, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Current Issues in Bladder Cancer: Working Group 3: Subcategorization of T1 Bladder Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2024;48(1):e24-e31.
 163. Sj  dahl G, Lauss M, L  vgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(12):3377-86.
 164. Kamoun A, de Reyni  s A, Allory Y, Sj  dahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2020;77(4):420-33.
 165. van Rhijn BW, van Leenders GJ, Ooms BC, Kirkels WJ, Zlotta AR, Boev   ER, et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol*. 2010;57(6):1052-7.
 166. Liedberg F, Lauss M, Patschan O, Aine M, Chebil G, Cwikiel M, et al. The importance of being grade 3: WHO 1999 versus WHO 2004 pathologic grading. *Eur Urol*. 2012;62(4):620-3.
 167. Lindskrog SV, Prip F, Lamy P, Taber A, Groeneveld CS, Birkenkamp-Demtr  der K, et al. An integrated multi-omics analysis identifies prognostic molecular subtypes of non-muscle-invasive bladder cancer. *Nat Commun*. 2021;12(1):2301.
 168. Marzouka NA, Eriksson P, Bernardo C, Hurst CD, Knowles MA, Sj  dahl G, et al. The Lund Molecular Taxonomy Applied to Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *J Mol Diagn*. 2022;24(9):992-1008.
 169. Patschan O, Sj  dahl G, Chebil G, L  vgren K, Lauss M, Gudjonsson S, et al. A Molecular Pathologic Framework for Risk Stratification of Stage T1 Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*. 2015;68(5):824-32; discussion 35-6.
 170. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol*. 2017;72(4):544-54.
 171. Sj  dahl G, Abrahamsson J, Holmsten K, Bernardo C, Chebil G, Eriksson P, et al. Different Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Urothelial Carcinoma Molecular Subtypes. *Eur Urol*. 2022;81(5):523-32.
 172. Taber A, Christensen E, Lamy P, Nordentoft I, Prip F, Lindskrog SV, et al. Molecular correlates of cisplatin-based chemotherapy response in muscle invasive bladder cancer by integrated multi-omics analysis. *Nat Commun*. 2020;11(1):4858.
 173. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, Castiglioni A, Yuen K, Wang Y, et al. TGF   attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*. 2018;554(7693):544-8.

174. Hamidi H, Senbabaoglu Y, Beig N, Roels J, Manuel C, Guan X, et al. Molecular heterogeneity in urothelial carcinoma and determinants of clinical benefit to PD-L1 blockade. *Cancer Cell*. 2024;42(12):2098-112.e4.
175. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1961-71.
176. Siefker-Radtke AO, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Özgüroğlu M, et al. Erdafitinib versus pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select FGFR alterations: cohort 2 of the randomized phase III THOR trial. *Ann Oncol*. 2024;35(1):107-17.
177. Catto JWF, Tran B, Rouprêt M, Gschwend JE, Loriot Y, Nishiyama H, et al. Erdafitinib in BCG-treated high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Ann Oncol*. 2024;35(1):98-106.
178. Gil M, Guerra J, Andrade V, Medeiros M, Guimarães T, Bernardino R, et al. The impact of multidisciplinary team conferences in urologic cancer in a tertiary hospital. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(1):41-7.
179. Gordetsky J, Collingwood R, Lai WS, Del Carmen Rodriguez Pena M, Rais-Bahrami S. Second Opinion Expert Pathology Review in Bladder Cancer: Implications for Patient Care. *Int J Surg Pathol*. 2018;26(1):12-7.
180. Luchey AM, Manimala NJ, Dickinson S, Dhillon J, Agarwal G, Lockhart JL, et al. Change in Management Based on Pathologic Second Opinion Among Bladder Cancer Patients Presenting to a Comprehensive Cancer Center: Implications for Clinical Practice. *Urology*. 2016;93:130-4.
181. Traboulsi SL, Brimo F, Yang Y, Maedler C, Prévost N, Tanguay S, et al. Pathology review impacts clinical management of patients with T1-T2 bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(6):188-93.
182. Wayment RO, Bourne A, Kay P, Tarter TH. Second opinion pathology in tertiary care of patients with urologic malignancies. *Urol Oncol*. 2011;29(2):194-8.
183. Walraven JEW, Ripping TM, Oddens JR, van Rhijn BWG, Goossens-Laan CA, Hulshof M, et al. The influence of multidisciplinary team meetings on treatment decisions in advanced bladder cancer. *BJU Int*. 2023;131(2):244-52.
184. Kurpad R, Kim W, Rathmell WK, Godley P, Whang Y, Fielding J, et al. A multidisciplinary approach to the management of urologic malignancies: does it influence diagnostic and treatment decisions? *Urol Oncol*. 2011;29(4):378-82.
185. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Kakiashvili DM, Fleshner NE, van der Aa MN, Alkhateeb S, et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int*. 2010;106(2):206-11.
186. Tay LJ, Chatterton K, Colemeadow J, Nair R, Bultitude M, Thomas K. Improving management of upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*. 2020;126(1):5-6.

187. Lee JK, Kim KB, Park YH, Oh JJ, Lee S, Jeong CW, et al. Correlation Between the Timing of Diagnostic Ureteroscopy and Intravesical Recurrence in Upper Tract Urothelial Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(1):e37-41.
188. Luo HL, Kang CH, Chen YT, Chuang YC, Lee WC, Cheng YT, et al. Diagnostic ureteroscopy independently correlates with intravesical recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):3121-6.
189. Sankin A, Tin AL, Mano R, Chevinsky M, Jakubowski C, Sfakianos JP, et al. Impact of Ureteroscopy Before Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma on Oncologic Outcomes. *Urology*. 2016;94:148-53.
190. Yoo S, You D, Song C, Hong B, Hong JH, Kim CS, et al. Risk of Intravesical Recurrence After Ureteroscopic Biopsy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Does the Location Matter? *J Endourol*. 2017;31(3):259-65.
191. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2021;79(4):480-8.
192. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1993;149(4):749-52.
193. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016;69(2):231-44.
194. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, Vis AN, Witte B, Newling D, et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol*. 2018;73(2):226-32.
195. Onishi T, Sugino Y, Shibahara T, Masui S, Yabana T, Sasaki T. Randomized controlled study of the efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2017;119(2):276-82.
196. Böhle A, Jocham D, 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(1):90-5.

197. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006;67(6):1216-23.
198. Sari Motlagh R, Mori K, Laukhtina E, Aydh A, Katayama S, Grossmann NC, et al. Impact of enhanced optical techniques at time of transurethral resection of bladder tumour, with or without single immediate intravesical chemotherapy, on recurrence rate of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 2021;128(3):280-9.
199. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in T_a and T₁ bladder cancer. *BJU Int*. 2001;88(3):209-16.
200. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 2004;93(4):485-90.
201. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent T_aT₁ tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol*. 2009;56(2):260-5.
202. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for T_a 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(4):429-34.
203. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2018;73(6):925-33.
204. Patschan O, Holmäng S, Hosseini A, Jancke G, Liedberg F, Ljungberg B, et al. Second-look resection for primary stage T₁ bladder cancer: a population-based study. *Scand J Urol*. 2017;51(4):301-7.
205. Eroglu A, Ekin RG, Koc G, Divrik RT. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT₁ non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(4):698-704.
206. Gordon PC, Thomas F, Noon AP, Rosario DJ, Catto JWF. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use. *Eur Urol Focus*. 2019;5(4):650-7.
207. Holmäng S. High-grade non-muscle-invasive bladder cancer: is re-resection necessary in all patients before intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment? *Scand J Urol*. 2013;47(5):363-9.
208. Contieri R, Tan WS, Grajales V, Hensley PJ, Martini A, Bree K, et al. Influence of lamina propria invasion extension on T₁ high-grade non-

- muscle-invasive bladder cancer in patients undergoing BCG or radical cystectomy. *BJU Int.* 2024;133(6):733-41.
209. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):643-50.
 210. 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(4):682-6; discussion 6-7.
 211. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000;163(4):1124-9.
 212. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56(2):247-56.
 213. Sylvester RJ, van der MA, 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(5):1964-70.
 214. Swietek N, Waldert M, Rom M, Schatzl G, Wiener HG, Susani M, et al. The value of transurethral bladder biopsy after intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a retrospective, single center study and cumulative analysis of the literature. *J Urol.* 2012;188(3):748-53.
 215. Ferro M, Vartolomei MD, Cantiello F, Lucarelli G, Di Stasi SM, Hurle R, et al. High-Grade T1 on Re-Transurethral Resection after Initial High-Grade T1 Confers Worse Oncological Outcomes: Results of a Multi-Institutional Study. *Urol Int.* 2018;101(1):7-15.
 216. Voskuilen CS, Seiler R, Rink M, Poyet C, Noon AP, Roghmann F, et al. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes. *Eur Urol Focus.* 2020;6(6):1226-32.
 217. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2012;62(1):118-25.
 218. Giannarini G, Birkhäuser FD, Recker F, Thalmann GN, Studer UE. Bacillus Calmette-Guérin failure in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder may be due to the urologist's failure to detect urothelial carcinoma of the upper urinary tract and urethra. *Eur Urol.* 2014;65(4):825-31.
 219. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-

- Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016;34(16):1935-44.
220. Gallagher BL, Joudi FN, Maymí JL, O'Donnell MA. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology*. 2008;71(2):297-301.
 221. Herr HW, Milan TN, Dalbagni G. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol*. 2015;33(3):108.e1-4.
 222. Roumigué M, Kamat AM, Bivalacqua TJ, Lerner SP, Kassouf W, Böhle A, et al. International Bladder Cancer Group Consensus Statement on Clinical Trial Design for Patients with Bacillus Calmette-Guérin-exposed High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2022;82(1):34-46.
 223. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*. 2003;169(5):1706-8.
 224. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2009;27(2):155-9.
 225. Jakse G, Hall R, Bono A, Hörtl W, Carpentier P, Spaander JP, et al. 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(2):144-50.
 226. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):90-107.
 227. Tan WS, Panchal A, Buckley L, Devall AJ, Loubière LS, Pope AM, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*. 2019;75(1):63-71.
 228. Li R, Sundi D, Zhang J, Kim Y, Sylvester RJ, Spiess PE, et al. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*. 2020;78(3):387-99.
 229. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, Mott SL, Vitale A, Crump T, et al. Multi-Institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2020;203(5):902-9.
 230. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumigué M, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-30.

231. Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, Shore ND, Gomella LG, Kamat AM, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):107-17.
232. Lidagoster S, Ben-David R, De Leon B, Sfakianos JP. BCG and Alternative Therapies to BCG Therapy for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Curr Oncol.* 2024;31(2):1063-78.
233. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.* 1992;19(3):499-508.
234. 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(1):86-91; discussion -2.
235. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 1995;153(3 Pt 1):564-72.
236. van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT, Debruyne FM, Witjes JA, Oosterhof GO. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology.* 1995;45(4):581-6.
237. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol.* 2003;169(1):105-9.
238. Chromecki TF, Mauermann J, Cha EK, Svatek RS, Fajkovic H, Karakiewicz PI, et al. Multicenter validation of the prognostic value of patient age in patients treated with radical cystectomy. *World J Urol.* 2012;30(6):753-9.
239. Kim S, Kokorovic A, Sharma V, Boorjian S, Rendon RA, Bell D, et al. Factors predicting early mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma in a contemporary cohort of patients. *Can Urol Assoc J.* 2020;14(12):E636-e42.
240. Liedberg F. Early Complications and Morbidity of Radical Cystectomy. *European Urology Supplements.* 2010;9(1):25-30.
241. Schiffmann J, Gandaglia G, Larcher A, Sun M, Tian Z, Shariat SF, et al. Contemporary 90-day mortality rates after radical cystectomy in the elderly. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(12):1738-45.
242. Russell B, Liedberg F, Khan MS, Nair R, Thuraiaraja R, Malde S, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(2):239-49.
243. Häggström C, Garmo H, de Luna X, Van Hemelrijck M, Söderkvist K, Aljabery F, et al. Survival after radiotherapy versus radical cystectomy for primary muscle-invasive bladder cancer: A Swedish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med.* 2019;8(5):2196-204.
244. Ploussard G, Daneshmand S, Efsthathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal

- therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014;66(1):120-37.
245. Moch H HP, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: World Health Organization; 2016.
 246. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-19.
 247. Mahlow J, Gupta S. Pathology focused review of morphologic subtypes and molecular variants of urothelial carcinoma with an emphasis on clinical/treatment relevance. *Urol Oncol.* 2024;42(7):193-202.
 248. Mori K, Abufaraj M, Mostafaei H, Quhal F, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Variant Histology in Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated with Radical Cystectomy. *J Urol.* 2020;204(6):1129-40.
 249. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, Speights VO, Grossman HB, Wood DP, et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). *BJU Int.* 2011;108(5):693-9.
 250. Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB, Pretzsch SM, Porten S, Daneshmand S, et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol.* 2014;191(1):40-7.
 251. Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, Lander R, Löppenberg B, Chun FK, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer.* 2017;123(22):4346-55.
 252. Kollberg P, Chebil G, Eriksson P, Sjö Dahl G, Liedberg F. Molecular subtypes applied to a population-based modern cystectomy series do not predict cancer-specific survival. *Urol Oncol.* 2019;37(10):791-9.
 253. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Hassler M, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int.* 2019;123(1):11-21.
 254. Resnick MJ, Bergey M, Magerfleisch L, Tomaszewski JE, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Longitudinal evaluation of the concordance and prognostic value of lymphovascular invasion in transurethral resection and radical cystectomy specimens. *BJU Int.* 2011;107(1):46-52.
 255. Streeper NM, Simons CM, Konety BR, Muirhead DM, Williams RD, O'Donnell MA, et al. The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. *BJU Int.* 2009;103(4):475-9.
 256. von Rundstedt FC, Mata DA, Groshen S, Stein JP, Skinner DG, Stadler WM, et al. Significance of lymphovascular invasion in organ-

- confined, node-negative urothelial cancer of the bladder: data from the prospective p53-MVAC trial. *BJU Int.* 2015;116(1):44-9.
257. Stokkel LE, van de Kamp MW, Schaake EE, Boellaard TN, Hendricksen K, van Rhijn BWG, et al. Robot-Assisted Partial Cystectomy versus Open Partial Cystectomy for Patients with Urachal Cancer. *Urol Int.* 2022;106(8):840-7.
 258. Krane LS, Kader AK, Levine EA. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with peritoneal carcinomatosis secondary to urachal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2012;105(3):258-60.
 259. Liu Y, Ishibashi H, Hirano M, Takeshita K, Mizumoto A, Ichinose M, et al. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei Arising from Urachus. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(8):2799-805.
 260. Mertens LS, Behrendt MA, Mehta AM, Stokkel L, de Jong J, Boot H, et al. Long-term survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with peritoneal metastases of urachal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(9):1740-4.
 261. Stokkel LE, Mehta AM, Behrendt MA, de Jong J, Bekers EM, Hendricksen K, et al. Diagnostic Laparoscopy and Abdominal Cytology Reliably Detect Peritoneal Metastases in Patients with Urachal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(7):2468-75.
 262. de Vries RR, Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W, Bais EM, Horenblas S. Long-term survival after combined modality treatment in metastatic bladder cancer patients presenting with supra-regional tumor positive lymph nodes only. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(4):352-5.
 263. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol.* 2001;165(3):811-4.
 264. Meijer RP, Mertens LS, van Rhijn BW, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, et al. Induction chemotherapy followed by surgery in node positive bladder cancer. *Urology.* 2014;83(1):134-9.
 265. Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol.* 2003;169(6):2113-7.
 266. Afferi L, Zamboni S, Karnes RJ, Roghmann F, Sargos P, Montorsi F, et al. The impact of treatment modality on survival in patients with clinical node-positive bladder cancer: results from a multicenter collaboration. *World J Urol.* 2021;39(2):443-51.
 267. Aljabery F, Liedberg F, Häggström C, Ströck V, Hosseini A, Gårdmark T, et al. Management and outcome of muscle-invasive bladder cancer with clinical lymph node metastases. A nationwide population-based study in the bladder cancer data base Sweden (BladderBaSe). *Scand J Urol.* 2019;53(5):332-8.
 268. Zargar-Shoshtari K, Zargar H, Lotan Y, Shah JB, van Rhijn BW, Daneshmand S, et al. A Multi-Institutional Analysis of Outcomes of Patients with Clinically Node Positive Urothelial Bladder Cancer

- Treated with Induction Chemotherapy and Radical Cystectomy. *J Urol*. 2016;195(1):53-9.
269. Mertens LS, Meijer RP, Kerst JM, Bergman AM, van Tinteren H, van Rhijn BW, et al. Carboplatin based induction chemotherapy for nonorgan confined bladder cancer--a reasonable alternative for cisplatin unfit patients? *J Urol*. 2012;188(4):1108-13.
 270. von Deimling M, Mertens LS, van Rhijn BWG, Lotan Y, Spiess PE, Daneshmand S, et al. Carboplatin Induction Chemotherapy in Clinically Lymph Node-positive Bladder Cancer. *Eur Urol Open Sci*. 2023;51:39-46.
 271. Einerhand SMH, Black AJ, Zargar H, Fairey AS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter evaluation of neoadjuvant and induction gemcitabine-carboplatin versus gemcitabine-cisplatin followed by radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*. 2022;40(11):2707-15.
 272. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol*. 1999;161(5):1494-7.
 273. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol*. 2001;165(4):1111-6.
 274. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol*. 1997;158(2):393-9.
 275. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666-75.
 276. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, Wahlqvist R, Ullén A, Nilsson S, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2012;61(6):1229-38.
 277. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(9):859-66.
 278. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9373):1927-34.
 279. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. 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):202-5; discussion 5-6.
 280. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004;171(2 Pt 1):561-9.
 281. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin,

- methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2171-7.
282. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, 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(10):2638-46.
 283. Zargar H, Shah JB, van de Putte EEF, Potvin KR, Zargar-Shoshtari K, van Rhijn BW, et al. Dose dense MVAC prior to radical cystectomy: a real-world experience. *World J Urol*. 2017;35(11):1729-36.
 284. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*. 2021;79(2):214-21.
 285. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, 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):3068-77.
 286. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):255-64.
 287. Culine S, Harter V, Krucker C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, et al. Refining the Characterization and Outcome of Pathological Complete Responders after Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Lessons from the Randomized Phase III VESPER (GETUG-AFU V05) Trial. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6).
 288. Lynch SP, Shen Y, Kamat A, Grossman HB, Shah JB, Millikan RE, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol*. 2013;64(2):307-13.
 289. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(19):1773-86.
 290. Jancke G, Baseckas G, Brändstedt J, Kollberg P, Sörenby A, Liedberg F. End-to-end ureteroureteroanastomosis with unilateral nephrostomy: revival of a forgotten technique suitable for a modern context? *Scand J Urol*. 2019;53(6):435-8.

291. Liedberg F, Holmberg E, Holmäng S, Ljungberg B, Malmström PU, Månsson W, et al. Long-term follow-up after radical cystectomy with emphasis on complications and reoperations: a Swedish population-based survey. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(1):14-8.
292. Liedberg F, Gudjonsson S, Xu A, Bendahl PO, Davidsson T, Månsson W. Long-term third-party assessment of results after continent cutaneous diversion with Lundiana pouch. *BJU Int*. 2017;120(4):530-6.
293. Liedberg F, Ahlgren G, Baseckas G, Gudjonsson S, Håkansson U, Lindquist S, et al. Long-term functional outcomes after radical cystectomy with ileal bladder substitute: does the definition of continence matter? *Scand J Urol*. 2017;51(1):44-9.
294. Ahmadi H, Skinner EC, Simma-Chiang V, Miranda G, Cai J, Penson DF, et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. *J Urol*. 2013;189(5):1782-8.
295. Anderson CB, Feurer ID, Large MC, Steinberg GD, Barocas DA, Cookson MS, et al. Psychometric characteristics of a condition-specific, health-related quality-of-life survey: the FACT-Vanderbilt Cystectomy Index. *Urology*. 2012;80(1):77-83.
296. Novara G, Ficarra V, Minja A, De Marco V, Artibani W. Functional results following vescica ileale Padovana (VIP) neobladder: midterm follow-up analysis with validated questionnaires. *Eur Urol*. 2010;57(6):1045-51.
297. Mastroianni R, Tuderti G, Ferriero M, Anceschi U, Bove AM, Brassetti A, et al. Open vs robotic intracorporeal Padua ileal bladder: functional outcomes of a single-centre RCT. *World J Urol*. 2023;41(3):739-46.
298. Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA. Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder. *J Urol*. 1992;148(4):1140-4.
299. Menon M, Hemal AK, Tewari A, Shrivastava A, Shoma AM, El-Tabey NA, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int*. 2003;92(3):232-6.
300. Sathianathan NJ, Kalapara A, Frydenberg M, Lawrentschuk N, Weight CJ, Parekh D, et al. Robotic Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2019;201(4):715-20.
301. Khetrapal P, Wong JKL, Tan WP, Rupasinghe T, Tan WS, Williams SB, et al. Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Perioperative, Oncological, and Quality of Life Outcomes Using Randomized Controlled Trials. *Eur Urol*. 2023;84(4):393-405.
302. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*. 2009;55(1):164-74.
303. Khan MS, Elhage O, Challacombe B, Rimington P, Murphy D, Dasgupta P. Analysis of early complications of robotic-assisted radical

- cystectomy using a standardized reporting system. *Urology*. 2011;77(2):357-62.
304. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, Otto BJ, Portnoff A, Ehrlich JR, et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy. *Eur Urol*. 2010;57(2):274-81.
 305. Novara G, Catto JW, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*. 2015;67(3):376-401.
 306. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol*. 2015;67(6):1042-50.
 307. Catto JWF, Khetrapal P, Ricciardi F, Ambler G, Williams NR, Al-Hammouri T, 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):2092-103.
 308. Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*. 2016;69(4):613-21.
 309. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol*. 2010;57(2):196-201.
 310. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2525-36.
 311. Bergengren O, Belozarov A, Bill-Axelsson A, Garmo H, Hagberg O, Aljabery F, et al. Short term outcomes after robot assisted and open cystectomy - A nation-wide population-based study. *Eur J Surg Oncol*. 2023;49(4):868-74.
 312. Amin KA, Vertosick EA, Stearns G, Fathollahi A, Sjoberg DD, Donat MS, et al. Predictors of Benign Ureteroenteric Anastomotic Strictures After Radical Cystectomy and Urinary Diversion. *Urology*. 2020;144:225-9.
 313. Goh AC, Belarmino A, Patel NA, Sun T, Sedrakyan A, Bochner BH, et al. A Population-based Study of Ureteroenteric Strictures After Open and Robot-assisted Radical Cystectomy. *Urology*. 2020;135:57-65.
 314. Hosseini A, Dey L, Laurin O, Adding C, Hoijer J, Ebbing J, et al. Ureteric stricture rates and management after robot-assisted radical cystectomy: a single-centre observational study. *Scand J Urol*. 2018;52(4):244-8.
 315. Hussein AA, Hashmi Z, Dibaj S, Altartir T, Fiorica T, Wing J, et al. Reoperations following Robot-Assisted Radical Cystectomy: A Decade of Experience. *J Urol*. 2016;195(5):1368-76.

316. Magnusson J, Hagberg O, Aljabery F, Hosseini A, Jahnson S, Jerlström T, et al. Cumulative incidence of ureteroenteric strictures after radical cystectomy in a population-based Swedish cohort. *Scand J Urol.* 2021;55(5):361-5.
317. Faraj KS, Rose KM, Navaratnam AK, Abdul-Muhsin HM, Eversman S, Singh V, et al. Effect of intracorporeal urinary diversion on the incidence of benign ureteroenteric stricture after cystectomy. *Int J Urol.* 2021;28(5):593-7.
318. Bochner BH, Dalbagni G, Marzouk KH, Sjoberg DD, Lee J, Donat SM, et al. Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. *Eur Urol.* 2018;74(4):465-71.
319. Jancke G, Aljabery F, Gudjonsson S, Hosseini A, Sörenby A, Wiklund P, et al. Port-site Metastases After Robot-assisted Radical Cystectomy: Is There a Publication Bias? *Eur Urol.* 2018;73(4):641-2.
320. Mantica G, Smelzo S, Ambrosini F, Tappero S, Parodi S, Pacchetti A, et al. Port-site metastasis and atypical recurrences after robotic-assisted radical cystectomy (RARC): an updated comprehensive and systematic review of current evidences. *J Robot Surg.* 2020;14(6):805-12.
321. Wei L, Hussein AA, Ma Y, Azabdaftari G, Ahmed Y, Wong LP, et al. Accurate Quantification of Residual Cancer Cells in Pelvic Washing Reveals Association with Cancer Recurrence Following Robot-Assisted Radical Cystectomy. *J Urol.* 2019;201(6):1105-14.
322. Becerra MF, Venkatramani V, Reis IM, Soodana-Prakash N, Punnen S, Gonzalgo ML, et al. Health Related Quality of Life of Patients with Bladder Cancer in the RAZOR Trial: A Multi-Institutional Randomized Trial Comparing Robot versus Open Radical Cystectomy. *J Urol.* 2020;204(3):450-9.
323. Dixon S, Hill H, Flight L, Khetrpal P, Ambler G, Williams NR, et al. Cost-Effectiveness of Robot-Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy for Patients With Bladder Cancer. *JAMA Netw Open.* 2023;6(6):e2317255.
324. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1):Cd002079.
325. Caffo O, Thompson C, De Santis M, Kragelj B, Hamstra DA, Azria D, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol.* 2016;121(2):193-8.
326. Hall E, Hussain SA, Porta N, Lewis R, Crundwell M, Jenkins P, et al. Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial. *Eur Urol.* 2022;82(3):273-9.
327. Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, Paul AB, Whelan P, Kiltie AE. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):456-63.

328. Choudhury A, Porta N, Hall E, Song YP, Owen R, MacKay R, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):246-55.
329. Fowler JF. Fractionated radiation therapy after Strandqvist. *Acta Radiol Oncol.* 1984;23(4):209-16.
330. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol.* 1994;33(4):397-402.
331. Tuomikoski L, Collan J, Keyriläinen J, Visapää H, Saarilahti K, Tenhunen M. Adaptive radiotherapy in muscle invasive urinary bladder cancer--an effective method to reduce the irradiated bowel volume. *Radiother Oncol.* 2011;99(1):61-6.
332. Kong V, Hansen VN, Hafeez S. Image-guided Adaptive Radiotherapy for Bladder Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021;33(6):350-68.
333. Choudhury A, Swindell R, Logue JP, Elliott PA, Livsey JE, Wise M, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):733-8.
334. Zapatero A, Martin De Vidales C, Arellano R, Ibañez Y, Bocardo G, Perez M, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. *Urology.* 2012;80(5):1056-62.
335. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Sella A, Ogden S, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol.* 1988;6(10):1590-6.
336. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberg D, Johnson DH, Smith JL, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1994;12(11):2264-70.
337. Wei CH, Hsieh RK, Chiou TJ, Chen KK, Chang LS, Chen PM. Adjuvant methotrexate, vinblastine and cisplatin chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma: Taiwan experience. *J Urol.* 1996;155(1):118-21.
338. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thüroff JW, 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(2 Pt 1):302-6; discussion 6-7.
339. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2012;23(3):695-700.
340. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate

- chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 1996;155(2):495-9; discussion 9-500.
341. Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, Wellek S, Stöckle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int*. 2006;97(1):42-7.
 342. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol*. 1991;145(3):459-64; discussion 64-7.
 343. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 1994;152(1):81-4.
 344. Advanced Bladder Cancer. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*. 2005;48(2):189-99; discussion 99-201.
 345. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. (1873-7560 (Electronic)).
 346. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102-14.
 347. Meller AE, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, Srougi M. Complications in radical cystectomy performed at a teaching hospital. *Int Braz J Urol*. 2002;28(6):522-5.
 348. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
 349. Böös M, Jerlström T, Beckman E, Bläckberg M, Brändstedt J, Kollberg P, et al. Who should record surgical complications? Results from a third-party assessment of complications after radical cystectomy. *Scand J Urol*. 2019;53(5):339-43.
 350. Liedberg F, Hagberg O, Aljabery F, Andrén O, Falini V, Gårdmark T, et al. Cystectomy for bladder cancer in Sweden - short-term outcomes after centralization. *Scand J Urol*. 2024;59:84-9.
 351. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Lam T, et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2019;5(2):205-23.
 352. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol*. 2009;56(3):520-6.

353. Grossmann NC, Soria F, Juvet T, Potretzke AM, Djaladat H, Ghoreifi A, et al. Comparing Oncological and Perioperative Outcomes of Open versus Laparoscopic versus Robotic Radical Nephroureterectomy for the Treatment of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Multicenter, Multinational, Propensity Score-Matched Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5).
354. Liedberg F, Hagberg O, Aljabery F, Gårdmark T, Jahnson S, Jerlström T, et al. Diagnostic pathways and treatment strategies in upper tract urothelial carcinoma in Sweden between 2015 and 2021: a population-based survey. *Scand J Urol*. 2024;59:19-25.
355. Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2014;65(1):210-7.
356. Sui W, Wallis CJD, Luckenbaugh AN, Barocas DA, Chang SS, Penson DF, et al. The Impact of Hospital Volume on Short-term and Long-term Outcomes for Patients Undergoing Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology*. 2021;147:135-42.
357. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2010;75(1):118-24.
358. Mason RJ, Kassouf W, Bell DG, Lacombe L, Kapoor A, Jacobsen N, et al. The contemporary role of lymph node dissection during nephroureterectomy in the management of upper urinary tract urothelial carcinoma: the Canadian experience. *Urology*. 2012;79(4):840-5.
359. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, Lotan Y, Margulis V, Shariat SF, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol*. 2011;60(4):776-83.
360. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E, et al. Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *J Urol*. 2009;181(6):2482-9.
361. Sathianathan NJ, Risk MC, Konety BR. Lymphadenectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer and Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2018;45(2):215-28.
362. Yoo S, You D, Jeong IG, Hong B, Hong JH, Ahn H, et al. Does lymph node dissection during nephroureterectomy affect oncological outcomes in upper tract urothelial carcinoma patients without suspicious lymph node metastasis on preoperative imaging studies? *World J Urol*. 2017;35(4):665-73.
363. Birtle AJ, Jones R, Chester J, Lewis R, Biscombe K, Johnson M, et al. Improved Disease-Free Survival With Adjuvant Chemotherapy After Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Cancer: Final Results of the POUT Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(13):1466-71.

364. Kondo T, Hara I, Takagi T, Kodama Y, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the renal pelvis: a prospective study. *Int J Urol*. 2014;21(5):453-9.
365. Matin SF, Sfakianos JP, Espiritu PN, Coleman JA, Spiess PE. Patterns of Lymphatic Metastases in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Proposed Dissection Templates. *J Urol*. 2015;194(6):1567-74.
366. Bobjer J, Gerdtsen A, Abrahamsson J, Baseckas G, Bergkvist M, Bläckberg M, et al. Location of Retroperitoneal Lymph Node Metastases in Upper Tract Urothelial Carcinoma: Results from a Prospective Lymph Node Mapping Study. *Eur Urol Open Sci*. 2023;57:37-44.
367. O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol*. 2011;60(4):703-10.
368. Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Aizawa M, Tochigi T, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1422-7.
369. Harraz AM, El-Shabrawy M, El-Nahas AR, El-Kappany H, Osman Y. Single Versus Maintenance Intravesical Chemotherapy for the Prevention of Bladder Recurrence after Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(6):e1108-e15.
370. Coleman JA, Yip W, Wong NC, Sjoberg DD, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1618-25.
371. Porten S, Siefker-Radtke AO, Xiao L, Margulis V, Kamat AM, Wood CG, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer*. 2014;120(12):1794-9.
372. Lane BR, Smith AK, Larson BT, Gong MC, Campbell SC, Raghavan D, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(12):2967-73.
373. Quhal F, Mori K, Sari Motlagh R, Laukhtina E, Pradere B, Rouprêt M, et al. Efficacy of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for localized and locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(6):1037-54.
374. Chakiryan N, Martinez A, Gao L, Liu JJ, Amling C, Garzotto M, et al. Optimizing the Sequence of Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma with Clinically Positive Regional Lymph Nodes. *J Urol*. 2019;202(1):76-82.
375. Kitamura H, Igarashi M, Tanaka T, Shindo T, Masumori N, Tamakawa M, et al. A role for preoperative systemic chemotherapy in node-

- positive upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(12):1192-6.
376. Malm C, Grahm A, Jaremko G, Tribukait B, Brehmer M. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. *Scand J Urol*. 2017;51(2):137-45.
 377. Gallioli A, Basile G, Territo A, Verri P, Gaya JM, Sanguedolce F, et al. The importance of second-look ureteroscopy implementation in the conservative management of upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2023;41(10):2743-9.
 378. Villa L, Cloutier J, Letendre J, Ploumidis A, Salonia A, Cornu JN, et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol*. 2016;34(9):1201-6.
 379. Bin X, Roy OP, Ghiraldi E, Manglik N, Liang T, Vira M, et al. Impact of tumour location and surgical approach on recurrence-free and cancer-specific survival analysis in patients with ureteric tumours. *BJU Int*. 2012;110(11 Pt B):E514-9.
 380. Cutress ML, Stewart GD, Tudor EC, Egong EA, Wells-Cole S, Phipps S, et al. Endoscopic versus laparoscopic management of noninvasive upper tract urothelial carcinoma: 20-year single center experience. *J Urol*. 2013;189(6):2054-60.
 381. Fajkovic H, Klatte T, Nagele U, Dunzinger M, Zigeuner R, Hübner W, et al. Results and outcomes after endoscopic treatment of upper urinary tract carcinoma: the Austrian experience. *World J Urol*. 2013;31(1):37-44.
 382. Figaroa OJA, Hendriks N, Kamphuis GM, Beerlage HP, van Moorselaar RJA, Bins AD, et al. Longer is Better for Endoscopic Follow-up of Upper Tract Urothelial Carcinoma After Ureteroscopic Treatment: An Evaluation Spanning 10 Years of Data. *Eur Urol Oncol*. 2023.
 383. Grasso M, Fishman AI, Cohen J, Alexander B. Ureteroscopic and extirpative treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a 15-year comprehensive review of 160 consecutive patients. *BJU Int*. 2012;110(11):1618-26.
 384. Hoffman A, Yossepowitch O, Erlich Y, Holland R, Lifshitz D. Oncologic results of nephron sparing endoscopic approach for upper tract low grade transitional cell carcinoma in comparison to nephroureterectomy - a case control study. *BMC Urol*. 2014;14:97.
 385. Kawada T, Laukhtina E, Quhal F, Yanagisawa T, Rajwa P, Pallauf M, et al. Oncologic and Safety Outcomes for Endoscopic Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2023;9(2):236-40.
 386. Laukhtina E, Kawada T, Quhal F, Yanagisawa T, Rajwa P, von Deimling M, et al. Oncologic and Safety Outcomes for Retrograde and Antegrade Endoscopic Surgeries for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2023;9(2):258-63.

387. Abrate A, Sessa F, Sessa M, Campi R, Sebastianelli A, Varca V, et al. Segmental Ureterectomy Versus Radical Nephroureterectomy in Older Patients Treated for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(4):381-7.
388. Giannarini G, Schumacher MC, Thalmann GN, Bitton A, Fleischmann A, Studer UE. Elective management of transitional cell carcinoma of the distal ureter: can kidney-sparing surgery be advised? *BJU Int*. 2007;100(2):264-8.
389. Masson-Lecomte A, Vaillant V, Roumiguié M, Lévy S, Pradère B, Peyromaure M, et al. Oncological Outcomes of Distal Ureterectomy for High-Risk Urothelial Carcinoma: A Multicenter Study by The French Bladder Cancer Committee. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21).
390. Silberstein JL, Power NE, Savage C, Tarin TV, Favaretto RL, Su D, et al. Renal function and oncologic outcomes of parenchymal sparing ureteral resection versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2012;187(2):429-34.
391. Audenet F, Traxer O, Bensalah K, Rouprêt M. Upper urinary tract instillations in the treatment of urothelial carcinomas: a review of technical constraints and outcomes. *World J Urol*. 2013;31(1):45-52.
392. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, Broenimann S, Karakiewicz PI, Rouprêt M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol*. 2019;37(7):430-6.
393. Liedberg F, Gudjonsson S, Håkansson U, Johansson ME. Clear Cell Adenocarcinoma of the Female Urethra: Four Case Presentations of a Clinical and Pathological Entity Requiring Radical Surgery. *Urol Int*. 2017;99(4):487-90.
394. Gakis G, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, van der Heijden AG, et al. European Association of Urology Guidelines on Primary Urethral Carcinoma-2020 Update. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(4):424-32.
395. Del Gaizo A, Silva AC, Lam-Himlin DM, Allen BC, Leyendecker J, Kawashima A. Magnetic resonance imaging of solid urethral and peri-urethral lesions. *Insights Imaging*. 2013;4(4):461-9.
396. Itani M, Kielar A, Menias CO, Dighe MK, Surabhi V, Prasad SR, et al. MRI of female urethra and periurethral pathologies. *Int Urogynecol J*. 2016;27(2):195-204.
397. Neuville P, Murez T, Savoie PH, Rocher L, Fléchon A, Ferretti L, et al. Primary urethral carcinoma: Recommendations of the oncology committee of the French Urology Association. *Fr J Urol*. 2024;34(5):102606.
398. Wernitz RP, Riedinger CB, Fantus RJ, Smith ZL, Packiam VT, Adamsky MA, et al. The role of inguinal lymph node dissection in men with urethral squamous cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2018;36(12):526.e1-e6.
399. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology*. 1999;53(6):1126-32.

400. Konnak JW. Conservative management of low grade neoplasms of the male urethra: a preliminary report. *J Urol*. 1980;123(2):175-7.
401. Zeidman EJ, Desmond P, Thompson IM. Surgical treatment of carcinoma of the male urethra. *Urol Clin North Am*. 1992;19(2):359-72.
402. Regionalt Cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram peniscancer 2020 [Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/peniscancer/vardprogram/nationellt-vardprogram-peniscancer.pdf>.
403. Celtik K, Lim K, Dursun F, Xu J, Klaassen Z, Zhang J, et al. Association Between Perioperative Chemotherapy and Survival in Men Undergoing Radical Resection for Primary Urethral Urothelial Carcinoma: An Analysis of the National Cancer Database. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(3):244-51.
404. Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM, Munsell MF, Sircar K, Pagliaro LC. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol*. 2013;31(7):1171-7.
405. Gakis G, Morgan TM, Daneshmand S, Keegan KA, Todenhöfer T, Mischinger J, et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1754-9.
406. Cohen MS, Triaca V, Billmeyer B, Hanley RS, Girshovich L, Shuster T, et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. *J Urol*. 2008;179(2):536-41; discussion 41.
407. Kent M, Zinman L, Girshovich L, Sands J, Vanni A. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. *J Urol*. 2015;193(2):532-7.
408. Whitmore WF, Jr., Mount BM. A technique of urethrectomy in the male. *Surg Gynecol Obstet*. 1970;131(2):303-5.
409. Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, Webb MJ, Bass SE, Slezak JM, et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol*. 2004;22(5):404-9.
410. Blaivas JG, Flisser AJ, Bleustein CB, Panagopoulos G. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol*. 2004;103(5 Pt 1):842-7.
411. DiMarco DS, DiMarco CS, Zincke H, Webb MJ, Keeney GL, Bass S, et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. *J Urol*. 2004;171(2 Pt 1):765-7.
412. Torbrand C, Håkansson U, Ehrnström R, Liedberg F. Diagnosing Distal Urethral Carcinomas in Men Might Be Only the Tip of the Iceberg. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(6):e1131-e5.
413. Liedberg F, Chebil G, Månsson W. Urothelial carcinoma in the prostatic urethra and prostate: current controversies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007;7(3):383-90.

414. Kokorovic A, Westerman ME, Krause K, Hernandez M, Brooks N, Dinney CPN, et al. Revisiting an Old Conundrum: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Therapy for Treatment of Urothelial Carcinoma of the Prostate. *Bladder Cancer*. 2021;7(2):243-52.
415. Palou J, Wood D, Bochner BH, van der Poel H, Al-Ahmadie HA, Yossepowitch O, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urothelial carcinoma of the prostate. *Eur Urol*. 2013;63(1):81-7.
416. Butel R, Ball R. The distribution of BCG prostatitis: A clue for pathogenetic processes? *Prostate*. 2018;78(15):1134-9.
417. Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Cheville JC, Thapa P, Frank I. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol*. 2011;60(6):1266-72.
418. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Liu P, Grossman HB, Dinney CP, et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol*. 2008;180(1):164-7; discussion 7.
419. Lebreton T, Hervé JM, Barré P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol*. 1998;33(2):170-4.
420. Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, Ayala AG. Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology*. 1980;16(2):142-4.
421. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, 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):4602-8.
422. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-30.
423. Powles T, Morrison L. Biomarker challenges for immune checkpoint inhibitors in urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2018;15(10):585-7.
424. Powles T, Smith K, Stenzl A, Bedke J. Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. *Eur Urol*. 2017;72(4):477-81.
425. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3173-81.
426. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, Schutz FA, Salhi Y, Winquist E, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1850-5.
427. Sonpavde G, Pond GR, Fougerey R, Choueiri TK, Qu AQ, Vaughn DJ, et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a

- retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. *Eur Urol.* 2013;63(4):717-23.
428. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-9.
 429. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):211-4.
 430. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023;389(19):1778-89.
 431. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, Palmer JM, Shortliffe LD, Hannigan JF, et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1985;3(11):1463-70.
 432. Hillcoat BL, Raghavan D, Matthews J, Kefford R, Yuen K, Woods R, et al. A randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus methotrexate in advanced cancer of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 1989;7(6):706-9.
 433. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, 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(7):1066-73.
 434. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol.* 1990;8(6):1050-5.
 435. Mead GM, Russell M, Clark P, Harland SJ, Harper PG, Cowan R, et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer.* 1998;78(8):1067-75.
 436. Stoter G, Splinter TA, Child JA, Fosså SD, Denis L, van Oosterom AT, et al. Combination chemotherapy with cisplatin and methotrexate in advanced transitional cell cancer of the bladder. *J Urol.* 1987;137(4):663-7.
 437. Hussain SA, Palmer DH, Lloyd B, Collins SI, Barton D, Ansari J, et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett.* 2012;3(4):855-9.
 438. Bamias A, Moulopoulos LA, Koutras A, Aravantinos G, Fountzilas G, Pectasides D, et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A

- Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2006;106(2):297-303.
439. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37(17):2212-5.
 440. Friedland DM, Dakhil S, Hollen C, Gregurich MA, Asmar L. A phase II evaluation of weekly paclitaxel plus carboplatin in advanced urothelial cancer. *Cancer Invest*. 2004;22(3):374-82.
 441. Hainsworth JD, Meluch AA, Litchy S, Schnell FM, Bearden JD, Yost K, et al. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer*. 2005;103(11):2298-303.
 442. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2527-33.
 443. Linardou H, Aravantinos G, Efsthathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology*. 2004;64(3):479-84.
 444. Nogu  -Aliguer M, Carles J, Arrivi A, Juan O, Alonso L, Font A, et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer*. 2003;97(9):2180-6.
 445. Redman BG, Smith DC, Flaherty L, Du W, Hussain M. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1844-8.
 446. Shannon C, Crombie C, Brooks A, Lau H, Drummond M, Gurney H. Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: effective treatment of patients with poor prognostic features. *Ann Oncol*. 2001;12(7):947-52.
 447. Small EJ, Lew D, Redman BG, Petrylak DP, Hammond N, Gross HM, et al. Southwest Oncology Group Study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional-cell carcinoma: the importance of survival as a clinical trial end point. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2537-44.
 448. Vaughn DJ, Manola J, Dreicer R, See W, Levitt R, Wilding G. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2002;95(5):1022-7.
 449. Xu N, Zhang XC, Xiong JP, Fang WJ, Yu LF, Qian J, et al. A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BMC Cancer*. 2007;7:98.
 450. Zielinski CC, Schnack B, Grbovic M, Brodowicz T, Wiltshcke C, Steger G, et al. Paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic urothelial cancer: results of a phase II trial. *Br J Cancer*. 1998;78(3):370-4.

451. Bamias A, Tzannis K, Bamia C, Harshman LC, Crabb S, Plimack ER, et al. The Impact of Cisplatin- or Non-Cisplatin-Containing Chemotherapy on Long-Term and Conditional Survival of Patients with Advanced Urinary Tract Cancer. *Oncologist*. 2019;24(10):1348-55.
452. Bamias A, Tzannis K, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, Kumar Pal S, et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Ann Oncol*. 2018;29(2):361-9.
453. Powles T, Park SH, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Ullén A, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥ 2 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2023;41(19):3486-92.
454. Vuky J, Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Bellmunt J, et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(23):2658-66.
455. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
456. Sternberg CN. Gemcitabine in bladder cancer. *Semin Oncol*. 2000;27(1 Suppl 2):31-9.
457. Vogelzang NJ. Future directions for gemcitabine in the treatment of genitourinary cancer. *Semin Oncol*. 2002;29(1 Suppl 3):40-5.
458. von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3(1):11-9.
459. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-26.
460. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):748-57.
461. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312-22.
462. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454-61.
463. Bamias A, Hegele A, Medioni J, Castellano D, Doni L, Passalacqua R, et al. Vinflunine in the treatment of relapsed metastatic urothelial

- cancer: A systematic review and meta-analysis of real-world series. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;140:80-7.
464. Albers P, Park SI, Niegisch G, Fechner G, Steiner U, Lehmann J, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol*. 2011;22(2):288-94.
 465. Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;46 Suppl:S105-15.
 466. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(4):338-48.
 467. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-35.
 468. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
 469. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1483-92.
 470. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-91.
 471. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68.
 472. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909-20.
 473. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68.
 474. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv42.
 475. Regionalt Cancercentrum. Stöddokument/bedömning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointinhibitormedicin/ 2022

[Available from:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/>.

476. Grimm MO, Bex A, De Santis M, Ljungberg B, Catto JWF, Rouprêt M, et al. Safe Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Multidisciplinary Management of Urological Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol*. 2019;76(3):368-80.
477. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(10):875-88.
478. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(3):165-76.
479. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100(12):2613-21.
480. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(4):382-9.
481. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125-32.
482. Fletcher A, Choudhury A, Alam N. Metastatic bladder cancer: a review of current management. *ISRN Urol*. 2011;2011:545241.
483. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):965-76.
484. Danielsson G, Malmström PU, Jahnson S, Wijkström H, Nyberg T, Thulin H. Bladder health in patients treated with BCG instillations for T1G2-G3 bladder cancer - a follow-up five years after the start of treatment. *Scand J Urol*. 2018;52(5-6):377-84.
485. Schmidt S, Francés A, Lorente Garin JA, Juanpere N, Lloreta Trull J, Bonfill X, et al. Quality of life in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: one-year results of a multicentre prospective cohort study. *Urol Oncol*. 2015;33(1):19.e7-.e5.
486. Zhang Z, Cao Z, Xu C, Wang H, Zhang C, Pan A, et al. Solifenacin is able to improve the irritative symptoms after transurethral resection of bladder tumors. *Urology*. 2014;84(1):117-21.
487. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5).

488. Wei L, Li Q, Liang H, Jianbo L. The quality of life in patients during intravesical treatment and correlation with local symptoms. *J Chemother.* 2014;26(3):165-8.
489. Müezzinoğlu T, Ceylan Y, Temeltaş G, Lekili M, Büyüksu C. Evaluation of pain caused by urethrocystoscopy in patients with superficial bladder cancer: a perspective of quality of life. *Onkologie.* 2005;28(5):260-4.
490. Dixon KD, Dixon PN. The PLISSIT Model: care and management of patients' psychosexual needs following radical surgery. *Lippincotts Case Manag.* 2006;11(2):101-6.
491. Roychowdhury DF, Hayden A, Liepa AM. Health-related quality-of-life parameters as independent prognostic factors in advanced or metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):673-8.
492. Jensen BT, Petersen AK, Jensen JB, Laustsen S, Borre M. Efficacy of a multiprofessional rehabilitation programme in radical cystectomy pathways: a prospective randomized controlled trial. *Scand J Urol.* 2015;49(2):133-41.
493. Simonis K, Shariat SF, Rink M. Smoking and smoking cessation effects on oncological outcomes in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2014;24(5):492-9.
494. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, Ebbert JO. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2011;124(2):144-54.e8.
495. Merzaai B, Tonnesen H, Rasmussen M, Lauridsen SV. Perioperative Alcohol and Smoking Cessation Intervention: Impact on Other Lifestyles. *Semin Oncol Nurs.* 2021;37(1):151116.
496. Jensen BT, Lauridsen SV, Scheede-Bergdahl C. The Potential of Prehabilitation in Radical Cystectomy Pathways: Where Are We Now? *Semin Oncol Nurs.* 2021;37(1):151107.
497. Nahon I, Paterson C, Sayner A. The Impact of Exercise and Nutrition as Part of a Person-Centered Approach to Prehabilitation in Patients with Bladder Cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2020;36(5):151072.
498. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest.* 2003;123(2):387-98.
499. Johnson DC, Riggs SB, Nielsen ME, Matthews JE, Woods ME, Wallen EM, et al. Nutritional predictors of complications following radical cystectomy. *World J Urol.* 2015;33(8):1129-37.
500. 1177. Levnadsvanor 2018 [Available from: <https://vardpersonal.1177.se/globalassets/nkk/nationell/media/dokument/kunskapsstod/wardprogram/levnadsvanor.pdf>]
501. Modh RA, Mulhall JP, Gilbert SM. Sexual dysfunction after cystectomy and urinary diversion. *Nat Rev Urol.* 2014;11(8):445-53.
502. Check DK, Leo MC, Banegas MP, Bulkley JE, Danforth KN, Gilbert SM, et al. Decision Regret Related to Urinary Diversion Choice among Patients Treated with Cystectomy. *J Urol.* 2020;203(1):159-63.
503. Szymanski KM, St-Cyr D, Alam T, Kassouf W. External stoma and peristomal complications following radical cystectomy and ileal conduit

- diversion: a systematic review. *Ostomy Wound Manage.* 2010;56(1):28-35.
504. Nolting J, Nitzsche R, Kiss B, Hakenberg OW, Schneidewind L. Prospective evaluation of sexual health following radical cystectomy due to bladder cancer. *Sex Med.* 2024;12(1):qfae005.
 505. Liedberg F, Hagberg O, Baseckas G, Brändstedt J, Kollberg P, Lind AK, et al. Anorectal dysfunction after radical cystectomy for bladder cancer. *Scand J Urol.* 2022;56(2):155-61.
 506. Thulin H, Kreicbergs U, Onelöv E, Ahlstrand C, Carringer M, Holmäng S, et al. Defecation disturbances after cystectomy for urinary bladder cancer. *BJU Int.* 2011;108(2):196-203.
 507. Domínguez García A, Muñoz Rodríguez J, Prats López J, Almirall Daly J, Centeno Álvarez C, de Verdonces Roman L, et al. Metabolic acidosis after ileal urinary diversion and radical cystectomy. Do we know as much as we think we do? A systematic review. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2023;47(4):195-210.
 508. Henningsohn L, Wijkström H, Steven K, Pedersen J, Ahlstrand C, Aus G, et al. Relative importance of sources of symptom-induced distress in urinary bladder cancer survivors. *Eur Urol.* 2003;43(6):651-62.
 509. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1306-19.
 510. Kungskapsbanken. Cytostatikaorsakad perifer neuropati 2024 [Available from: [https://kungskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/cytostatikaorsakad-perifer-neuropati/#:~:text=Cytostatikainducerad%20perifer%20neuropati%20\(CIPN\)%20definieras,det%20autonoma%20nervsystemet%20kan%20p%C3%A5verkas.](https://kungskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/cytostatikaorsakad-perifer-neuropati/#:~:text=Cytostatikainducerad%20perifer%20neuropati%20(CIPN)%20definieras,det%20autonoma%20nervsystemet%20kan%20p%C3%A5verkas.)
 511. Choong SK, Walkden M, Kirby R. The management of intractable haematuria. *BJU Int.* 2000;86(9):951-9.
 512. Abt D, Bywater M, Engeler DS, Schmid HP. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. *Int J Urol.* 2013;20(7):651-60.
 513. Bobjer J, Hagberg O, Aljabery F, Gårdmark T, Jahnson S, Jerlström T, et al. Bladder cancer recurrence in papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) compared to G1 WHO 1999: a population-based study. *Scand J Urol.* 2022;56(1):14-8.
 514. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012;62(2):290-302.
 515. Amar AD, Das S. Upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients with bladder carcinoma and associated vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1985;133(3):468-71.
 516. De Torres Mateos JA, Banús Gassol JM, Palou Redorta J, Morote Robles J. Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell

- carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. *J Urol*. 1987;138(1):49-51.
517. Palou J, Fariña LA, Villavicencio H, Vicente J. Upper tract urothelial tumor after transurethral resection for bladder tumor. *Eur Urol*. 1992;21(2):110-4.
 518. Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol*. 2012;61(3):503-7.
 519. Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, Nguyen DP, Meissner C, Studer UE. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol*. 2010;58(4):486-94.
 520. Boorjian SA, Tollefson MK, Chevile JC, Costello BA, Thapa P, Frank I. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. *J Urol*. 2011;186(5):1796-802.
 521. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC, Jr., Gust K, Hautmann RE. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J Urol*. 2009;181(4):1587-93; discussion 93.
 522. Mertens LS, Bruins HM, Contieri R, Babjuk M, Rai BP, Puig AC, et al. Consistencies in Follow-up After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Framework Based on Expert Practices Collaboratively Developed by the European Association of Urology Bladder Cancer Guideline Panels. *Eur Urol Oncol*. 2024.
 523. Jønck S, Helgstrand JT, Røder MA, Klemann N, Grønkaer Toft B, Brasso K. The prognostic impact of incidental prostate cancer following radical cystoprostatectomy: a nationwide analysis. *Scand J Urol*. 2018;52(5-6):358-63.
 524. Scilipoti P, Liedberg F, Garmo H, Wilberg Orrason A, Stattin P, Westerberg M. Risk of prostate cancer death in men diagnosed with prostate cancer at cystoprostatectomy. A nationwide population-based study. *Scand J Urol*. 2024;59:98-103.
 525. Laukhtina E, Moschini M, Soria F, Andrea DD, Teoh JY, Mori K, et al. Follow-up of the Urethra and Management of Urethral Recurrence After Radical Cystectomy: A Systematic Review and Proposal of Management Algorithm by the European Association of Urology-Young Academic Urologists: Urothelial Carcinoma Working Group. *Eur Urol Focus*. 2022;8(6):1635-42.
 526. Giudici N, Blarer J, Sathianathan N, Burkhard FC, Wuethrich PY, Thalmann GN, et al. Diagnostic Value of Urine Cytology in Pharmacologically Forced Diuresis for Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnosis and Follow-Up. *Cancers (Basel)*. 2024;16(4).
 527. Zuiverloon TCM, van Kessel KEM, Bivalacqua TJ, Boormans JL, Ecke TH, Grivas PD, et al. Recommendations for follow-up of muscle-invasive bladder cancer patients: A consensus by the international bladder cancer network. *Urol Oncol*. 2018;36(9):423-31.

528. Shigeta K, Kikuchi E, Hagiwara M, Ando T, Mizuno R, Abe T, et al. The Conditional Survival with Time of Intravesical Recurrence of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*. 2017;198(6):1278-85.
529. Basile G, Gallioli A, Martini A, Verri P, Robalino J, Dieguez L, et al. Oncologic surveillance intensity after endoscopic treatment of upper tract urothelial carcinoma. *Minerva Urol Nephrol*. 2024;76(1):88-96.
530. Mohapatra A, Strobe SA, Liu N, Winer A, Benfante NE, Coleman JA, et al. Importance of long-term follow-up after endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma and factors leading to surgical management. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(8):1465-9.
531. Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ, Wright KO, Wheelless LL, di Sant'Agnese PA, et al. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol*. 2003;169(6):2106-9.
532. Oge O, Erdem E, Atsü N, ahin A, Ozen H. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low-grade pTa bladder tumor. *Eur Urol*. 2000;37(3):271-4.
533. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term follow-up of noninvasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int*. 2000;85(7):824-8.
534. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1):438-41.
535. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, Katz R, Shapiro A. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol*. 2006;49(2):303-6; discussion 6-7.
536. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*. 2002;167(4):1634-7.
537. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;164(3 Pt 1):685-9.
538. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*. 2000;164(4):1183-7.
539. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, Gust K, Finter F, Hautmann RE. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer--who is at risk? *J Urol*. 2009;182(6):2632-7.
540. Jin XD, Roethlisberger S, Burkhard FC, Birkhaeuser F, Thoeny HC, Studer UE. Long-term renal function after urinary diversion by ileal conduit or orthotopic ileal bladder substitution. *Eur Urol*. 2012;61(3):491-7.
541. Kristjansson A, Mansson W. Renal function in the setting of urinary diversion. *World J Urol*. 2004;22(3):172-7.
542. Gupta A, Atoria CL, Ehdaie B, Shariat SF, Rabbani F, Herr HW, et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3291-8.

543. Goossens-Laan CA, Gooiker GA, van Gijn W, Post PN, Bosch JL, Kil PJ, et al. A systematic review and meta-analysis of the relationship between hospital/surgeon volume and outcome for radical cystectomy: an update for the ongoing debate. *Eur Urol.* 2011;59(5):775-83.
544. Afshar M, Goodfellow H, Jackson-Spence F, Evison F, Parkin J, Bryan RT, et al. Centralisation of radical cystectomies for bladder cancer in England, a decade on from the 'Improving Outcomes Guidance': the case for super centralisation. *BJU Int.* 2018;121(2):217-24.
545. Mayer EK, Bottle A, Aylin P, Darzi AW, Athanasiou T, Vale JA. The volume-outcome relationship for radical cystectomy in England: an analysis of outcomes other than mortality. *BJU Int.* 2011;108(8 Pt 2):E258-65.
546. Morgan TM, Barocas DA, Keegan KA, Cookson MS, Chang SS, Ni S, et al. Volume outcomes of cystectomy--is it the surgeon or the setting? *J Urol.* 2012;188(6):2139-44.
547. Jahnson S, Damm O, Hellsten S, Holmäng S, Liedberg F, Ljungberg B, et al. A population-based study of patterns of care for muscle-invasive bladder cancer in Sweden. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(4):271-6.
548. Goossens-Laan CA, Visser O, Hulshof MC, Wouters MW, Bosch JL, Coebergh JW, et al. Survival after treatment for carcinoma invading bladder muscle: a Dutch population-based study on the impact of hospital volume. *BJU Int.* 2012;110(2):226-32.
549. Regionala Cancercentrum i samverkan.
Kunskapsstyrning/nivåstrukturering/ 2023 [Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/nivastrukturering/>].
550. Bruins HM, Veskimäe E, Hernández V, Neuzillet Y, Cathomas R, Compérat EM, et al. The Importance of Hospital and Surgeon Volume as Major Determinants of Morbidity and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(2):131-44.
551. Liedberg F, Hagberg O, Aljabery F, Gårdmark T, Hosseini A, Jahnson S, et al. Period-specific mean annual hospital volume of radical cystectomy is associated with outcome and perioperative quality of care: a nationwide population-based study. *BJU Int.* 2019;124(3):449-56.
552. Richters A, Ripping TM, Kiemeny LA, Leliveld AM, van Rhijn BWG, Oddens JR, et al. Hospital volume is associated with postoperative mortality after radical cystectomy for treatment of bladder cancer. *BJU Int.* 2021;128(4):511-8.
553. Pyrgidis N, Volz Y, Ebner B, Kazmierczak PM, Enzinger B, Hermans J, et al. The effect of hospital caseload on perioperative mortality, morbidity and costs in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: results of the German nationwide inpatient data. *World J Urol.* 2024;42(1):19.

554. Liedberg F HO, Aljabery F et al. Cystektomi för blåscancer – har utfallet förbättrats? [Radical cystectomy for bladder cancer is a complex procedure. *Läkartidningen* 2024;121: 23132- 2024.
555. Parmar K, Hanson M, Mahrous AS, Keeley FX, Jr., Timoney AG, Albuheissi S, et al. Focused UTUC pathways with a risk-stratified approach to diagnostic ureteroscopy: is it the need of the hour? A retrospective cohort analysis. *World J Urol.* 2024;42(1):76.
556. Patras I AJ, Gerdtsen A, Nyberg M, Saemundsson Y, Ståhl E, Sörenby A, Warnolf Å, Bobjer J, Liedberg F. Violation of sound onco-surgical principles and outcomes after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Accepted Scand J Urol* 2024. 2024.
557. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2006;97(6):1194-8.
558. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol.* 2010;58(2):185-90.
559. Liedberg F, Hagberg O, Aljabery F, Gårdmark T, Hosseini A, Jahnson S, et al. Survival after radical cystectomy during holiday periods. *Scand J Urol.* 2021;55(4):276-80.
560. Ball JE, Bruyneel L, Aiken LH, Sermeus W, Sloane DM, Rafferty AM, et al. Post-operative mortality, missed care and nurse staffing in nine countries: A cross-sectional study. *Int J Nurs Stud.* 2018;78:10-5.

BILAGA 1

Checklista inför cystektomi

Rekommendationer

För patienter som planeras för radikal cystektomi föreligger ett starkt vetenskapligt underlag för implementering av ERAS för optimerat utfall efter kirurgi avseende postoperativ sjuklighet, mobilisering och livskvalitet (⊕⊕⊕⊕).

Förlängd trombosprofylax förhindrar tromboemboliska komplikationer (⊕⊕).

Följande punkter bör beaktas inför cystektomi:

- Sten och tumör i övre urinvägarna är utesluten (DT-urografi utförd).
- Metastasscreening med FDG-PET-CT är genomförd vid kliniskt tumörstadium cT2-cT4a.
- Prostatastatus (PSA och prostatapalpation) är kontrollerad.
- Resektionsbiopsi är tagen från prostatiska uretra hos män, blåshals hos kvinnor.
- Tidigare betydande mag-/tarmproblem rapporteras inte (inför val av urinavledning kan tarmsymtom eller tidigare tarmkirurgi, t.ex. gastric bypass-kirurgi eller resektionskirurgi vara av betydelse).
- Ingen tidigare strålbehandling mot bäckenområdet har gjorts.
- Neoadjuvant/induktions-behandling har diskuterats.
- Patienten har diskuterats på multidisciplinär konferens.
- Nervsparande dissektion har diskuterats, inklusive ifyllt IIEF-score respektive FSFI-score om aktuellt.
- Patienten samarbetar och följer ordinationer.
- Patienten har inte något missbruk som bedöms påverka behandlingen.
- Identifiera patienter med riskbruk för alkohol (eventuellt med PEth-provtagning i blod [\[1\]](#) och påbörja avvänjning med målet helt alkoholfri period 4–8 veckor preoperativt.
- Patienten har inlett rökavvänjning om sådan är aktuell.

- Patienten har fått muntlig och skriftlig information om olika urinavledningsformer.
- Patienten har träffat stomisköterska.
- Patienten har provat eller sett stomi/tappningsmaterial.
- Patienten har fått informationsbroschyrer och visitkort till blåscancerkontaktsjuksköterska.
- Patienten är inkluderad i aktuella kliniska studier.
- Preoperativ implementering av ERAS (enhanced recovery after surgery) har gjorts [2-4], ett multimodalt koncept inklusive prehabilitering [5-9] för att optimera utfallet av radikal cystektomi inklusive förlängd trombosprofylax [10, 11].

Referenser

1. Neumann J, Beck O, Helander A, Böttcher M. Performance of PEth Compared With Other Alcohol Biomarkers in Subjects Presenting For Occupational and Pre-Employment Medical Examination. *Alcohol Alcohol*. 2020;55(4):401-8.
2. Frees SK, Aning J, Black P, Struss W, Bell R, Chavez-Munoz C, et al. A prospective randomized pilot study evaluating an ERAS protocol versus a standard protocol for patients treated with radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *World J Urol*. 2018;36(2):215-20.
3. Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*. 2014;191(2):335-40.
4. Lin T, Li K, Liu H, Xue X, Xu N, Wei Y, et al. Enhanced recovery after surgery for radical cystectomy with ileal urinary diversion: a multi-institutional, randomized, controlled trial from the Chinese bladder cancer consortium. *World J Urol*. 2018;36(1):41-50.
5. Collins JW, Patel H, Adding C, Annerstedt M, Dasgupta P, Khan SM, et al. Enhanced Recovery After Robot-assisted Radical Cystectomy: EAU Robotic Urology Section Scientific Working Group Consensus View. *Eur Urol*. 2016;70(4):649-60.
6. Jensen BT, Laustsen S, Jensen JB, Borre M, Petersen AK. Exercise-based pre-habilitation is feasible and effective in radical cystectomy pathways-secondary results from a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2016;24(8):3325-31.
7. Kaye DR, Schafer C, Thelen-Perry S, Parker C, Iglay-Reger H, Daignault-Newton S, et al. The Feasibility and Impact of a Presurgical Exercise Intervention Program (Prehabilitation) for Patients Undergoing Cystectomy for Bladder Cancer. *Urology*. 2020;145:106-12.
8. Thoft Jensen B, Bjerggaard Jensen J. One-Year Follow-Up after Multimodal Prehabilitation Interventions in Radical Cystectomy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(24).

9. Vlad O, Catalin B, Mihai H, Adrian P, Manuela O, Gener I, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in patients undergoing radical cystectomy with ileal urinary diversions: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e20902.
10. Jahnson S, Gårdmark T, Hosseini A, Jerlström T, Liedberg F, Malmström P-U, et al. Thromboembolism in Muscle-Invasive Bladder Cancer. A Population-based Nationwide Study. *Bladder Cancer*. 2021;7(2):161-71.
11. Schomburg J, Krishna S, Soubra A, Cotter K, Fan Y, Brown G, et al. Extended outpatient chemoprophylaxis reduces venous thromboembolism after radical cystectomy. *Urol Oncol*. 2018;36(2):77.e9-.e13.

BILAGA 2

Sexuell rehabilitering efter cystektomi

Radikal cystektomi påverkar sexuallivet negativt och vården bör vägleda patienten och partner om vilka behandlingsalternativ som finns tillgängliga. Sexualitet bör återkommande beaktas i vårdens uppföljning efter cystektomi. Vid behov kan också sexologisk kompetens vara av värde.

Målet med sexuell rehabilitering är att återvinna bästa möjliga sexuella funktion och sexuellt välbefinnande [1]. Sexuell rehabilitering är multidisciplinär och rådgivning bör utgå ifrån patientens behov som kan innebära olika nivåer av stöd, samtalsmodellen PLISSIT kan vara vägledande [2].

Läs vidare i [Nationellt vårdprogram för bäckencancerrehabilitering](#).

Sexualitet för män som genomgår cystektomi

Män löper risk för bristande erektil funktion efter cystektomi. Chansen till erektil återhämtning ökar efter nervsparande kirurgi och den erektila förmågan kan ändras över tid.

Inför cystektomi

Mannen och eventuell partner bör få muntlig och skriftlig information om hur sexuellt välbefinnande och sexuell funktion kan påverkas.

Hos patienter där det finns en realistisk bedömning att erektionsförmåga kan återhämta sig och att det är onkologiskt säkert kan nervsparande operationsteknik diskuteras. För bedömning av erektionsförmåga bör patienten preoperativt skatta sin erektion med IIEF-score [3].

Efter operationen försvinner ejakulationen medan förmågan till orgasm finns kvar men kan upplevas på ett annat sätt än tidigare [4]. Det kirurgiska ingreppet påverkar inte den sexuella lusten men lusten kan påverkas negativt av situationen.

Det är vanligt att män efter cystektomi upplever kortare penislängd [5].

Efter cystektomi

Sexuell aktivitet kan återupptas när patienten inte längre känner sig hämmad av postoperativ smärta och operationssåren är läkta.

Efter nervsparande kirurgi bör patienten erbjudas förskrivning av sildenafil 100 mg att inta 2 gånger/vecka, tidig farmakologisk behandling kan öka chansen att återfå en erektil funktion [6].

Vid första återbesöket efter cystektomi utvärderas patientens erektila funktion och önskan om sexuell rehabilitering. Kan med fördel utvärderas enligt en checklista: [Checklista för sexuell hälsa vid cancersjukdom, för män \(pdf, cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/om-oss/for-oss/for-patienter/sexuell-halsa-vid-cancersjukdom-for-man).

Män som önskar erektion kan vägledas enligt nedan:

1. Patienter som har spontan volymökning av svällkropparna kan ha nytta av PDE5-hämmare. Information och recept med provförpackning ges för Cialis, Sildenafil, Spedra eller Levitra. Patienten utvärderar själv vilket preparat som fungerar bäst. Information bör även ges om att det finns annan hjälp, såsom Caverject, Bondil, Vitaros och Invicorp samt vakuumpump.
2. Patienter som inte har spontan volymökning av svällkropparna vid sexuell stimulans har minimal chans att ha effekt av PDE5-hämmare. De bör i första hand rekommenderas Caverject eller Invicorp och i andra hand Bondil eller Vitaros. Även vakuumpump bör övervägas. Patienterna ska få muntlig och skriftlig information samt handledning.

Uppföljning efter insatt ED-behandling

När erektionsbefrämjande behandling är insatt bör patienten ha en tydligt uppföljningsplan, hjälp och stöd av vårdpersonal med lämplig kompetens. Det bör beaktas att behovet av erektionshjälpmedel kan förändras och patienten bör därför återkommande tillfrågas.

Patienten ska få en telefontid alternativt besök till läkare, kontaktsjuksköterska eller ED-sköterska 1 månad efter insatt behandling. Därefter görs en individanpassad uppföljning.

I de fall där behandlingen inte uppnår önskat resultat bör patienten remitteras till specialist inom sexologisk rådgivning.

Penisimplantat kan i särskilda fall övervägas när inget av ovanstående fungerar.

Praktiska tips

Patienten kan uppmanas att tömma sin urinpåse, sin kontinenta reservoar alternativt sitt blässubstitut inför en sexuell aktivitet för att minimera risken för läckage. Vid besvär av urinläckage kan kondom användas under samlag.

De patienter som har en urostomi kan använda anpassade förband med fixering vid sexuell aktivitet.

Patienten kan stödjas att utforska sin sexualitet, som inte behöver innefatta erektion.

Sexualitet för kvinnor som genomgår cystektomi

Kvinnor löper risk för bristande genital svullnad och förändrad anatomi i lilla bäckenet efter cystektomi. Återhämtningen kan ändras över tid och chansen till återhämtning ökar sannolikt efter nervsparande kirurgi.

Inför cystektomi

Kvinnan och eventuell partner bör få muntlig och skriftlig information om hur sexuellt välbefinnande och sexuell funktion kan påverkas.

Möjligheten till funktionsbevarande och/eller organbevarande kirurgi diskuteras med patienten utifrån funktion, önskemål och tumörstatus [7]. Preoperativ funktion kartläggs med FSFI-6 short version [8].

Efter operationen förändras vagina på grund av exstirpation av kraniala främre vaginalväggen, vilket medför att vagina kan vara kortare och mindre elastisk efter cystektomi. Detta kan medföra smärta vid omslutande sex. Den genitala svullnaden vid sexuell upphetsning kan avta på grund av nervskada vid operationen.

Sexuell hälsa hos kvinnor är fortfarande underbeforskat [5], inklusion i kliniska studier är värdefullt såsom den randomiserade nationella studien (ISRCTN18217210) som undersöker sexuell hälsa efter cystektomi med eller utan samtidig ooforektomi.

Efter operationen kan förmågan till orgasm finnas kvar men upplevs på ett annat sätt än före operationen. Det kirurgiska ingreppet påverkar inte den sexuella lusten men lusten kan påverkas negativt av situationen [9].

Efter cystektomi

Sexuell aktivitet kan återupptas när patienten inte längre känner sig hämmad av postoperativ smärta och operationssåren är läkta.

Vid första återbesöket efter cystektomi utvärderas patientens sexuella situation och önskan om sexuell rehabilitering: [Checklista för sexuell hälsa vid cancersjukdom, för kvinnor \(pdf, cancercentrum.se\)](#).

Kvinnan bör informeras om hur det kirurgiska ingreppet har förändrat genitala anatomin.

Lokalt östrogentillskott bör övervägas, speciellt efter menopaus samt om en eller bägge äggstockarna avlägsnats i samband med cystektomin.

Det finns också ett visst vetenskapligt stöd för daglig administration av vagitorier med dehydroepiandrosteron vid vulvovaginal atrofi (Intrarosa®) [10].

Vid insättande av lokalverkande östrogen eller dehydroepiandrosteron med daglig administration i två veckor, kan ett pragmatiskt doseringsschema vara två doser per vecka (söndag och onsdag (sos)).

Glidmedel kan rekommenderas vid omslutande sex.

Uppföljning av sexuell rehabilitering

Patientens behov av stöd för sexuell funktion kan förändras och bör därför återkommande följas upp [11]. Patienten bör tidigt i postoperativt förlopp tillfrågas om önskemål om kontakt med lämplig kompetens inom sexologi, exempelvis en sexolog.

Praktiska tips

Patienten kan uppmanas att tömma sin urinpåse, sin kontinenta reservoar alternativt sitt blåssubstitut inför en sexuell aktivitet för att minimera risken för läckage.

Uppmuntra till att prova anpassade samlagsställningar eller sexuella aktiviteter som ej innefattar omslutande sex.

De patienter som har en urostomi kan använda anpassade förband med fixering vid sexuell aktivitet.

Den sexuella hälsan påverkas av både fysiskt och psykiskt välmående. Vissa kvinnor kan vara hjälpta av stöd av fysioterapeut och/eller kurator [9].

Patienten kan stödjas att utforska sin sexualitet, som inte behöver innefatta omslutande sex, som exempelvis sensualitetsträning [10].

Referenser

1. sexologi Sff. 2023 [Available from: <http://www.svensksexologi.se/>.
2. Dixon KD, Dixon PN. The PLISSIT Model: care and management of patients' psychosexual needs following radical surgery. *Lippincotts Case Manag.* 2006;11(2):101-6.
3. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30.
4. Loh-Doyle JC, Bhanvadia SK, Han J, Ghodoussipour S, Cai J, Wayne K, et al. Patient Reported Sexual Function Outcomes in Male Patients Following Open Radical Cystoprostatectomy and Urinary Diversion. *Urology.* 2021;157:161-7.
5. Loh-Doyle JC, Han J, Ghodoussipour S. Factors Associated With Patient-Reported Penile Length Loss After Radical Cystoprostatectomy in Male Patients With Bladder Cancer. *J Sex Med.* 2020;17(5):957-63.
6. Mosbah A, El Bahnasawy M, Osman Y, Hekal IA, Abou-Beih E, Shaaban A. Early versus late rehabilitation of erectile function after nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a prospective randomized study. *J Sex Med.* 2011;8(7):2106-11.
7. Bhatt A, Nandipati K, Dhar N, Ulchaker J, Jones S, Rackley R, et al. Neurovascular preservation in orthotopic cystectomy: impact on female sexual function. *Urology.* 2006;67(4):742-5.
8. Isidori AM, Pozza C, Esposito K, Giugliano D, Morano S, Vignozzi L, et al. Development and validation of a 6-item version of the female sexual function index (FSFI) as a diagnostic tool for female sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(3):1139-46.
9. Ceasar RC, Ladi-Seyedian SS, Escobar D, Han J, Koh K, Porten S, et al. "I think my vagina is still there?": Women's perspectives on sexual function and dysfunction following radical cystectomy for bladder cancer, a qualitative study. *J Sex Med.* 2024;21(5):464-70.
10. Febrina F, Triyoga IF, White M, Marino JL, Peate M. Efficacy of interventions to manage sexual dysfunction in women with cancer: a systematic review. *Menopause.* 2022;29(5):609-26.
11. Löfgren A, Stenzelius K, Liedberg F, Wangel AM. Women's experience of sexuality after radical cystectomy - a qualitative study. *Scand J Urol.* 2023;57(1-6):24-8.

BILAGA 3

Transuretral resektion av blåstumör (TURB)

Återfall av icke-muskelinvasiva blåstumörer anses uppstå av tre skäl:

- A. Den primära TURB-operationen är icke-radikalt genomförd.
- B. I samband med TURB lossnar tumörceller från tumören som därefter implanterar på andra ställen i blåslemhinnan och där ger upphov till ny tumör.
- C. Nya tumörer bildas (de novo) efter primär TURB från en sjuk och genetiskt instabil blåslemhinna.

Teoretiskt förekommer återfall av typ A och B tidigt (inom 1 år efter TURB) och har direkt ursprung i primärtumören. Typ C-återfall kan däremot vara både tidiga och sena och härstammar inte heller direkt från primärtumören utan tillkommer pga. tumörnybildning i en genetiskt instabil slemhinna (s.k. field disease) [1]. Det finns mycket begränsad kunskap om hur fördelningen är mellan dessa tre återfallstyper och det saknas möjligheter att avgöra orsaken till återfall i den kliniska vardagen.

För att minska risken för återfall måste således alla ovan nämnda faktorer påverkas. Det finns flera randomiserade studier som har undersökt effekten av enskilda åtgärder eller behandlingsformer och deras effekt på återfallsfrekvensen. Det saknas dock kunskap om effekten av att tillämpa flera återfallsreducerande åtgärder samtidigt, för att se om de t.ex. kan ha en synergistisk effekt eller inte, respektive se hur viktig varje behandlingsform är var och en för sig. Här följer en kort redogörelse för tänkbara återfallsreducerande åtgärder.

Många faktorer påverkar radikaliteten vid TURB. Studier har visat lägre återfallsfrekvens när primär TURB görs av urologer med stor erfarenhet av ingreppet [2, 3] och att återfallsfrekvensen kan minskas om ökat fokus läggs på kvalitet och utbildning vid TURB-ingreppet [4, 5]. Det är dock påfallande hur lite fokus som legat på utbildning och optimering av TURB-tekniken, trots att det sannolikt är den mest kostnadseffektiva metoden för återfallsreduktion. Sådan utbildning och optimering bidrar dessutom till lägre komplikationsfrekvens efter ingreppet.

En annan viktig anledning till bristande radikalitet vid TURB är att det kan vara svårt att se samtliga tumörförändringar i blåsan och avgöra var gränsen går mellan tumör och normal slemhinna. Detta gäller speciellt vid krypande tumörväxt och vid flata tumörer såsom Tis. Den mest studerade tekniken är fotodynamisk diagnostik (PDD) som i äldre studier jämfört med TURB i konventionellt vitt ljus visade på ökad återfallsfri överlevnad, vilket ej kunnat valideras i en nyare randomiserade studier [5, 6] (se avsnitt [8.6.1 Fluorescensdiagnostik, Narrow Band Imaging och IMAGE1 S](#)). Narrow band imaging (NBI) är en annan teknik för att underlätta visualisering av tumörvävnad vid TURB (se avsnitt [8.5.2](#) och [bilaga 16](#)), men den är mindre studerad än PDD men har samma eller bättre detektionsförmåga i en nyligen genomförd metaanalys [5, 6]. Fördelen med NBI jämfört med PDD är att den inte kräver blåsinstillation och därför är mindre invasiv och logistiskt enklare än PDD. Stora jämförande studier saknas emellertid.

För att förhindra tumörcellsimplantation (återfallsmekanism B) kan tidig instillation av cellgift i blåsan efter TURB övervägas (mitomycin eller epirubicin – se [bilaga 7](#)). Utifrån markör-lesions-studier vet man också att cellgiftsbehandling kan orsaka kemoresektion av kvarlämnad tumör hos patienter som genomgått icke-radikal TURB (återfallsmekanism A) [7]. Det finns flera randomiserade studier och en metaanalys [8] som visar att man kan sänka återfallsfrekvensen med en omedelbar tidig engångsinstillation av kemoterapi. Sådan tilläggsbehandling rekommenderas för primär blåscancer som enligt EAUs prognostiska modell har låg risk för progression och solitära recidiv som uppkommer mer än ett år efter primärresektionen. Å andra sidan har det visat sig att de återfall som förebyggs av postoperativ endosinstillation är små (< 5 mm) och därmed ofta kan koaguleras på mottagningen [9], och i en subgruppsanalys att patienter med en tumör (singel-tumör) har störst nytta av sådan endosbehandling [10]. Vidare kan postoperativ irrigation med koksalt eller sterilt vatten också reducera recidivrisken efter TURB, där relativ risk i metaanalysen var 0,79. En ny randomiserad studie visade samma recidivförebyggande effekt av 18 timmars spoldropp med natriumklorid som engångsinstillation med mitomycin, men med mindre lokala biverkningar [11-15].

TURB är grundpelaren i behandling och utredning av nyupptäckt blåscancer och har varit en rutinoperation i decennier. Syftet med TURB är flerfaldigt men kan vara olika i olika situationer.

I Syfte med TURB för patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer

1. Att resekeras all befintlig exofytisk tumörvävnad på ett radikalt sätt.
2. Att säkerställa att patologen får ett representativt bedömbart vävnadsmaterial för att kunna klassificera tumören på korrekt sätt.
3. Att för högriskpatienter kartlägga förekomst av Tis och urotelial cancer i prostatiska uretra/prostata.

II Syfte med TURB för patienter med muskelinvasiv blåscancer

1. Radikalitet i resektionen är sällan möjlig eller önskvärd och bör endast eftersträvas hos patienter som av olika anledningar inte anses vara kandidater för cystektomi. Det finns även hypotesgenererande data som antyder att diagnostisk biopsi kan ge bättre överlevnad än komplett TURB vid kliniskt stadium T3/T4 [16]. Att säkerställa att patologen får bedömbart tumörvävnad, i synnerhet bedömbart och representativ detrusormuskel från tumörbasen separat för att kunna bekräfta muskelinvasion är däremot obligat.
2. Att för patienter som är aktuella för cystektomi, kartlägga förekomst av Tis och urotelial cancer i prostatiska uretra/prostata hos män respektive i blåshals hos kvinnor.
3. För individer som pga. samsjuklighet ej är aktuella för cystektomi men som före TURB bedöms lämpliga för kurativt syftande kemoradioterapi eller enbart extern radioterapi bör så komplett resektion som möjligt eftersträvas för att optimera förutsättningarna för efterföljande behandling [17].

Tyvärr finns mycket data i litteraturen som talar för att urologer ofta misslyckas med sitt TURB-uppdrag. Hög frekvens av tidiga återfall [18] samt vanligt förekommande kvartumör vid re-resektion [19] talar för bristande radikalitet vid primär TURB. Tumörmaterialet är dessutom ofta skadat och svårbedömt för patologen, och avsaknad av muskel i preparatet gör att risken för understaging är stor. Detta har resulterat i att re-resektion rekommenderas hos alla med T1-tumör för att minska risken för understaging [20]. Mycket tyder också på att bristande färdighetsträning och kirurgisk kompetens kan ligga bakom dåliga resultat, eftersom det finns stora variationer i andelen tidiga återfall och förekomsten av muskel i resektatet [21]. Det finns exempel på kliniker som har förbättrat sina resultat avsevärt efter att ha ändrat sina utbildnings- och operationsrutiner [22].

Följande faktorer kan optimera utfallet vid TURB:

- Använd optimal utrustning med ett s.k. *genomflödesresektoskop* av lagom storlek. Det förhindrar överdistension och anpassar blåsfyllnaden under resektionen, vilket möjliggör resektion vid så låg blåsvolym och så lågt tryck som möjligt för att undvika hematogen spridning av tumörceller [23, 24] och blåsp perforation.
- *Bipolärt resektoskop* (divergerande data avseende risk för obturatoriusnervpåverkan, men bättre kontrollerad resektion och mindre värmeartefakter som gynnar patologbedömningen, samt mindre risk för TUR-syndrom föreligger sannolikt) [25-27].
- Använd *videoresektoskop* för att få bra bildkvalitet. Med *klocktång för kalla biopsier* kan *detektionen av Tis förbättras* jämfört med resektionsslynga [28] och bevarar urotelet bättre för histopatologisk undersökning. Kula att koagulera med för hemostas men även för att koagulera slemhinnan runt tumören för att försäkra radikalitet.
- Interagera aktivt med anestesijuksköterska/anestesiolog. När tumör sitter på sidovägg får man lätt obturatoriusnervpåverkan vid resektion i området som kan orsaka blåsp perforation. Om patienten får narkos och muskelrelaxation i kombination med resektion vid låg blåsvolym *minskar risken för obturatoriusryckning* och blåsp perforation dramatiskt [29]. Om tumören sitter på blåsans framvägg kan det störa precisionen i resektionen om patienten spontanandas eller hostar i samband med spinalanestesi. Generell anestesi med muskelrelaxation ger sannolikt säkrare operationsbetingelser och underlättar dessutom bimanuell palpation, observera att muskelrelaxation kan ges även i samband med en larynxmasknarkos, dvs. att intubationsnarkos inte är obligat för att intraoperativt ge muskelrelaxantia.
- Gör noggrann cystoskopi och kartlägg blåsan (*använd blåsdiagram*) innan resektionen påbörjas för att undvika att missa små tumörer och korrekt kunna värdera patientens risk för progression [30]. Notera storlek (jämför med slyngan som är 7 mm), antal tumörer och tumörens/tumörernas karaktäristika (papillär, solid, flata lesioner).
- Exstirpera små tumörer i sin helhet med en klocktång för att undvika värmeartefakter. Vid större tumörer, reseker den ytliga delen separat och ta sedan separata resektionstag (eller klocktångsbiopsier vid tunn blåsvägg) från tumörbasen som sänds i separat burk, för att underlätta för patologens bedömning av invasionsdjup.
- Sträva alltid efter *radikal resektion och separat resektion av tumörbas alternativt resektion en-bloc*. Koagulera eller reseker alltid med viss marginal runt tumörbasen eftersom studier har visat att det ofta finns cancerceller i till synes normal slemhinna intill tumörerna [31].

- *En-bloc resektion* har i en randomiserad multicenterstudie visat bättre recidivfri överlevnad ett år postoperativt jämfört med sedvanlig TURB, där dock endast en liten andel av intermediärrisk-patienterna (som utgjorde varannan patient i studien) erhöill adjuvanta kemoterapi-instillationer [32], medan två andra randomiserade studier inte visade någon skillnad i recidivfri överlevnad mellan teknikerna [33, 34].
- *Undvik resektion vid stor blåsfyllnad* då blåsväggen är tunnare och blåsperforation lättare uppstår. Undvik på samma sätt resektion vid höga tryck i blåsan för att undvika TUR-syndrom och teoretisk utsädd av tumörceller [23, 24].
- Ta separata provexcisioner med klocktång från blässlemhinna och biopsier från blåshals (kvinnor) och *resektionsbiopsier från prostatiska uretra* (män) om detta är indicerat (se Kapitel 11 [Primär behandling](#)).
- Var noggrann med hemostas vid slutet av operationen, och gör en *komplett cystoskopi* med klar spolvätska för att säkerställa komplett TURB.
- Om man inte planerar att ge *tidig engångsinstillation*, men ändå vill försöka minska risken för tumörcellsinplantation som teoretiskt kan orsaka tidiga återfall, kan några timmars (3 timmar) *spoldropp med sterilt vatten* via en 3-vägskateter övervägas. Detta är en billig och ofarlig behandling med visst stöd i litteraturen [8, 12-15].
- Att systematiskt använda *checklistor i samband med TURB* där ovanstående evidens integreras har i retrospektiva studier förbättrat andel med detrusor i resektatet, men även den återfallsfria överlevnaden [35-37]. Se tabell nedan med modifierat förslag till checklista [22, 35, 36].
- Ombesörj logistik för *utbildning och kvalitetsuppföljning* efter TURB vid den egna enheten, där kvarvarande tumör vid re-resektion och detrusor i resektatet, men även recidiv vid 3 och 12 månader är lämpliga parametrar att monitorera [2, 4, 22]. Det föreligger vetenskapligt stöd för att kirurgisk volym TURB är associerat både med komplikationer [38] och recidivfri överlevnad [2, 39].

Checklista vid TURB

Nyupptäckt blåstumör	Ja/Nej
Har operatören själv tittat på DT-urografen preoperativt	Ja/Nej
Har operatören själv bedömt patientens funktionsnivå	ECOG
Antal tumörer vid TURB	
Största tumördiameter	
TURB gjord med PDD/NBI/Image1S	Nej/ PDD/NBI/Image1S
Monopolär eller bipolär resektion	Monopolär/Bipolär
Tumörkaraktistika	Papillomatös o/e bredbasig o/e solid o/e platt lesion eller krypande växt o/e suspekt Tis
Operatörens uppskattning av tumörstadium	Ta/T1/T2/T3/T4a/T4b
Operatörens uppskattning av grad tillsammans med preoperativ kastad urincytologi (WHO 1999)	PUNLMP/G1/G2/G3
Bimanuell palpation genomförd	Ja/Nej
Tumörprov till biobank	Ja/Nej
Blåsdiagram ifyllt	Ja/Nej
All synlig tumör borthyvlad	Ja/Nej
Separat resektion och fraktionering av tumörbas	Ja/Nej
Resektionsbiopsier prostatiska uretra/kloktångsbiopsi blåshals hos kvinnor	Ja/Nej
Kloktångsbiopsi från slemhinna för detektion av Tis	Ja/Nej
Uretärostie/r involverade av tumörväxt	Ja/Nej

Uretärostium överhyvlat	Ja/Nej
Obturatoriusnervpåverkan intraoperativt	Ja/Nej
Blottat perivesikalt fett vid TURB	Ja/Nej
Blåsp perforation vid TURB	Ja/Nej
Planerad minimal KAD-tid i dagar	
Klar skölvätska vid operationsavslut	Ja/Nej
Tidig engångsinstillation med kemoterapi	Ja/Nej
Spoldropp med sterilt vatten postoperativt	Ja/Nej
Perioperativ antibiotika profylax	Ja/Nej

Modifierad efter referens 36–38.

Referenser

1. Höglund M. On the origin of syn- and metachronous urothelial carcinomas. *Eur Urol.* 2007;51(5):1185-93; discussion 93.
2. Jancke G, Rosell J, Jahnson S. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol.* 2014;48(3):276-83.
3. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol.* 2010;57(5):843-9.
4. Brausi M, Gavioli M, Peracchia G, Viola M, Giliberto G, Simonini G, et al. Dedicated teaching programs (DTP) can improve the quality of TUR of non muscle invasive bladder tumors (NMIBT): Experience of a single institution. *European Urology Supplements - EUR UROL SUPPL.* 2008;7:180-.
5. Gierth M, Breyer J, Zeman F, Fritsche HM, Cordes J, Karl A, et al. The HELENA study: Hexvix®-TURB vs. white-light TURB followed by intravesical adjuvant chemotherapy-a prospective randomized controlled open-label multicenter non-inferiority study. *World J Urol.* 2021;39(10):3799-805.
6. Heer R, Lewis R, Vadiveloo T, Yu G, Mariappan P, Cresswell J, et al. A Randomized Trial of PHOTodynamic Surgery in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(10):EVIDoa2200092.
7. Popert RJ, Goodall J, Coptcoat MJ, Thompson PM, Parmar MK, Masters JR. Superficial bladder cancer: the response of a marker

- tumour to a single intravesical instillation of epirubicin. *Br J Urol.* 1994;74(2):195-9.
8. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol.* 2016;69(2):231-44.
 9. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol.* 2008;179(1):101-5; discussion 5-6.
 10. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol.* 2009;55(4):773-80.
 11. Li M, Toniolo J, Nandurkar R, Papa N, Lawrentschuk N, Davis ID, et al. Continuous bladder irrigation after transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer for prevention of tumour recurrence: a systematic review. *ANZ J Surg.* 2021;91(12):2592-8.
 12. Onishi T, Sekito S, Shibahara T, Uchida K, Sasaki T. The role of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection in patients with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol.* 2018;52(5-6):385-8.
 13. Onishi T, Sugino Y, Shibahara T, Masui S, Yabana T, Sasaki T. Randomized controlled study of the efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2017;119(2):276-82.
 14. Whelan P GG, Stower M et al, . Preliminary results of a MRC randomised controlled trial of post-operative irrigation of superficial bladder cancer abstract 708 American Society of Clinical Oncology 2001;20:2001.
 15. Zhou Z, Zhao S, Lu Y, Wu J, Li Y, Gao Z, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *World J Urol.* 2019;37(6):1075-84.
 16. Huang H, Liu Z, Li X, Li W, Xing J, Yu W, et al. Impact of preoperative diagnostic TURBT on progression-free survival in patients with pathological high-grade, stage T3/T4 bladder urothelial carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(51):89228-35.
 17. Rödel C, Dunst J, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Schrott KM, et al. Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1-bladder cancer. *Strahlenther Onkol.* 2001;177(2):82-8; discussion 9.
 18. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol.* 2002;41(5):523-31.

19. Patschan O, Holmång S, Hosseini A, Jancke G, Liedberg F, Ljungberg B, et al. Second-look resection for primary stage T1 bladder cancer: a population-based study. *Scand J Urol*. 2017;51(4):301-7.
20. Divrik T, Yildirim U, Eroğlu AS, Zorlu F, Ozen H. Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? *J Urol*. 2006;175(4):1258-61.
21. Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*. 2012;109(11):1666-73.
22. Sörenby A, Baseckas G, Bendahl PO, Brändstedt J, Håkansson U, Nilsson S, et al. Reducing recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer by systematically implementing guideline-based recommendations: effect of a prospective intervention in primary bladder cancer patients. *Scand J Urol*. 2019;53(2-3):109-15.
23. Blaschke S, Koenig F, Schostak M. Hematogenous Tumor Cell Spread Following Standard Transurethral Resection of Bladder Carcinoma. *Eur Urol*. 2016;70(3):544-5.
24. Engilbertsson H, Aaltonen KE, Björnsson S, Kristmundsson T, Patschan O, Rydén L, et al. Transurethral bladder tumor resection can cause seeding of cancer cells into the bloodstream. *J Urol*. 2015;193(1):53-7.
25. Mashni J, Godoy G, Haarer C, Dalbagni G, Reuter VE, Al-Ahmadie H, et al. Prospective evaluation of plasma kinetic bipolar resection of bladder cancer: comparison to monopolar resection and pathologic findings. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(9):1699-705.
26. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsui H, Nishimatsu H, Nakagawa T, et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol*. 2014;192(5):1355-9.
27. Venkatramani V, Panda A, Manojkumar R, Kekre NS. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*. 2014;191(6):1703-7.
28. Levi AW, Potter SR, Schoenberg MP, Epstein JI. Clinical significance of denuded urothelium in bladder biopsy. *J Urol*. 2001;166(2):457-60.
29. Kihl B, Nilson AE, Pettersson S. Thigh adductor contraction during transurethral resection of bladder tumours: evaluation of inactive electrode placement and obturator nerve topography. *Scand J Urol Nephrol*. 1981;15(2):121-5.
30. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2021;79(4):480-8.

31. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int.* 2012;110(2 Pt 2):E76-9.
32. Yuen-Chun Teoh J, Cheng CH, Tsang CF, Kai-Man Li J, Kwun-Chung Cheng B, Hoi-Chak Chan W, et al. Transurethral En Bloc Resection Versus Standard Resection of Bladder Tumour: A Randomised, Multicentre, Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2024.
33. D'Andrea D, Soria F, Hurle R, Enikeev D, Kotov S, Régnier S, et al. En Bloc Versus Conventional Resection of Primary Bladder Tumor (eBLOC): A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(5):508-15.
34. Gallioli A, Diana P, Fontana M, Territo A, Rodriguez-Faba Ó, Gaya JM, et al. En Bloc Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Single-center Prospective Randomized Noninferiority Trial. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(4):440-8.
35. Mostafid H, Kamat AM, Daneshmand S, Palou J, Taylor JA, 3rd, McKiernan J, et al. Best Practices to Optimise Quality and Outcomes of Transurethral Resection of Bladder Tumours. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(1):12-9.
36. Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, D'Andrea D, Preto M, Gust KM, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int.* 2019;123(4):646-50.
37. Taoka R, Tsunemori H, Matsuoka Y, Kohashiguchi K, Miura T, Tohi Y, et al. Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol.* 2021;28(7):727-32.
38. Bebane S, Denize J, Goujon A, Meria P, Verine J, Mongiat-Artus P, et al. Perioperative outcomes of transurethral resection for t1 bladder tumors: quality evaluation based on patient, tumor and surgeon criteria. *World J Urol.* 2021;39(11):4159-65.
39. Del Zingaro M, Bruno R, Nunzi E, Porena M, Mearini L. First and second transurethral resections in intermediate-high risk bladder cancer: impact of the surgeon's volume on the recurrence and progression of primary bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol.* 2016;68(2):194-203.

BILAGA 4

Endoskopisk behandling av tumöråterfall i lokalbedövning på mottagningen

När en urolog upptäcker en tumörmisstänkt förändring vid cystoskopi på mottagning behandlas denna traditionellt vid ett senare tillfälle på operationsavdelningen, antingen i narkos eller i ryggbedövning. Större delen av dessa ingrepp görs för misstänkta blåscanceråterfall, som i flesta fall är små (43–64 procent < 5 mm) [1, 2]. Vissa av dessa ingrepp skulle eventuellt kunna göras på mottagningen i lokal bedövning, och intresset för detta har ökat eftersom operationerna orsakar en kostnad för samhället i form av operationsutrymme, inskrivning och pre-operativ utredning med blodprover och EKG, venkateter, KAD och vårdplats, och dessutom leder till obehag för patienten i form av bl.a. ekonomiskt bortfall och förlorad arbetstid. På många ställen finns det rutiner för att koagulera mycket små återfall med kulelektrod på mottagningen, men med användning av lokal bedövning, antingen som blåsinstitution eller submukös injektion i tillägg till intrauretral gelanestesi, kan en större andel patienter än i dag behandlas direkt på mottagningen [3]. Detta kräver dock välinformerade och välmotiverade patienter samt en erfaren urolog och personal.

På Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU), har man i ett flertal år utvecklat tekniken med en ökande andel patienter som behandlas i lokal bedövning på mottagningen, och år 2011 genomfördes 75 procent av alla transuretrala behandlingar för blåscancer på mottagningen på SU [4]. Biopsi innan koagulation rekommenderas då uppemot 22 procent av misstänkta tumörer är benigna eller inflammatoriska förändringar [2]. Patientens upplevelse av tumörbehandling i lokalbedövning på mottagning har något högre VAS-score jämfört med enbart cystoskopi [5].

Teknik

(enligt Sahlgrenska)

- Bedövning: Intrauretral gelanestesi kompletterad med submukös injektion av 2–10 ml Xylocain, 10 mg/ml, via botoxnål och/eller instillation av 60 ml Xylocain, 20 mg/ml. Instillationen ger något sämre effekt men kan vara att föredra vid multipla små tumörer.
- Instrument: Stelt cystoskop 19,5 Ch med Albarranbrygga och flexibel tång 5 Ch eller resektoskop 16 eller 24 Ch. Det går även att använda flexibelt cystoskop.
- Operationsteknik: I de flesta fall kan man efter att bedövningen lagts exstirpera tumörerna med en klocktång och därefter koagulera tumörbädden. Det finns också begränsade men positiva erfarenheter av att använda resektoskop Ch 24 och göra en regelrätt TURB på mottagningen. Detta kräver dock välinformerade och välmotiverade patienter. Vid TURB med resektoskop bör man tänka på att om tumören är lokaliserad så att det krävs kraftig vinkling av instrumentet kan det medföra extra obehag för patienten, främst för män. Det finns tekniker beskrivna för att minska obehag och smärta vid prostatiska uretra, där man lägger extra bedövning i blåshalsen [6].
- Behandling av nyupptäckta misstänkta tumörer på mottagningen kan också vara aktuella, t.ex. kan biopsi tas i oklara fall. I nyupptäckta fall samt vid återfall av högradiga tumörer får dock onkologisk säkerhet prioriteras och patienten bör då behandlas under optimala förutsättningar i narkos eller i ryggbedövning.

Laserkoagulation är en annan teknik för behandling av lokalrecidiv på mottagningen. En dansk randomiserad studie med biopsiverifierade lågradiga Ta-tumör jämförde laserkoagulation på mottagningen med regelrätt TURB i generell anestesi [7]. Andelen med nytt tumörrecidiv vid nästa cystoskopikontroll efter 4 månader var 57 procent respektive 49 procent, dock erhöll de som genomgick TURB även fick engångsdos med Mitomycin postoperativt. Andel som erhöll adjuvant instillationsserie med kemoterapi eller BCG framgår ej.

En retrospektiv kanadensisk studie med långtidsuppföljning av 270 patienter med blåstumörrecidiv behandlade med biopsi och koagulation på mottagningen rapporterar kostnadseffektivitet för åtgärden [8].

Referenser

1. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol*. 2008;179(1):101-5; discussion 5-6.
2. Ströck V, Holmäng S. A Prospective Study of the Size, Number and Histopathology of New and Recurrent Bladder Tumors. *Urol Pract*. 2015;2(5):260-4.
3. Holmäng S, Aldenborg F, Hedelin H. Extirpation and fulguration of multiple superficial bladder tumour recurrences under intravesical lignocaine anaesthesia. *Br J Urol*. 1994;73(2):177-80.
4. Sabir E, Holmäng S. TaG1 Bladder Cancer: A Third of All Primary Tumors and 80% of All Recurrences Can Be Treated in the Office Using Local Anesthesia. *Urology Practice*. 2014;1.
5. Ströck V, Holmäng S. Is bladder tumour fulguration under local anaesthesia more painful than cystoscopy only? *Scand J Urol*. 2020;54(4):277-80.
6. Brausi MA, Verrini G, De Luca G, Viola M, Simonini GL, Peracchia G, et al. The use of local anesthesia with N-DO injector (Physion) for transurethral resection (TUR) of bladder tumors and bladder mapping: preliminary results and cost-effectiveness analysis. *Eur Urol*. 2007;52(5):1407-11.
7. Pedersen GL, Erikson MS, Mogensen K, Rosthøj S, Hermann GG. 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. A Prospective Randomized Noninferiority Clinical Trial. *Eur Urol*. 2023;83(2):125-30.
8. Vitug C, Lajkosz K, Chavarriaga J, Llano A, Din S, Villegas E, et al. Long-term outcomes and cost savings of office fulguration of papillary Ta low-grade bladder cancer. *BJU Int*. 2024;133(3):289-96.

BILAGA 5

Intravesikal behandling med BCG

Användningsområden

Intravesikal behandling med BCG används vid icke-muskelinvasiv blåscancer, framför allt för patienter med hög risk för progression.

Kontraindikationer

- pågående symtomgivande urinvägsinfektion
- makroskopisk hematuri (risk för intravasering)
- besvärlig eller traumatisk kateterisering (iakttag försiktighet vid kateteriseringen)
- amning
- tidigare strålbehandling innefattande urinblåsan innebär sannolikt en ökad risk för toxicitet, men utgör ingen absolut kontraindikation
- BCG är sannolikt olämpligt vid kronisk KAD-behandling (dock utgör inte RIK en kontraindikation)
- immunsuppression eller kongenital eller förvärvad immunbrist (t ex HIV-infektion) utgör relativa kontraindikationer, även om populationsbaserad observationell data talar emot ökad risk för BCG-infektion [\[1\]](#) och bibehållen effekt [\[2\]](#), där även njurtransplanterade individer behandlats i fallserier [\[3\]](#).
- nedsatt leverfunktion (omöjliggör isoniazidbehandling om BCG-sepsis).

Preterapeutisk genomgång

Bakteriuri behandlas före start av instillationsserie (induktion eller underhållsserie), dock är asymtomatisk bakteriuri under pågående behandling ingen kontraindikation för fortsatta instillationer [\[4\]](#). Patienten bör inte dricka under en period om fyra timmar före instillationen samt två timmar efteråt. Blåsan ska tömmas innan instillation av BCG.

Preparat

Använd Onco-Tice och BCG-Medac, med dosering och hantering enligt FASS.

Instillationstid

Patienten bör hålla instillatet i maximalt 2 timmar (tiden noteras). Immobiliserade patienter bör vändas regelbundet för att uppnå maximal ytkontakt.

Administrering

Blanda suspensionen med steril koksaltlösning under aseptiska förhållanden enligt FASS. Använd handskar och plastförkläde vid hantering av lösningen. BCG skall inte beredas eller hanteras av person med känd immunbrist.

Behandlingsintervall

Induktionsbehandlingen består av en instillation/vecka i 6 veckor, med behandlingsstart cirka 2–4 veckor efter TURB [5].

Underhållsbehandling

Underhållsbehandling förordas av många och bör övervägas efter individuell bedömning i det enskilda fallet. Optimalt schema för underhållsbehandling är inte klarlagt. Baserat på bl.a. immunologiska data föreslås dock i förekommande fall 1 instillation/vecka i 3 veckor vid 3, 6 och 12 månader efter start av induktionsbehandling. En randomiserad studie med 1 355 patienter jämförde underhållsbehandling i tre år med ett år. Den förlängda underhållsbehandlingen minskade inte risken för progression och ökade inte heller den återfallsfria överlevnaden (studien visade en icke-signifikant minskning av återfallsfri överlevnad från 64 procent till 59 procent) [6]. Samtidigt finns det observationella data som visar att de patienter som är återfallsfria efter 3 underhållsinstillationer sällan får återfall [7]. I den nyligen publicerade NIMBUS-studien jämförde man standardbehandling under ett år (15 BCG instillationer) med reducerat antal behandlingar (nio instillationer), men studien avbröts vid interimsanalys då de patienter som erhållit reducerat antal instillationer hade kortare tid till första recidiv [8].

Kinolonprofylax i samband med BCG-instillationerna

I tre randomiserade studier minskade kinolon-behandling i samband med instillationerna biverkningar efter BCG-behandlingen [9-11]. Olika kinolon-preparat användes i studierna, men i samtliga studier gavs en tablett 6 timmar efter BCG-instillatet tömts ut och ytterligare en tablett 12–24 timmar därefter [10], vilket signifikant minskade biverkningar av instillationsbehandlingen och leder till att flera patienten kan fullfölja behandlingarna.

Biverkningar

Vid behandlingsrelaterade biverkningar måste man också värdera om patientens tumörsjukdom motiverar fortsatt BCG-behandling, eller om byte till intravesikal cytostatikabehandling kan vara ett alternativ. Beträffande övriga åtgärder vid lokala och systemiska sidoeffekter, se bifogad översikt.

Vid cystitsymptom kan också dosreduktion till 1/3, 1/10 eller t.o.m. 1/100 av standarddosen eller kortare instillationstid övervägas [12]. Det finns också beskrivningar av sena persisterande ulcererande BCG-infektioner, och tuberkulosodling och PCR-diagnostik på urin avseende tuberkulos bör tas på patienter med oklara inflammatoriska lesioner i urinblåsan, för att i förekommande fall behandla dessa med tuberkulostatika för att undvika skrumplåsa [13]. Majoriteten av BCG-infektioner som kräver tuberkulostatikabehandling uppkommer första två åren efter BCG-behandlingen [1].

Biverkningsformulär

För att kunna identifiera och utvärdera lokala besvär efter instillationsbehandling med BCG och mitomycin eller annan kemoterapi, bör patienten fylla i ett biverkningsformulär efter varje behandling. Mallar för sådana protokoll finns på [RCC:s webbplats](#).

Tabell 1. Behandlingsrekommendationer vid BCG-relaterade komplikationer

Lokala biverkningar	
Cystitsymptom	Paracetamol, NSAID och blåsdämpande farmaka, återuppta BCG-instillationer om förbättring inom ett par dagar
	Kvarstående eller förvärrade symptom • gör uppehåll med BCG • skicka urinodling • starta empirisk antibiotikabehandling
	Kvarstående symptom trots antibiotika och negativ urinodling • ciprofloxacin 5–10 dagar • specifik urinodling avseende tuberkulos och PCR-analys på urin med tuberkulosfrågeställning
	Fortsatt persisterande cystitsymptom • tuberkulostatika och kortison
Hematuri	• skicka urinodling
Symptomatisk granulomatös prostatit	• skicka urinodling avseende tuberkulos och PCR-analys på urin • behandla med kinoloner (ciprofloxacin) • tuberkulostatika om kinoloner ej har effekt • avbryt BCG-behandlingen
Epididymo-orkit	• skicka urinodling avseende tuberkulos och PCR-analys på urin • behandla med kinoloner (ciprofloxacin) • tuberkulostatika om kinoloner ej har effekt • orkidektomi om abscess eller frånvaro av respons på systemisk behandling • avbryt BCG-behandlingen

Systemiska biverkningar	
Feber < 38.5 °C	Ingen behandling. Avvakta ytterligare BCG-behandling till dess symtomen försvunnit.
Feber > 38.5 °C > 48 timmar	Omedelbar utvärdering: • skicka urinodling (allmän och tuberkulos) och PCR på urin för tuberkulos, ta leverstatus och beställ DT torax • kontakta infektionsspecialist för ställningstagande till dubbel- eller trippelbehandling med tuberkulostatika Ingen ytterligare BCG-behandling.

Artralgi och/eller artrit	Ovanlig immunologisk reaktion Vid artralgi och/eller reaktiv artrit: • förskriv NSAID Om utebliven effekt av NSAID och artrit: • kortison eller kinoloner eller tuberkulostatika [14]. Ingen ytterligare BCG-behandling
BCG-sepsis	Kontakta infektionsspecialist

Till vårdenheter som utför instillationsbehandling finns handbok med instruktioner som beskriver hur läkemedlet hanteras, administreras samt uppföljning av symtom och biverkningar. Se [Handbok för behandling med intravesikal instillation vid urinblåscancer \(rsu.se\)](#).

Referenser

1. Holmberg L, Skogmar S, Garmo H, Hagberg O, Häggström C, Gårdmark T, et al. Cumulative incidence of and risk factors for BCG infection after adjuvant BCG instillations. *BJU Int*. 2024.
2. Durant AM, Choudry MM, Madura G, Mi L, Faraj KS, Tyson MD. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy is safe and effective in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) patients with immunomodulating conditions. *Urol Oncol*. 2024;42(1):21.e-e8.
3. Jue JS, Alameddine M, González J, Ciano G. Risk factors, management, and survival of bladder cancer after kidney transplantation. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2021;45(6):427-38.
4. Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol*. 2012;187(2):435-7.
5. Decaestecker K, Oosterlinck W. Managing the adverse events of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Res Rep Urol*. 2015;7:157-63.
6. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*. 2013;63(3):462-72.
7. Holmäng S. Recurrence and progression in patients who were tumour-free at the first and second cystoscopy following intravesical BCG treatment. Abstract no 964. . EAU annual congress 2012 2012.
8. Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M, Mulwijk T, Martínez-Piñero L, Babjuk MM, et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research

- Foundation Randomised Phase III Clinical Trial "NIMBUS". *Eur Urol.* 2020;78(5):690-8.
9. 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(3):935-9.
 10. Damiano R, De Sio M, Quarto G, Di Lorenzo G, Perdonà S, Palumbo IM, et al. Short-term administration of prulifloxacin in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer: an effective option for the prevention of bacillus Calmette-Guérin-induced toxicity? *BJU Int.* 2009;104(5):633-9.
 11. Numakura K, Kobayashi M, Ishida T, Okane K, Suzuki K, Shimoda N, et al. Effect of Levofloxacin on the Efficacy and Adverse Events in Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Treatment for Bladder Cancer: Results of a Randomized, Prospective, Multicenter Study. *Eur Urol Focus.* 2022;8(6):1666-72.
 12. Andius P, Fehrling M, Holmäng S. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy: experience with a reduced dwell-time in patients with pronounced side-effects. *BJU Int.* 2005;96(9):1290-3.
 13. Ströck V, Dotevall L, Sandberg T, Gustafsson CK, Holmäng S. Late bacille Calmette-Guérin infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. *BJU Int.* 2011;107(10):1592-7.
 14. Abdelghani KB, Nacef L, Miladi S, Sellami M, Ouenniche K, Souabni L, et al. Reactive Arthritis following Bacillus Calmette-Guerin Therapy for Bladder Cancer: a Systematic Literature Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(6):39.

BILAGA 6

Intravesikal behandling med mitomycin

Rekommendationer

Mitomycin bör ges med vätskekarens under instillationen för att bibehålla drogens koncentration (⊕⊕⊕).

Optimalt instillationsschema är oklart, dock lönar sig inte underhållsbehandling i mer än ett år (⊕⊕⊕).

Användningsområde

Intravesikal behandling med mitomycin är en adjuvant behandling för att minska återfallsrisken efter TURB hos patienter med intermediär risk för recidiv. Intravesikal cytostatikabehandling har ingen effekt på progressionsrisken. Den ger sannolikt mindre biverkningar än BCG, men har sämre återfallsförebyggande effekt. En metaanalys visade 32 procents ökad riskreduktion för BCG givet med underhållsbehandling jämfört med mitomycin C [1]. Den sämre återfallsförebyggande effekten gäller även på lång sikt [2] och vid separat analys av intermediärriskpatienter [3].

Mitomycin C kan förutom som upprepade instillationer även ges i endos adjuvant postoperativt efter TURB ([bilaga 7](#)).

Neoadjuvanta instillationer med mitomycin har utvärderats i två små randomiserade studier [4, 5], utan säkerställd effekt på recidivfri överlevnad. Ytterligare två randomiserade studier har undersökt preoperativ kemoablation med mitomycin en gång i veckan i fyra veckor före TUR-B [6] och tre gånger i veckan i två veckor [7], respektive. I den dostätare regimen minskade behovet av TUR-B under uppföljningen jämfört [7].

Kontraindikationer

- misstänkt blåsp perforation
- symtomgivande urinvägsinfektion
- makrohematuri

- besvärlig eller traumatisk kateterisering
- amning.

Mitomycin är inte säkert olämpligt vid kronisk KAD-behandling (RIK utgör inte en kontraindikation). Se även aktuell FASS-text.

Preterapeutisk genomgång

Bakteriuri behandlas före start av instillationsserie, dock är asymtomatisk bakteriuri under pågående behandling ingen kontraindikation för fortsatta instillationer. Patienten bör inte dricka under en period om fyra timmar före instillationen samt två timmar efteråt. Blåsan ska tömmas innan instillation av mitomycin C.

Preparat

40 mg mitomycin C löses i 40 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning.

I en prospektiv randomiserad studie [8] ökade återfallsfriheten från 28 procent till 45 procent efter tre år genom att mitomycinbehandlingen optimerades.

Instillationstid

Patienten bör hålla instillatet i 2 timmar (tiden noteras) och bör vara så rörlig som möjligt under instillationen, och om patienten är liggande kan patienten byta kroppsläge var femtonde minut för att uppnå maximal ytkontakt med blässlemhinnan.

Administrering

Använd handskar och för ändamålet godkända skyddskläder. 40 mg mitomycin löses i 40 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning. Lösningen ska användas direkt efter blandning. Vid lägre dos (10–20 mg) bereds det på samma sätt till 1 mg/1 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning. Använd slutet system vid blandningen, antingen det som medföljer från Medac eller Phaseal. Den färdigblandade lösningen instilleras i tom urinblåsa. Efter instillationen avlägsnas katetern, och patienten behåller lösningen i minst 1 timme, helst 2 timmar. Alternativt kvarlämnas katetern stängd för att sedan tappa ut lösningen, varvid katetern avlägsnas och läggs i behållare för cytostatika.

Mitomycin C är starkt lokalretande och vid miktionen bör kontakt med förhud och blygdläppar undvikas. Kvinnor rekommenderas därför att använda kateter och tvätta underlivet direkt efteråt. Män kan ”kissa” ut lösningen sedan

förhuden retraherats, men bör tvätta ollonet efteråt. Substansen kan ge hudrodnad och t o m sårbildning vid spill på huden. I förekommande fall bör huden sköljas noga med rikligt med vatten.

Urinen innehåller cytostatika och bör neutraliseras med ättika (24 %) som hålls i toaletten innan patienten spolar. Patienter som klarar sig själva kan få med sig syra hem och miktera hemma, medan äldre patienter bör stanna kvar på sjukhuset och miktera i flaska eller i bäcken/Texashatt så att ättika kan tillsättas innan det spolat ut.

Mitomycin är gentoxiskt och därför ska både män och kvinnor i fertil ålder använda preventivmedel för att förhindra graviditet under och 6 månader efter avslutad behandling (FASS). Av samma skäl skall inte mitomycin beredas eller hanteras av gravida eller ammande.

Behandlingsintervall

Behandlingen ges vanligen 1 g/vecka i 6 veckor med start 2–4 veckor efter TURB. Underhållsbehandling kan ges, dock finns det inget som stöder längre underhållsbehandling än i 1 år. Optimalt behandlingsschema är oklart.

Biverkningar

Kemisk cystit, bestående av trängningar, dysuri, ökad miktionsfrekvens och ömhet suprapubiskt, rapporteras i upp till 25 procent av fallen [9]. I svåra fall kan antikolinergika eller antiinflammatoriska läkemedel provas [10]. Vid kvarstående besvär får man överväga att avbryta behandlingen. Hudreaktioner och klåda förekommer hos upp till 9 procent och kan ibland behöva behandlas med antihistamin och i svårare fall steroider. Blåsulcerationer och förkalkningar kan ses i månader upp till år efter behandling, men de kan vara asymtomatiska.

Biverkningsformulär

För att kunna identifiera och utvärdera lokala besvär efter instillationsbehandling med BCG och mitomycin eller annan kemoterapi, bör patienten fylla i ett biverkningsformulär efter varje behandling. Mallar för sådana protokoll finns på [RCC:s webbplats](#).

Till vårdenheter som utför instillationsbehandling finns handbok med instruktioner som beskriver hur läkemedlet hanteras, administreras samt uppföljning av symtom och biverkningar. Se [Handbok för behandling med intravesikal instillation vid urinblåscancer \(rsu.se\)](#).

Referenser

1. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56(2):247-56.
2. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol.* 2009;56(2):260-5.
3. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2010;57(5):766-73.
4. Carrión DM, Gómez Rivas J, Aguilera Bazán A, Ballesteros Ruiz C, Álvarez-Maestro M, Ríos González E, et al. The benefit of a neoadjuvant instillation of chemotherapy in non-muscle invasive bladder cancer: Interim analysis of the PRECAVE randomized clinical trial. *Arch Esp Urol.* 2021;74(9):883-93.
5. Lee HW, Lee HH, Park EY, Park WS, Kim SH, Joung JY, et al. Clinical Efficacy of Neoadjuvant Intravesical Mitomycin-C Therapy Immediately Before Transurethral Resection of Bladder Tumor in Patients With Nonmuscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Results of a Prospective, Randomized Phase II Study. *J Urol.* 2023;209(1):131-9.
6. Mostafid AH, Porta N, Cresswell J, Griffiths TRL, Kelly JD, Penegar SR, et al. CALIBER: a phase II randomized feasibility trial of chemoablation with mitomycin-C vs surgical management in low-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2020;125(6):817-26.
7. Lindgren MS, Hansen E, Azawi N, Nielsen AM, Dyrskjot L, Jensen JB. 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):206-11.
8. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):597-604.
9. Griffin JG, Holzbeierlein J. Side effects of perioperative intravesical treatment and treatment strategies for these side effects. *Urol Clin North Am.* 2013;40(2):197-210.
10. Luckenbaugh AN, Marks RM, Miller DC, Weizer AZ, Stoffel JT, Montgomery JS. A Management Algorithm for Mitomycin C Induced Cystitis. *Bladder Cancer.* 2017;3(2):133-8.

BILAGA 7

Adjuvant instillation av epirubicin eller mitomycin i endos efter transuretral resektion

Flera randomiserade studier och en metaanalys [1] har visat att endosinstillationsbehandling med epirubicin eller mitomycin direkt efter TURB (optimalt inom 6 timmar) resulterar i färre återfall jämfört med om ingen tilläggsbehandling ges. Instillation vid overt eller misstänkt perforation bör dock inte utföras pga. risk för svåra lokala biverkningar [2]. Sådan tilläggsbehandling rekommenderas för primär blåscancer som enligt EAU:s prognostiska modell har låg risk för progression och solitära recidiv som uppkommer mer än ett år efter primärresektionen. Verkningsmekanismen för engångsinstillation tros vara kemoresektion av eventuell kvarlämnad tumör och/eller att behandlingen hindrar att tumörceller som flyter runt i blåsan efter operation kan implantera sig i blåsmukosan och därmed ge upphov till återfall. Emellertid har kritik riktats mot EAU:s generella rekommendation av följande orsaker:

1. Behandlingen verkar endast hindra mycket små återfall (mediandiameter 3 mm i bägge grupperna i metaanalysen [1], och merparten av recidiven var < 5 mm diameter i en randomiserad svensk studie [3]).
2. Antalet patienter som måste behandlas för att förhindra ett återfall är fler än 10.
3. Behandlingen gynnar framför allt patienter med liten singelprimärtumör [4].
4. Det finns flera fallbeskrivningar av biverkningar efter tidig instillation där man har missat att det förelåg en perforation i samband med TURB [2].
5. Postoperativt spoldropp med natriumklorid i 18 timmar har i en randomiserad studie givit samma recidivförebyggande effekt som mitomycin i endos, men med mindre biverkningar [5]. Randomiserade studier som undersökt spoldropp med sterilt vatten [6] och jämfört med spoldropp i 24 timmar med mitomycin i endos har påvisat samma recidivförebyggande effekt [7, 8]. Data är dock begränsade och optimal

längd av och typ av spoldropp är oklart. Dessutom saknas studier med non-inferiority-design.

Användningen av endosinstillation är ett av flera tänkbara verktyg för att reducera återfallsfrekvensen efter TURB (se [bilaga 3](#)) och varje klinik får därför utifrån egna logistiska och ekonomiska bevekelsegrunder välja den för enheten bästa kombinationen av åtgärder för att nå målet för minskad återfallsfrekvens efter TURB, där engångsinstillation är den åtgärd som har bäst evidens [1]. Förbättrad utbildning och TURB-teknik bör dock säkerställas vid samtliga enheter.

Referenser

1. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016;69(2):231-44.
2. Elmamoun MH, Christmas TJ, Woodhouse CR. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int*. 2014;113(5b):E34-8.
3. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol*. 2008;179(1):101-5; discussion 5-6.
4. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol*. 2009;55(4):773-80.
5. Onishi T, Sekito S, Shibahara T, Uchida K, Sasaki T. The role of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection in patients with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol*. 2018;52(5-6):385-8.
6. Onishi T, Sugino Y, Shibahara T, Masui S, Yabana T, Sasaki T. Randomized controlled study of the efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2017;119(2):276-82.
7. Whelan P GG, Stower M et al, . Preliminary results of a MRC randomised controlled trial of post-operative irrigation of superficial bladder cancer abstract 708 American Society of Clinical Oncology 2001;20:2001.
8. Zhou Z, Zhao S, Lu Y, Wu J, Li Y, Gao Z, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *World J Urol*. 2019;37(6):1075-84.

BILAGA 8

Radikal cystektomi

Inför cystektomi ska patienten ha utretts och informerats enligt checklistan i [bilaga 1](#).

Utredning ska vara utförd avseende förekomst av tumör och sten i övre urinvägarna samt tumör inklusive carcinoma in situ engagerande prostatiska uretra/blåshals hos kvinna. Övriga faktorer av betydelse inför ingreppet finns listade i [bilaga 1](#).

Cystektomi med blåssubstitution kan övervägas i frånvaro av tumör på prostatiska uretra hos män och blåshals hos kvinnor. I övriga fall, liksom vid utbredd carcinoma in situ i blåsan, bör i stället cystoprostatourektomi respektive cysturektomi övervägas.

Radikal cystektomi vid urotelial tumör innefattar lymfkörtelutrymning till iliakabifurkationen. Det finns ingen stark evidens för förbättrad sjukdomsfri överlevnad vid mer extensiv körtelutrymning till aortabifurkationen [1]. Sådan extensiv kirurgi kan dock vara av diagnostiskt värde vid avancerat tumörstatus (T3b–T4a). I TNM-klassifikationen version 8 klassificeras lymfkörtelmetastas på iliaca communis-nivå dessutom som N3-sjukdom. Emellertid finns det flera retrospektiva genomgångar som visar samma överlevnad för patienter med körtelspridning nedom iliakabifurkationen som ovan [2–4]. Vid intraoperativt fynd av makroskopiska körtelmetastaser (N2–N3), kan patienter i frånvaro av annan tumörspridning bli föremål för radikal cystektomi och lymfkörtelutrymning utifrån befintliga data [5], i väntan på resultat från två pågående randomiserade studier (LEA respektive SWOG). Unilateral nervsparande cystektomi kan hos yngre män med önskemål om bevarad erektion (IIEF score > 21) och hos kvinnor med aktivt samliv utifrån FSFI-score utföras vid sidolokaliserad organbegränsad sjukdom ($\leq$ T2). Hos kvinnor förbättras funktionellt utfall efter blåssubstitution om både nervsparande och uterusparande cystektomi utförs [6]. Otillräckliga data föreligger för att för män rekommendera någon form av prostatasparande cystektomi jämfört med nervsparande cystektomi [7].

Eventuell uretrectomi hos män utförs subtotalt. Fossa naviculare uretrae ingår således inte i preparatet.

Radikal cystektomi hos kvinnor innefattar samtidig uretrektomi om inte blåssubstitution planeras. Hystero-salpingektomi utförs, liksom exstirpation av två tredjedelar av kraniala främre vaginalväggen. Vid blåssubstitution delas uretra ett par millimeter nedom blåshalsen. I förhållande till blåstumörens lokalisation sparas kontralateralt ovarium hos menstruerande kvinnor.

Rekonstruktion av urinkanalen efter cystektomi/cysturetrektomi individualiseras till ureteroenterostomi, ortotopt blåssubstitut (i frånvaro av utbredd carcinoma in situ i blåsan samt tumörengagemang i prostatiska uretra och blåshals hos man respektive kvinna), kutan uretärstomi eller kontinent kutan urinavledning.

Risken för parastomalt bräck vid ureteroenterostomi halveras två år efter cystektomi vid anläggande av ett profylaktiskt retromuskulärt lättviktsnät (HR 0.45 (0.24-0.86)) [8].

Referenser

1. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübben H, Albers P, Wolff JM, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol.* 2019;75(4):604-11.
2. Jensen JB, Uhløi BP, Jensen KM. Evaluation of different lymph node (LN) variables as prognostic markers in patients undergoing radical cystectomy and extended LN dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int.* 2012;109(3):388-93.
3. 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(4 Pt 1):1218-23; discussion 23-4.
4. Tarin TV, Power NE, Ehdaie B, Sfakianos JP, Silberstein JL, Savage CJ, et al. Lymph node-positive bladder cancer treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: effect of the level of node positivity. *Eur Urol.* 2012;61(5):1025-30.
5. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014;66(6):1065-77.
6. Gross T, Meierhans Ruf SD, Meissner C, Ochsner K, Studer UE. Orthotopic ileal bladder substitution in women: factors influencing urinary incontinence and hypercontinence. *Eur Urol.* 2015;68(4):664-71.
7. Jacobs BL, Daignault S, Lee CT, Hafez KS, Montgomery JS, Montie JE, et al. Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. *J Urol.* 2015;193(1):64-70.
8. Liedberg F, Kollberg P, Allerbo M, Baseckas G, Brändstedt J, Gudjonsson S, et al. Preventing Parastomal Hernia After Ileal Conduit by the Use of a Prophylactic Mesh: A Randomised Study. *Eur Urol.* 2020;78(5):757-63.

BILAGA 9

Patienter ej lämpliga för cisplatin

Följande faktorer gör att cisplatin ej är lämpligt:

- ECOG/WHO ≥ 2 , Karnofsky < 80
- GFR < 50 ml/min
- Betydande samsjuklighet
- Hjärtsvikt NYHA klass III–IV
- Hörselnedsättning grad ≥ 3
- Perifer neuropati grad ≥ 2

WHO performance status	
0	Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
1	Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
2	Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
3	Kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till säng eller stol mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
4	Klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är helt bunden till säng eller stol.

Karnofsky index	
100	Inga besvär
80	Kan med viss svårighet fungera normalt
60	Kräver hjälp tidvis med ADL (dagliga aktiviteter) men klarar sig huvudsakligen själv och behöver bara hjälp ibland
40	Ofta sjukhusvårdad, kräver assistans med ADL och behöver vård
20	Kräver sjukhusvård hela tiden

New York Heart Association (NYHA) klassifikation av hjärtsvikt	
NYHA I	Inga symtom
NYHA II	Lätt hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet efter fysisk aktivitet vid mer än måttlig ansträngning (springa, gå i trappor)
NYHA III	Medelsvår hjärtsvikt med symtom redan vid lätt till måttlig ansträngning (påklädning, promenad)
NYHA IV	Svår hjärtsvikt med symtom på hjärtsvikt redan i vila

Gradering av perifer neurotoxicitet (WHO 1979)	
Grad 0	Ingen
Grad 1	Parestesier och/eller nedsatta senreflexer
Grad 2	Svåra parestesier och/eller lätt svaghet
Grad 3	Intolerabla parestesier och/eller uttalad svaghet
Grad 4	Förlamning

Ototoxicitet	
Grad 0	Normal hörsel
Grad 1	Hörselnedsättning enbart vid audiometri
Grad 2	Tinnitus eller hörselnedsättning som inte kräver hörapparat
Grad 3	Tinnitus eller hörselnedsättning med användande av hörapparat
Grad 4	Allvarlig ensidig eller bilateral hörselförlust (dövhet) som ej är korrigerbar

BILAGA 10

Intrauretral cytostatikabehandling

För behandling av högt differentierad uretratumör och intrauretrala kondylom har lokal applikation av olika cytostatika använts – tiotepa, Epodyl och 5-fluorouracil (5-FU).

Av rapporterade preparat förefaller 5-FU vara dels det effektivaste medlet, dels det medel som leder till minst biverkningar. Efter blåstömning appliceras 5 procent 5-fluorouracilkräm (licenspreparat: Efudix, Roche 50 mg/ml i tub om 20 g) två gånger i veckan med hjälp av pip i uretra så att hela uretra fylls med krämen. Krämen behålls 60 minuter med hjälp av penisklämma. Det är viktigt att patienten får instruktioner om att undvika kontakt med huden. Skrotalkontakt förebyggs med suspensoar. Erfarenheten av intrauretral cytostatikabehandling hos kvinnor enligt ovan är begränsad. Behandlingens längd individualiseras men upprepas, och endoskopisk kontroll bör ske efter cirka en veckas behandling (meatala kondylom har alltid försvunnit inom åtta dygn). Som regel följs behandlingen av cirka en veckas dysuri men bortsett från meatusstenoser hos män har behandlingen varit komplikationsfri [1, 2].

Referenser

1. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. J Urol. 2004;172(4 Pt 1):1342-7.
2. Batista CS, Atallah AN, Saconato H, da Silva EM. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2010(4):Cd006562.

BILAGA 11

En rök- och alkoholfri operation

Rökfri operation

Sedan 2021 har primärvården ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån befolkningens behov och patientens individuella behov.

Jämfört med icke-rökare har rökare tre gånger förhöjd risk att drabbas av blåscancer, och detta medför att många patienter som aktualiseras för kirurgi för blåscancersjukdomen är rökare. Två randomiserade svenska studier har visat att rökstopp inför kirurgi halverar risken för komplikationer vid allmän kirurgi och ortopedisk kirurgi [1, 2], även när rökstoppet sker i omedelbar anslutning till kirurgin. Rökavvänjning före kirurgi kan därför jämföras med patientsäkerhetsarbete. Inför kirurgi är många patienter välmotiverade att sluta röka, och upp till en av tre patienter visade sig vara fortsatt rökfria ett år efter operationen [1], med de positiva konsekvenser det har för hälsan på sikt. Ju längre tid före en operation ett rökuppehåll görs, desto lägre risk för komplikationer i samband med operation. Effekten av riskreduktion ökar med 19 procent för varje vecka som patienten håller uppe med att röka preoperativt [3].

För att ha de bästa möjligheterna att uppnå rökstopp fordras kvalificerad rådgivning [4], bäst förutsättning finns normalt sett vid lokal rökavvänjningsmottagning, antingen inom specialiserad vård eller inom primärvården. I första hand rekommenderas nikotinläkemedel [5], dessa är receptfria och har bäst chans att lyckas om plåster (långverkande) kombineras med något mer snabbverkande preparat såsom tuggummi, tablett eller spray [6]. I andra hand används vareniklin (Champix) eller bupropion (Zyban) vilka är receptbelagda. Vareniklin verkar som en agonist på nikotinreceptorn samtidigt som den blockerar tillfört nikotin. Behandlingen inleds 1–2 veckor innan rökstopp och dosen trappas upp under en vecka. Bupropion är en selektiv neuronal återupptagshämmare av katekolaminer (noradrenalin och dopamin) som minskar röklust och abstinens. Även bupropion trappas upp under en vecka innan rökstopp [4].

En dansk randomiserad studie som utvärderade en kombination av rök- och alkoholabstinens före radikal cystektomi med endpoint-postoperativa komplikationer, där en kvalitativ förstudie blev väl emottagen av patienterna [7], kunde tyvärr inte påvisa en signifikant minskning av postoperativa komplikationer inom 30 dagar postoperativt [8]. Däremot har en annan studie, med betydligt fler inkluderade patienter, kunnat påvisa en ökad risk för allvarliga komplikationer inom 30 dagar från cystektomi hos äldre rökare vilket är ett starkt motiv för preoperativt rökstopp så snart som möjligt [9], liksom utfallet i en meta-analys som visar att svaret på neoadjuvant kemoterapi är sämre hos rökare, liksom den sjukdomsfria överlevnaden [10].

Alkoholfri operation

Under 2018 gick ordföranden i 9 opererande specialitetsföreningar (inklusive Svensk Urologisk Förening) samt ordförande i Svenska Läkaresällskapet ut på DN-debatt och ställde tydliga önskemål om alkoholfria operationer [11]. Den patofysiologiska bakgrunden kan hänföras till följande mekanismer:

- Hemostas. Alkoholen interagerar med hemostasen och påverkar trombocytfunktion, fibrinolysaktivitet och plasminogenaktivering. Den största risken i operationssammanhang består emellertid i ökad koagulationstid per- och postoperativt [12].
- Infektion. Den generellt ökade alkoholrelaterade infektionsrisken beror framför allt på hämning av det cellulära försvaret [13]. I samband med kirurgi är det visat att det samlade immunsvaret (typ 4-reaktionen) är försämrat hos alkoholpatienter. Detta korrelerar direkt med den postoperativa infektionsrisken [14], med fokus på sårinfektioner, UVIer och pneumonier. I en klinisk studie på 213 manliga tarmopererade patienter såg man att 38 % bland de 121 som var högkonsumenter fick pneumonier jämfört med 10 % resp. 7 % hos två kontrollgrupper av socialt drickande respektive helnyktra patienter. Som helhet var infektionsfrekvensen ökad 3–4 gånger hos högkonsumenterna [15].
- Hjärta-kärl. Den ökade kardiovaskulära belastningen inkluderar alkoholens blodtryckshöjande effekt, arytmibenägenhet och subklinisk kardiomyopati med dilaterad vänsterkammare och reducerad ejektionsfraktion [15–18].
- Stress. Alkoholkonsumtionen i sig, såväl som abstinens, medför också en stressbelastning med förhöjd sympatikustonus och aktiverad hypofys–binjureaxel, medförande ett ökat stressvar intraoperativt med förhöjd adrenalin-, noradrenalin- och kortisolkoncentration i plasma i tillägg till själva kirurgins stressvar [19]. Detta kan ytterligare öka risken för kliniskt relevanta komplikationer.

Sammanfattningsvis har de flesta högkonsumenter någon form av subklinisk organpåverkan korrelerat med risk för kirurgiska komplikationer; nästan alla har reducerad akut immunkapacitet, påverkad hemostas och ökad stressberedskap. Varannan till var tredje har reducerad hjärtfunktion [12, 19]. Det är visat att de flesta av dessa dysfunktioner är reversibla [20] inom 1 vecka till 8 veckor vid nykterhet.

Definition av riskbruk för alkohol

Med riskbruk av alkohol menas vanligen

- > 10 standardglas/vecka för både män och kvinnor
- ≥ 4 standardglas vid ett tillfälle för både män och kvinnor
- Ökad känslighet, t.ex. graviditet, sjukdom, läkemedelsinteraktion, beroenderisk
- Ett standardglas innehåller 12 gram alkohol. Detta finns i t ex 50 cl folköl, 33 cl starköl, 12 cl vin, 4 cl sprit.

Källa: Socialstyrelsen.se

Referenser

1. Lindström D, Sadr Azodi O, Wladis A, Tønnesen H, Linder S, Näsell H, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg.* 2008;248(5):739-45.
2. Näsell H, Adami J, Samnegård E, Tønnesen H, Ponzer S. Effect of smoking cessation intervention on results of acute fracture surgery: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(6):1335-42.
3. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, Ebbert JO. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2011;124(2):144-54.e8.
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor Stöd för styrning och ledning 2018 [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-6-24.pdf>.
5. Thomsen T, Villebro N, Möller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):Cd002294.
6. Larsson M. Läkare första länken i rökavvänjningskedjan. *Lakartidningen.* 2012;109(11):558-61.
7. Lauridsen SV, Thomsen T, Kaldan G, Lydom LN, Tønnesen H. Smoking and alcohol cessation intervention in relation to radical cystectomy: a qualitative study of cancer patients' experiences. *BMC Cancer.* 2017;17(1):793.
8. Lauridsen SV, Thomsen T, Jensen JB, Kallemose T, Schmidt Behrend M, Steffensen K, et al. Effect of a Smoking and Alcohol Cessation

- Intervention Initiated Shortly Before Radical Cystectomy-the STOP-OP Study: A Randomised Clinical Trial. *Eur Urol Focus*. 2022;8(6):1650-8.
9. Haeuser L, Marchese M, Schrag D, Trinh QD, Chang SL, Kibel AS, et al. The impact of smoking on radical cystectomy complications increases in elderly patients. *Cancer*. 2021;127(9):1387-94.
 10. Cacciamani GE, Ghodoussipour S, Mari A, Gill KS, Desai M, Artibani W, et al. Association between Smoking Exposure, Neoadjuvant Chemotherapy Response and Survival Outcomes following Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;204(4):649-60.
 11. Dagens Nyheter. 2018.
 12. Tønnesen H, Petersen KR, Højgaard L, Stokholm KH, Nielsen HJ, Knigge U, et al. Postoperative morbidity among symptom-free alcohol misusers. *Lancet*. 1992;340(8815):334-7.
 13. Szabo G, Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(2):220-32.
 14. Spies CD, Nordmann A, Brummer G, Marks C, Conrad C, Berger G, et al. Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40(6):649-56.
 15. Kelbaek H, Nielsen BM, Eriksen J, Rabøl A, Christensen NJ, Lund JO, et al. Left ventricular performance in alcoholic patients without chronic liver disease. *Br Heart J*. 1987;58(4):352-7.
 16. Rupp H, Brilla CG, Maisch B. [Hypertension and alcohol: central and peripheral mechanisms]. *Herz*. 1996;21(4):258-64.
 17. Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart. *Herz*. 2001;26(5):345-52.
 18. Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Paré JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *Jama*. 1995;274(2):149-54.
 19. Tønnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, Rasmussen V, Hauge C, Pedersen IK, et al. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. *Bmj*. 1999;318(7194):1311-6.
 20. Oppedal K, Møller AM, Pedersen B, Tønnesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(7):Cd008343.

BILAGA 12

Anvisningar för histologi och cytologi

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn: Cancer i urinvägarna			Dok.nr: 2
Framtaget av: URO-KVAST	Utgåva: Version 2.1	Fastställt: 2023	Sidor: 19

Riktlinjer för omhändertagande och besvarande av cancer i urinvägarna utformade av KVAST (Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom Svensk Förening för Patologi).

I. Innehållsförteckning

- II. Klinisk bakgrundsinformation
- III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover
- IV. Anamnestic remissinformation
- V. Hantering av prover på patologilaboratoriet/Utskriftningsanvisningar
- VI. Analyser
- VII. Rekommenderade klassifikationssystem
- VIII. Information i remissens svarsdel
- IX. Administrativt
- X. Övrigt
- XI. Referenser
- Appendix 1. Immunhistokemiska färgningar
- Appendix 2. Förslag på svarsmallar för cystektomi

II. Klinisk bakgrundsinformation

I Sverige diagnosticeras ca 3600 fall med cancer i urinvägarna per år, varav ca 3200 i urinblåsan. Symptomen på urotelial cancer är vanligen makroskopisk hematuri. Detta ger anledning till utredning av urinvägarna med cystoskopi. I den kliniska rutinen ingår blåssköljväska/kastad urin, sköljväska från uretra, biopsitagning med kall klocktång och TUR-B. Biopsitagning från olika lokaler i blåsan (mapping) förekommer också.

Den vanligaste typen av cancer i urinblåsan är urotelial cancer som utgör mer än 90%. Skivepitelcancer utgör 5% och adenocarcinom 0.5–2%. Enbart 5–10% av urotelial cancer uppstår i njurbäcken och/eller i uretärer.

Urotelial carcinoma in situ (Tis) ter sig ibland kliniskt som en rodnad i urinblåsan, men det är ovanligt som enskilt patologiskt fynd (1–3%). Icke-BCG-responsiv eller BCG-refraktär Tis är en indikation för primär cystektomi, då naturförloppet leder till invasiv tumör i 50% av fallen inom 5 år. Därför är det mycket viktigt att man är säker på diagnostiken av CIS. Behandling med BCG eller mitomycin av icke-muskelinvasiva tumörer inklusive Tis är rutin i kliniken.

Tis förekommer oftare synkront med eller efter högradig papillär eller invasiv urotelial cancer. Frekvensen av samtidig Tis hos patienter med T1 eller blåscancer av högre stadie är 50–60%.

Uroteliala tumörer är oftast papillära även om de är invasiva. I urinblåsan utgörs nyupptäckt urotelialcancer i 70–85% av fallen av icke muskelinvasiva stadier (pTis, pTa och pT1). Icke muskelinvasiv blåscancer har ofta multipla recidiv och i 10–20% av fallen ses progression till muskelinvasiv cancer.

Det är vanligt att tumörer har en blandning av konventionell urotelial cancer, histologiska subtyper och/eller divergerande differentiering. I dessa fall är det viktigt att ange de olika komponenterna, eftersom det har betydelse för prognos och val av behandling, och det rekommenderas också att försöka kvantifiera dem. Vissa histologiska subtyper av urotelial cancer har sämre prognos än ren urotelial cancer justerat för tumörstadium och anses vara högrisk tumörer.

Vid invasiv tumörväxt ska invasionsdjupet bedömas enligt TNM. Engagemang av detrusormuskulatur leder oftast till cystektomi.

Detta dokument omhandlar hantering och diagnostik av biopsier/TUR-B, cystektomipreparat och biopsier/resektat från övre urinvägarna.

III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Som fixativ rekommenderas buffrad formalin 10% (formaldehyd 4%). Använd en volym motsvarande minst 10 gånger preparatvikten.

1. **Biopsier:** Antalet biopsier anges för varje fraktion. Numreras enligt remissuppgifter.
2. **TUR-B-material:** För säkrare bedömning av invasion är fraktionering av resektionsmaterialet i huvudprov och tumörbas önskvärt.

- 3. Cystektomipreparat:** Inskickas färskt eller formalinfyllt. Preparatet kan lämnas till patologavdelningen färskt och ouppklippt med kateter i uretra, alternativt fylls blåsan maximalt via kateter med formalin (buffrad formalin 10%). Kateter och uretra knyts om, uretärer utmärkes på valfritt sätt. Om detta förfarande inte är genomförbart fixeras blåsan uppklippt i framvägg så att formalin kommer in i blåsan utan fördröjning.
- 4. Nefrektomi/uretärektomipreparat:** Inskickas färskt eller formalinfixerat. Fixeringssnitt av njuren kan läggas från lateralt.

IV. Anamnestisk remissinformation

Av remissen ska följande framgå:

Patientens namn och personnummer.

Remitterande enhet och läkare.

Känd smittfara (HIV, HBV, HCV).

Datum och tidpunkt när preparatet lagts i formalin om det inte skickas färskt.

Adekvata uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd samt eventuell tidigare BCG-/mitomycinbehandling/gemcitabin/docetaxel/epirubicin, eventuell tidigare radioterapi och tidigare lokalisation av behandlad tumör.

Uppgifter om vad biopsi/operationsmaterialet i sin helhet omfattar.

Antalet burkar skall anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk ska överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket).

V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar

1. Biopsier – mapping

Varje fraktion bäddas i separata kassetter. Materialet snittas i 2–3 nivåer.

2. TUR-B material

Preparatmängd uppskattas (ml eller gram) och noteras. Separata fraktioner undersökes var för sig. Allt material (upp 10 ml eller 10g) undersökes. Vid mer material bäddas initialt 6–8 kassetter. Mängden kvarvarande material noteras. Materialet snittas i en eller flera nivåer.

Rekommendation: om det i den initiala bäddningen påvisas invasion i lamina propria (pT1), bädda mer eller resten av materialet. Detta för att utesluta

invasion i detrusormuskeln. Muskelinvasion (pT2) har sämre prognos och behandlingen är mer aggressiv.

3. Kirurgiska blåsresektat (ej TUR-B)

Hanteras beroende på frågeställning.

4. Cystektomipreparat

Preparatet mottages färskt eller formalinfyllt.

Ouppklippt, ofixerad blåsa fylls maximalt med formalin via kateter, varefter en sutur eller snöre knyts om uretra och katetern.

Alternativt fixeras blåsan uppklippt och uppnålad på platta.

Lägg preparatet i formalin för fixering cirka 2 dygn.

Beskriv typ av operationspreparat.

Mät urinblåsan och eventuellt medföljande organ. Inspektera utsidan, tuscha eventuellt resektionsytor, speciellt om misstanke på tumörgenombrott.

Om det finns en vidhängande prostata kan man börja med utskärning av denna som bör handläggas enligt liknande protokoll som prostatektomipreparat (KVASt prostata), dock med horisontella snitt av prostatabasen vid övergången till urinblåsa. I cirka 30% av cystoprostatektomierna vid blåscancer hittas även prostatacancer som bör rapporteras.

Om vidhängande uterus/vagina finns undersöks om tumöröverväxt föreligger.

Om det finns makroskopisk synlig tumör i urinblåsan beskriv växtsättet (uni/multifokal), lokalisation, tumörmått i mm och tumörens djupaste invasion, ffa om växt i perivesikal fettväv eller ut i resektionsyta.

Om ingen makroskopisk synlig tumör ses, beskriv slemhinnan noggrant ex rodnad, hemorrhagisk, indragen eller slät, ärr efter tidigare TUR, divertiklar.

Perivesikal fettväv undersöks med avseende på lymfkörtelförekomst.

Separata lymfkörtelfraktioner undersöks var för sig.

Bitar till mikroskopisk undersökning

Tumör undersöks med en bit/cm av tumörens största diameter alternativt med storsnitt. Bitarna skall även omfatta djupaste tumörväxt samt resektionsrand i anslutning till tumören. Det är ofta lämpligt att dessutom undersöka ett urval av vävnadsbitar från urinblåsan (blåsbotten, framvägg, bakvägg, höger och vänster sidovägg, blåstak) samt från uretäröstier.

Om det inte finns någon tumör rekommenderas att hela ärrområdet/områdena bäddas.

Båda uretärernas resektionsränder bäddas, om inte separata preparat av dessa har skickats med. Uretras resektionsrand bäddas.

Prostata bäddas enligt ovan.

Vid makroskopisk misstanke om överväxt på uterus eller andra medföljande organ skall bitar tas för dokumentation av överväxt samt säkerställande av radikalitet.

Varje lymfkörtelfraktion undersöks separat. Bäst resultat erhålls om samtliga körtlar bäddas var för sig. Mindre lymfkörtlar (<4 mm i största diameter) som inte delas kan dock läggas samman i en kassett. Resterande fettvävnad kan bäddas men det är inte obligatoriskt. I detta material ses ofta små lymfkörtlar vid mikroskopering.

5. Nefrektomi/uretärektomier med njurbäcken eller uretärtumör

Njurbäckentumör

Mät hela preparatet, njuren och uretärens längd.

Inspektera utsidan, tuscha eventuellt resektionsytor, speciellt om misstanke på tumörgenombrott. Klipp upp uretären och skär vidare genom njurhilus så att njuren delas i 2 delar.

Beskriv tumören/tumörernas lokalisation, storlek och utseende samt eventuell makroskopisk invasion i njurparenkym och peripelvin/perinefrisk fettväv.

Ta bit från uretärens resektionsrand.

Ta bit från resektionsranden av njurven/artär.

Tumör undersöks med en bit/cm av tumörens största diameter alternativt med storsnitt. Bitarna skall även omfatta relation till njurparenkym och peripelvin/perinefrisk fettväv.

För att utreda förekomst av multifokal (mikroskopisk) tumör rekommenderas även bitar från uretär (tvärsnitt med 2 cm intervall).

Uretärtumör

Vid uretärtumör mät tumörutbredning (längd, diameter) samt avstånd till longitudinell och cirkumferentiell resektionsrand. Representativa bitar tas från tumören samt från andra delar av uretären (efter uppklippning och inspektion av slemhinnan, alternativt tvärsnitt med 2 cm intervall av hela uretären).

Longitudinella och cirkumferenta resektionsytor bäddas.

VI. Analyser

Som rutinfärgning används HE men tillägg med Van Gieson (VG) eller annan färgning, t ex trikrom är till hjälp för att bedöma invasionsdjup och relation till muscularis propria.

Immunhistokemi är inte rutin men kan vara användbar vid svårtolkad bild. Exempelvis kan reaktiva urotelförändringar vara svåra att skilja från Tis.

Tis:

- CK20 är vanligen positiv i hela urotelets tjocklek.
- CK20 är positiv vid CIS där urotelet är delvis avlossat/denuderat och i individuella celler i pagetoid variant av Tis.
- Ki67 visar ökat proliferationsindex och i flera nivåer.
- P53 uppvisar vanligen diffus stark nukleär infärgning genom hela urotelets tjocklek eller är helt negativ/null.
- CD44 är vanligen negativ eller basalt positivt.

Normalt/Reaktivt:

- CK20 positiv i paraplyceller.
- Ki67 positiv basalt men kan visa mer uttalad positivitet vid reaktiva förändringar.
- CD44 positiv basalt i normalt urotel och vid reaktivt ökad positivitet upp genom urotelet. Urotelialt papillom har samma infärgningsmönster som normalt flackt urotel.

Vid blåstumörer som är svårtolkade med ex differentialdiagnostik mot metastas av skivepitelcancer eller prostatacancer kan följande antikroppar användas:

CK7	positiv i nästan alla uroteliala carcinom (90%) och i 15% av prostatacancer.
CK20	positiv i de flesta uroteliala carcinom (60%) och adenocarcinom, negativ i skivepitelcancer och prostatacancer.
GATA3	positiv i de flesta uroteliala carcinom (75%), negativ i prostatacancer.
p63	positiv i de flesta uroteliala carcinom (80%), negativ i prostatacancer.
Uroplakin 2	positiv i uroteliala carcinom (ca 63–73%), mycket specifik för urotel.
CDX2	positiv i körteldifferentiering och adenocarcinom, både i primära adenocarcinom i urinblåsa och vid överväxt/metastas från colorektalt adenocarcinom, negativ i prostatacancer.

Var god se Appendix 2 för ytterligare immunhistokemi.

MMR-testning av övre urinvägstumörer

Bedömning av MMR-proteiner bör utföras på samtliga resektat av uroteliala tumörer från övre urinvägarna, då Lynchs syndrom ligger bakom 5–10% av dessa fall (resten är sporadiska) och MMR-defekt ses i 3–30% av samtliga fall.

MMR-defekt innebär för Lynch-patienter längre uppföljning och predikterar respons på immun-checkpoint hämmarbehandling. I första hand görs immunhistokemiska färgningar för MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6. Bevarat uttryck, dvs positiv kärnfärgning, rapporteras som bevarat uttryck, pMMR (proficient MMR), medan avsaknad av kärnfärgning innebär förlust av MMR (dMMR, deficient MMR, likvärdig med MSI). Svaga och heterogena infärgningar (även cytoplasmatiske) kan vara tecken till bakomliggande defekt men också en effekt av icke optimal färgning. Överensstämmelsen mellan immunhistokemi och molekylärpatologiska metoder är hög men immunhistokemi kan inte skilja mellan MSI-low och mikrosatellitstabilitet (MSS).

PD-L1 immunhistokemi för responsprediktion av systemisk behandling med checkpoint-hämmare

Användande av PD-L1 immunhistokemi utförs för responsprediktion vid behandling av urotelial cancer med immuncheckpoint-hämmare.

Det finns i dagsläget tre immunterapeutiska läkemedel som är godkända av NT-rådet för adjuvant behandling av urotelial cancer, där hänsyn måste tas till PD-L1-uttryck, se [NT-rådets rekommendation för PD-\(L\)1-hämmare](#).

Varje läkemedel är knutet till en specifik diagnostisk antikropp och IHC-plattform, där celltyper och definitioner av tröskelvärden för vad som räknas som högt respektive lågt uttryck är olika för de olika terapeutiska antikropparna (v g se tabell 1 nedan). Därtill har varje terapeutisk antikropp specifika bedömningskriterier för fastställande av högt respektive lågt uttryck. Detta innebär att beställare/remittenter måste ange vilket läkemedel som ska användas i det speciella patientärendet.

Tabell 1. PD-L1 immunhistokemi för urotelial cancer

	Atezolizumab (Tecentriq)	Pembrolizumab (Keytruda)	Nivolumab (Opdivo)
Antikropp klon	SP142	22C3	28–8
IHC-plattform	Ventana	Dako	Dako
Celltyper i score	IC	IC och TC	TC
Tröskelvärde (pos)	≥5% av tumörens yta	CPS ≥10	TC ≥1%

*IC: tumör-associerade inflammatoriska celler (olika celltyper ingår beroende på antikropp),
TC: tumörceller, CPS: combined positivity score.*

VII. Rekommenderade klassifikationssystem

För histologisk indelning av blåstumörer ska senaste WHO-klassifikation användas: WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs 2022.

Klassifikation och gradering av papillära tumörer

Enligt internationella rekommendationer klassificeras papillära uroteliala neoplasier enligt WHO2004 (ISUP 1998) och 2016/2022: papillom, PUNLMP, låggradig cancer och höggradig cancer. För att erhålla maximal prognostisk information, möjliggöra historiska jämförelser och tillgodose det kliniska behovet att följa gällande vårdprogram, bör man dessutom dela upp höggradig urotelial cancer enligt WHO 2004 i grad 2 och 3 enligt WHO 1999 (se Tabell 2 och 3). Således bör följande kategorier användas: papillom, PUNLMP, låggradig cancer (grad 1 WHO 1999 och del av grad 2), höggradig cancer (grad 2 eller grad 3 WHO 1999).

Papillär urotelial cancer bör graderas som höggradig om den höggradiga komponenten utgör ≥5% av tumören. Cancer med <5% höggradig komponent bör graderas som ”låggradig med <5% höggradig komponent”. Mer än 95% av invasiva uroteliala carcinom är höggradiga och bara ett fåtal är histologiskt låggradiga, t ex nested subtyp, vilken trots histologin är en mycket aggressiv cancer.

Tabell 2. Histologiska kriterier för gradering av papillära tumörer

Typ/grad	Papillom	LMP	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Uroteltjocklek	Normal (≤ 7 lager)	Förtjockad	Variabel	Variabel	Variabel
Polarisering/ utmognad	Normal	Normal	Mest ordning	Mest oordning	Upphävd
Kärnstorlek	Normal	Uniformt lätt förstorade	Förstorade, liten variation	Förstorade, måttlig variation	Förstorade, stor variation
Kärnform	Normal	Normal	Lätt variation	Måttlig pleomorfism	Grav pleomorfism
Kromatin	Fintecknat	Fintecknat	Lätt variation	Måttlig variation	Stor variation
Nukleol	Normal (liten)	Normal (liten)	Vanligen liten	Prominent	Förstorad, multipla
Mitoser	Saknas	Få, basala	Spridda, olika nivåer	Vanliga, alla nivåer	Vanliga, alla nivåer

Tabell 3. Historisk gradering av urotelial cancer

WHO 1999	WHO 2004	WHO 2016 /2022
Papillom	Papillom	Papillom
LMP	LMP	LMP
Cancer grad 1		Cancer Låggradig
Cancer grad 2		
Cancer grad 3		Cancer Höggradig

Det finns normerande utbildningsmaterial, var god se webbadresser i referensavsnittet.

I WHO 2016 beskrevs en entitet som kallades ”urothelial proliferation of uncertain malignant potential”. I WHO 2022 har denna entitet tagits bort och dessa lesioner (korta, icke förgrenade papillära formationer med urotel med lätt atypi) klassificeras nu som tidig låggradig icke invasiv papillär cancer eller som förlängningen av en sådan tumör.

Papillär urotelial hyperplasi är borttaget sedan tidigare.

Urotelial dysplasi är en fläck lesion som morfologiskt inte når upp till kriterierna för Tis. Det är debatterat om dysplasi i urotel alltid är en intraepitelial neoplasi men den antas omfatta förändringar som är pre-neoplastiska.

Urotelial cancer med divergerande differentiering och subtyper av urotelial cancer

Urotelial cancer med skivepitel differentiering är den vanligaste typen av divergerande differentiering och utgör 30–40% av fallen. Glandulär differentiering är den näst vanligaste och ska skiljas från körtelliknande pseudolumina i en annars konventionell urotelial cancer. Andra divergerande differentieringar är trophoblastisk och Müllersk.

Det finns flera olika subtyper av urotelial cancer som betraktas som höggradiga, vanligtvis blandade/mixed med konventionell urotelial cancer.

Mikropapillär urotelial cancer är en aggressiv subtyp och cystektomi kan övervägas även hos patienter med icke muskelinvasiv cancer. Kärlinväxt är vanligt och Tis ses i mer än hälften av fallen.

Nested urotelial cancer är viktig att känna igen då den ofta är mer aggressiv än vad den morfologiskt ser ut att vara. Large cell nested är en ovanlig subtyp där patienterna ofta diagnosticeras med pT2 tumörer och många har extravesikal spridning.

Tubulär och mikrocystisk urotelial cancer är likt nested mer aggressiv än vad de morfologiskt ser ut att vara.

Plasmacytoid urotelial cancer är en aggressiv subtyp.

Sarkomatoid urotelial cancer karakteriseras av att det finns områden med tumör som ej kan skiljas mot sarkom. Den är ofta blandad/mixed med konventionell urotelial, skivepitel, glandulär eller småcellig neuroendokrin cancer.

Lipid-rich urotelial cancer är ofta blandad/mixed med konventionell urotelial cancer och andra subtyper.

Andra sällsynta subtyper är lymfoepiteliomlik-, klarcellig (glykogen-rik)-, jättecells- samt odifferentierad urotelial cancer.

Icke uroteliala tumörer

Skivepitelcancer utgörs av tumör med ren skivepiteldifferentiering som bör graderas som högt, medelhögt eller lågt differentierad. Det ses ofta

prekursorförändringar som kan utgöras av skivepitelcancer in situ eller keratiniserande skivepitelmetaplasi med/utan dysplasi.

Adenocarcinom utgörs av tumör med ren körteldifferentiering som bör graderas som högt, medelhögt eller lågt differentierad. Adenocarcinom lokaliserade på platsen för urachus, s.k. urachuscancer har dålig prognos pga. avancerat stadium vid diagnos. Det kan även ses samtidig adenocarcinom in situ eller villöst adenom.

Neuroendokrina neoplasmer

Småcellig neuroendokrin cancer (SCNEC) är vanligare än storcellig neuroendokrin cancer. Neuroendokrin tumör (tidigare kallad carcinoid) är mest sällsynt. Neuroendokrin cancer kan antingen vara ”ren” eller utgöra en komponent i blandad/mixed neuroendokrin/icke-neuroendokrin cancer. Procentandelen av den neuroendokrina canceren kan anges.

SCNEC utgör mindre än 1% av blåstumörer och har dålig prognos. De är ofta stora tumörer med infiltration i muskelväggen eller perivesikal fettvävnad. De kan förekomma i alla vägglagren i blåsan och ses ofta som ulceration men de kan även vara nodulära eller polypoida. Nekros är vanlig. Blandad tumörer/mixed förekommer i två tredjedelar av fallen och är antingen blandade med urotelial cancer eller med adenocarcinom, mikropapillär, skivepitel eller sarkomatoid cancer. SCNEC i urinblåsa och i prostata är morfologiskt likadana. TMRSS2:ERG fusion i prostata SCNEC och TERT promoter mutation i urinblåsa SNEC kan användas för att skilja dem åt, om det kliniskt är viktigt.

Storcellig neuroendokrin cancer i urinblåsan är sällsynt.

Tumörstadium

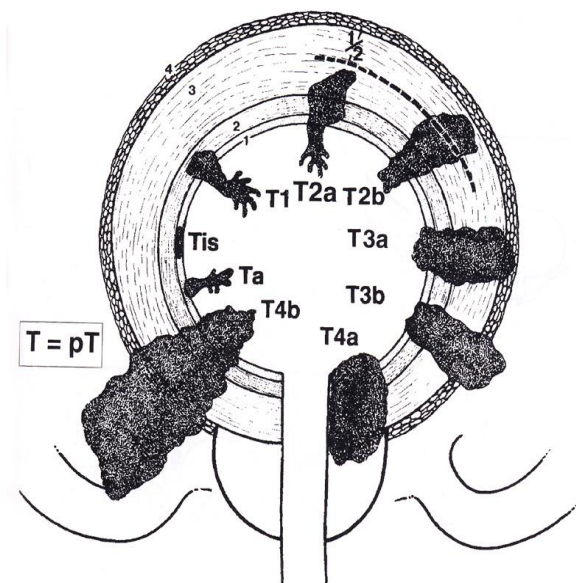
Tabell 4. Cancer i urinblåsa, enligt TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 2017, 8:e upplagan

pT0	Ingen tumör
pTis	Cancer in situ
pTa	Papillär cancer utan invasiv växt
pT1	Tumörinfiltration i lamina propria*
pT2	Tumörinfiltration i detrusormuskulatur
pT2a	inre halvan
pT2b	yttre halvan

pT3	Tumörväxt i perivesikal fettväv
pT3a	Mikroskopisk tumörväxt i perivesikal fettväv
pT3b	Makroskopisk tumörväxt i perivesikal fettväv
pT4	Tumör invaderar prostatastroma, vesicula seminalis, uterus, vagina, bäckenvägg, bukvägg
pT4a	Tumör invaderar prostatastroma**, vesicula seminalis, uterus, vagina
pT4b	Tumörövertväxt på bäckenvägg eller bukvägg
N0	Ingen lymfkörtelmetastas
N1	Metastas i en lymfkörtel i bäckenet
N2	Metastas i multipla lymfkörtlar i bäckenet
N3	Metastas i lymfkörtlar längs iliaca communis
M0	Ingen fjärrmetastas
M1	Fjärrmetastas
M1a	Icke-regional lymfkörtelmetastas
M1b	Övriga fjärrmetastaser

* T1 tumörer skall bedömas som yttlig eller utbredd invasiv tumörväxt. I TNM8 finns inte subklassificering men sedan WHO 2016 finns önskemål om T1m (minimal/yttlig) vid enstaka focus mindre än 0,5 mm i diameter och T1e (extensiv/utbredd) vid multipla minimala foci eller utbredd mer än 0,5 mm i diameter.

** enligt AJCC Cancer Staging Manual 8th ed (2018) gäller detta endast för transmural/extravesikal spridning av primär urinblåsecancer, medan invasion av prostatastroma via uretra och prostatagångar *inte* är T4a utom stadielindelas enligt uretracancer pTNM. Om uroteliala cancerceller sprids intraepitelt i prostatiska uretra och/eller intraduktalt i prostatagångar är det pTis, om de infiltrerar i subepitelt vävnad i uretra är det pT1, och om de infiltrerar i prostatastroma är det pT2. För primär uretracancer som växer ut genom prostata i periprostatisk vävnad är det pT3.



Bedömning av pT stadium vid cancer i divertiklar

Divertiklar har inte någon detrusor muskel, men de har ofta hypertrofi av muscularis mucosa.

P g a att de saknar detrusor muskel kan de inte ha ett pT2 stadium.

Tabell 5. Cancer i övre urinvägarna, enligt TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 2017, 8:e upplagan

pT0	Ingen tumör
pTis	Cancer in situ
pTa	Papillär cancer utan invasiv växt
pT1	Tumörinfiltration i lamina propria
pT2	Tumörinfiltration i muskularis
pT3	Njurbäcken: tumörväxt i peripelvin fettväv eller njurparenkym Uretär: tumörväxt i periuretärisk fettväv
pT4	Tumör invaderar närliggande organ eller genom njurparenkymet i perinefrisk fettväv.
N0	Ingen lymfkörtelmetastas
N1	Metastas i en lymfkörtel <2 cm i största diameter
N2	Metastas i en lymfkörtel >2cm eller i multipla lymfkörtlar
M0	Ingen fjärrmetastas
M1	Fjärrmetastas

VIII. Information i remissens svarsdel

1. Biopsier/TUR-B material

Varje fraktion besvaras separat. Förekomst av CIS rapporteras. Svaret ska innehålla uppgift om förekomst av detrusormuskulatur. Vid tumör rapporteras histologisk typ, ev. subtyp/ divergerande differentiering, grad enligt WHO 1999 och 2016/2022 och i den sammanfattande diagnosen dessutom patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017.

Ex. Fragmenterad blåsvävnad ca 5 ml.

Mikroskopiskt ses blåsslemhinna med växt av en papillär urotelial cancer grad 2/höggradig. Inga tecken på invasiv tumörväxt och ingen tumör i medföljande detrusormuskulatur.

PAD: Papillär urotelial cancer grad 2 (höggradig), pTa.

2. Cystektomipreparat/ Nefrouretärektomipreparat

Makroskopisk beskrivning: måttangivelser och beskrivning av förändringar enl makroskopisk bedömning vid utskärningen.

Mikroskopiskt utlåtande: tumörtyp anges med histologisk typ, ev subtyp/divergerande differentiering, grad enligt WHO 1999 och 2016/2022 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017. Förekomst av CIS rapporteras. Iakttagen lymfovaskulär invasion rapporteras.

Radikalitetsbedömning.

Varje lymfkörtelfraktion besvaras separat. Förslag på svarsmall vg se appendix 2.

IX. Administrativt

Tabell 6.

a. SNOMED-koder

Papillom	81200
Inverterat papillom	81210
Papillär urotelial neoplasi av låg malignitetspotential, PUNLMP	81301
Cacinoma in situ	81202
Ikke invasiv papillär urotelial cancer	81302*
Invasiv urotelial cancer grad (konventionell, med divergent differentiering, samt subtyperna nested, large nested, tubulär, mikrocystisk, sarkomatoid, lipid-rik och klarcellig/glykogen-rik cancer)	81203*
Invasiv urotelial micropapillär	81313
Invasiv urotelial lymfoepitelioma-liknande	80823
Invasiv urotelial plasmacytoid	81223
Invasiv urotelial jättecelscancer	80313
Invasiv odifferentierad urotelial cancer	80203
Ingen resttumör	M09451

* En sätte siffra kan anges för att indicera malignitetsgrad enl. WHO 1999 och underlätta uttag av kvalitetsindikatorer (ex M813021 för en ikke invasiv papillär cancer grad 1, osv).

b. Kvalitetsindikatorer:

1. På biopsier och TUR-B: fördelning av papillom (M81200), PUNLMP (M81301), urotelial cancer in situ (M81202) utan samtidig papillär urotelial cancer eller invasiv cancer, ikke invasiv papillär urotelial cancer grad 1 (M813021) /grad 2 (M813022) /grad 3 (M813023), samt invasiv urotelial cancer.
2. För cystektomier urotelial cancer indelad efter tumörstadium pTis, pTa, pT1, pT2a, pT2b, pT3a, pT3b, pT4a och pT4b, samt cystektomier utan någon kvarvarande rest av tidigare diagnosticerad cancer (M09451 ingen resttumör)
3. Som kvalitetsindikator för kirurgerna är det viktigt att förekomst/frånvaro av detrusor anges i svaret vid biopsier/TUR-B.

X. Övrigt

a. KVASt-gruppens medlemmar

Adresslista till deltagarna i KVASt-gruppen för urologi

Viktoria Gaspar (sammankallande)
Medicinsk Service, Labmedicin, Klinisk Patologi,
251 87 Helsingborg
Tel: 042 – 406 33 39
E-mail: Viktoria.Gaspar@skane.se

Christina Kåbjörn Gustafsson
Tel: 0701 45 19 53
E-mail: christina.kabjorgnustafsson@gmail.com

Mehriban Yumer
Klinisk patologi, Universitetssjukhuset,
581 85 Linköping
Tel: 01010 33698
E-mail: Mehriban.Yumer@regionostergotland.se

Anca Dragomir
Klinisk Patologi, Akademiska sjukhuset,
751 85, Uppsala
Tel: 018 611 3836
Email: anca.dragomir@akademiska.se

Rita Pedersen
Klinisk patologi och cytologi, Hallands sjukhus Halmstad,
301 85 Halmstad
Tel: 035 131840
E-mail: rita.pedersen@regionhalland.se

Lorand Kis
Unilabs, Capio S:t Göran, klinisk patologi och cytologi,
Vårdvägen 6, 112 91 Stockholm
Tel: 0730410790
E-mail: lorand.kis@unilabs.com

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

KVAST-dokumentet är förankrat i den Nationella vårdprogramsgruppen för urinblåsecancer med representation från Svensk Urologisk Förening, Svensk Förening för Urologisk Onkologi samt Svensk Förening för Patologi.

c. Länk till nationellt vårdprogram (NVP)

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/urinblase-och-urinvagscancer/vardprogram>

XI. Referenser

Artiklar:

Amin MB, Epstein J, Ulbright T et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* 2014;38: e20-34

Berndl F, Hassler MR. Molecular intricacies of upper tract urothelial carcinoma and their relevance for therapy considerations. *Curr Opin Urol.* 2022;32: 48-53

Gayhart MG, Johnson N, Paul A et al. Universal mismatch repair protein screening in upper tract urothelial carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2020;154: 792-801

Grignon D, Brimo F, Comperat E et al. (2018). Carcinoma of the bladder, Histopathology Reporting Guide, 1st edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-925687-13-2

Hassler MR, Bray F, Catto J et al. Molecular characterization of upper tract urothelial carcinoma in the era of next-generation sequencing: A systematic review of the current literature. 2020;78: 209-220

Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: Prostate and bladder tumours. *Eur Urol.* 2016;70: 106-119

Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R et al. Staging of bladder cancer. *Histopathology.* 2019;74: 112-134

Rouprêt M, Seisen T, Birtle A et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2023 update. *Eur Urol.* 2023;84: 49-64

Smith SC, Mohanty S, Kunju L et al. Uroplakin II outperforms uroplakin III in diagnostically challenging settings. *Histopathology.* 2014;65: 132-8

Handböcker:

AJCC Cancer Staging Manual 8:e upplaga (2017). Amin MB et al, Springer New York, ISBN 978-3319406176

Biopsy interpretation of the bladder, 3:e upplaga (2017) Epstein et al. Wolters Kluwer ISBN 978-1496315045

Diagnostic Pathology: Genitourinary 2:e upplaga (2016). Amin, & Ticko. Elsevier ISBN 978-0323377140

NT-rådets rekommendation för PD-(L)1-hämmare

<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/uppfoljning/ntradetsgencrellarekommendationforpd1hammare.4.64f7f0551764bcaa0af7560.html> läst apr 2023

PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Urothelial Carcinoma. Agilent Dako.

https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29276_22C3_pharmdx_uc_interpretation_manual_us.pdf läst apr 2023.

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Interpretation Manual - Urothelial Carcinoma. Agilent Dako.

<https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29491en-eu-d70793-pd-l1-ihc-28-8-uc-interpretation-manual.pdf> läst apr 2023.

TNM Classification of Malignant Tumours. 8:e upplaga (2017), UICC. Wiley-Blackwell Oxford, ISBN 978-1119263579.

Urologic Surgical Pathology 4:e upplaga (2019). Cheng, MacLennan, & Bostwick, Elsevier, ISBN 978-0-323-54941-7.

Urological Pathology (2013). Amin et al, LWW, ISBN 9780781782814

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide for Urothelial Carcinoma. Roche.

<https://diagnostics.roche.com/content/dam/diagnostics/us/en/products/v/ventana-pd-l1-sp142-assay/VENTANA-PD-L1-SP142-IG-UC.pdf> läst apr 2023"

<https://diagnostics.roche.com/content/dam/diagnostics/us/en/products/v/ventana-pd-l1-sp142-assay/VENTANA-PD-L1-SP142-IG-UC.pdf> läst apr 2023.

WHO Classification of Tumours Editorial Board, Urinary and Male Genital Tumors, 5:e upplaga (2022), IARC Press, Lyon. ISBN 978-9283245124

WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 4:e upplaga (2016). IARC Press, Lyon. ISBN 978-9283224372

Webbadresser:

Ett par normerande bilddatabaser har upprättats med hjälp av internationella experter:

<https://isupweb.org/pib-bladder-papillary-lesions/category/public-cases>

<https://isupweb.org/pib-bladder-flat-lesions/category/public-cases>

Appendix 1. Immunhistokemiska färgningar

Det finns ingen ideal markör eller etablerad panel för att bekräfta urotelial differentiering.

Positivitet för GATA3, CK7, CK20, p63 och HMWCK eller CK5/6 samt Uroplakin är till hjälp för att bevisa urotelialt ursprung om tumörens morfologi och klinik passar. Urotelial cancer är en av de få tumörer som ofta visar coexpression av CK7 och CK20 (50–62%).

Upp till 14% av urotelial cancer uttrycker dock varken CK7 eller CK20.

GATA3	kärnfärgning och positiv i de flesta uroteliala carcinom (75%)
CK7	cytoplasmatisk infärgning och positiv i nästan alla uroteliala carcinom (90%)
CK20	cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (60%)
P63	kärnfärgning och positiv i de flesta uroteliala carcinom (80%)
HMWCK (34βE12)	cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (69%)
CK5/6	cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (50%)
Uroplakin	Uroplakin 2 är positiv i uroteliala carcinom (63–73%). Uroplakin 3 rekommenderas ej.

Vid behov kan desmin ev som dubbelfärgning med CK AE1/AE3 vara av hjälp för att skilja muskulatur från desmoplastiskt stroma. Desmin skiljer inte muscularis mucosae från muscularis propria men infärgningen tydliggör muskulaturens tjocklek och lokalisation och kan vara av hjälp.

Differentialdiagnoser

Urotelial cancer versus skivepitelcancer

Urotelial cancer uppvisar till stora delar liknande immunprofil som skivepitelcancer (CK5/6, p63, CK7, GATA3). Morfologin är avgörande. CK14 (cytoplasmatisk infärgning) är dock mer selektivt uttryckt vid skivepitelcancer jämfört med urotelial cancer.

Urotelial cancer versus prostatacancer

GATA3 och p63 är positiva i urotelial cancer och negativa i prostatacancer. Prostein och NKX3.1 är positiva i prostatacancer och negativa i urotelial cancer. PSA är oftast negativ i urotelial cancer, men kan även vara negativ i höggradig prostatacancer. CK7/20 är positiva vid urotelial cancer, men kan även vara positiva vid höggradig prostatacancer och rekommenderas inte för differentialdiagnostik mellan dessa diagnoser då överlappningen av färgningsutfallet är alltför stor.

Urotelial cancer med glandulär differentiering versus primärt adenocarcinom.

Urotelial cancer med glandulär differentiering måste skiljas från urotelial cancer med pseudoglandulär arkitektur. Urotelial cancer med glandulär differentiering och primärt adenocarcinom i urinblåsa visar varierande positivitet för CK20 och CK7. CDX2 är positiv i adenocarcinom och negativ i urotelial cancer.

Primärt adenocarcinom versus colorektalt adenocarcinom.

På grund av överlappande immunprofil är immunhistokemi inte av stor hjälp och kliniken är helt avgörande. Colorektalt adenocarcinom och primärt adenocarcinom är i de flesta fall positiva för CK20 och CDX2 samt negativa för CK7. β -catenin kan användas för att skilja dessa åt, då colorektalt adenocarcinom visar, utöver membranös infärgning, även stark kärninfärgning (70%). Primärt adenocarcinom i urinblåsa och urotelial cancer med glandulär differentiering visar stark β -catenin membranös och möjligen cytoplasmatisk infärgning, men ingen kärninfärgning.

Urotelial cancer versus cervixcancer

Immunhistokemi har begränsat värde i detta sammanhang. Klinik och radiologiska fynd är avgörande. p16 uttrycks ofta både i primär skivepitelcancer och skivepitelcancer i cervix. Om HPV associerad cervikal skivepitelcancer övervägs kan HVP analys (in situ hybridisering eller PCR) vara till hjälp.

Appendix 2. Förslag på svarsmall för cystektomi

MAKROSKOPISK BEDÖMNING

Typ av preparat: Cystektomi/ Cystoprostatektomi

Ev andra organ:

Resektatets storlek (cm): Alla organ.

Tumörbeskrivning: antal tumörer, lokalisation, tumörstorlek (den största tumören), ev infiltration, ärrområde.

Makroskopiskt överväxt till annat organ: ja/nej

Färgmarkeringar av patolog:

Ev andra fraktioner: t ex lgl

Övriga fynd:

Fotodokumenterat: ja/nej

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

Tumör histologisk typ och ev. subtyp/divergerande differentiering (WHO 2022)

Tumör grad:

Tumörbeskrivning:

Invasion: (ange om invasiv i lamina propria, detrusor, perivesikalt, andra organ)

Resektionsränder: pos/neg (uretär, uretra, cirkumferentiell)

Kärlinväxt: påvisad/ej påvisad

Övriga relevanta histologiska fynd: (Tis, tecken på tidigare behandling)

Andra organ:

Ev andra fraktioner t ex lgl: antal undersökta och antal med metastas, storlek på den största metastasen, förekomst av extrakapsulär växt.

pTNM:

Exempel på diagnostext:

Urinblåsa med detrusorinvasiv papillär urotelial cancer grad 3 (höggradig), (y)pT2a. Radikal excision.

Svensk Förening för Klinisk Cytologi Svensk Förening för Klinisk patologi			
Dokumentnamn: Urinvägscytologi			Dok.nr: v3
Framtaget av: KVASt-Exfoliativ Cytologi	Utgåva: Version 2024	Fastställt: 2024-03-06	Sidor: 7

Riktlinjer för omhändertagande och besvarande av urinvägscytologi utformade av KVASt (Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom Svensk Förening för Klinisk Cytologi)

I. Innehållsförteckning

- II. Klinisk bakgrundsinformation
- III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover
- IV. Anamnestisk remissinformation
- V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskriftningsanvisningar
- VI. Analyser
- VII. Rekommenderade klassifikationssystem
- VIII. Information i remissens svarsdel
- IX. Administrativt
 - a. SNOMED-koder
 - b. Equalis
 - c. Kvalitetsindikatorer
- X. Övrigt
 - a. KVASt-gruppens medlemmar
 - b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet
- XI. Referenser, Artiklar & Handböcker

II. Klinisk bakgrundsinformation

Det upptäcks ca 3600 nya fall av urinvägscancer i Sverige varje år. Symptomen är vanligen makroskopisk hematuri. Detta ger anledning till utredning av urinvägarna med cystoskopi. I den kliniska rutinen ingår provtagning från kastad urin, blåssköljvätskor, biopsitagning och TUR-B. Det är vanligt att man följer patienter med tidigare blåscancer med regelbundna blåssköljvätskor eller kastad urin.

Carcinoma in situ (Tis) ter sig ofta kliniskt som en rodnad i urinblåsan. Icke-BCG-responsiv och BCG-refraktär Tis leder oftast till cystektomi,

då naturalförloppet leder till invasiv tumör i ca 50 % av fallen inom 5 år. Det är då av yttersta vikt att man är så säker man kan på diagnostiken men också försiktig i sin tolkning. Behandling med BCG eller Mitomycin av ytliga tumörer och Tis är rutin i kliniken. Det kan ibland ge cytologiska reaktiva ”atypier”.

Uroteliala tumörer är oftast papillärt strukturerade. De kan graderas enligt en 3-gradig skala eller i en 2-gradig skala i samråd med kirurgen på tillhörande klinik, se tabell längre ner. Uroteliala tumörer kan ha väldigt olika utseende och i cirka 30–40% av fallen finns inslag av skivepiteldifferentiering.

Vid gradering av urotelial cancer används WHO 99/2004 men ett standardiserings-system kallat Paris-systemet används alltmer internationellt och rekommenderas nu även i Sverige. Detta avhandlas lägre ner under VII.

III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Provet kan tas från sköljvätska eller kastad urin. Om kastad urin används bör den första portionen inte användas och provet bör inte tas omedelbart efter cystoskopin eller annan instrumentering. Redan vid provtagningstillfället ska man ha vetskap om vilken analysmetod som används på tillhörande patologi/cytologilaboratorium. Här kan det variera med mängden vätska och fixeringsmetod. Prov kan inkomma ofixerade för att sedan fixeras på lab eller redan fixerade med exempelvis 50 % etanol 1:1, metanol/ättiksyra 1:1 eller CytoRichRed beroende av prepareringsmetod. Fixering är viktigt om man senare vill göra kompletterande utredningar ex FISH-analys

IV. Anamnestisk remissinformation

Typ av prov

Indikation för provtagning

Tidigare tumörer

Klinisk information om cystoskopisk bild, rodnad, tumör

Tidigare behandlingar med BCG/Mitomycin eller tidigare genomgången strålbehandling

Tidigare kirurgiskt ingrepp

V. Hantering av prover på laboratoriet/anvisningar

1. Registrering och färgning

Kontrollera vid uppackning att namn och 10-siffrigt personnummer överensstämmer mellan burk och remiss, sortera enligt gängse rutiner. Färga enligt Papanicolaou (se metodbeskrivning på EQUALIS hemsida) Kontrollera vid etikettering att namn, personnummer och registreringsnummer på remiss överensstämmer med glas och etikett. Fel och brister i remiss- och glasmärkning

dokumenteras. Kontrollera prepareringen varje färgningsdag. Preparering och analysmetod kan variera på laboratorierna, vilket speglas av den mängd vätska och fixeringsmetod som används. Syftet med alla prepareringsvarianter från vätskeprover är att anrika celler för mikroskopisk diagnostik. KFAST-gruppen rekommenderar i nuläget ingen teknik framför en annan även om vätskebaserad teknik ger möjlighet till ancillära tekniker såsom FISH.

2. Utstryk

Centrifugering av prov och där pektin tillsätts supernatanten. Utstryk på glas.

3. Vätskebaserad teknik

En större mängd sköljvätska som kan vara ofixerad eller fixerad med specifik fixeringsvätska inkommer till lab. Denna vätska koncentreras sedan till ca 20 mL som används för analys. Alternativt kan provet centrifugeras och pelleten slammas upp i Preserve Cyt (20 mL) eller CytoRich Red (50 mL), varefter glas prepareras.

4. Millipore filterteknik

Montering av filter på glas som fortfarande används på en del laboratorier och som har en del fördelar ffa vad gäller cellgrupper som lägger sig i filterdjupet.

5. Filterimprint

Vätskan körs genom ett filter därefter avtryck på glas

6. Megafunnel

Prov appliceras i tratt som vid cytospin hamnar på glas.

7. Cellblock

Fragment i vätskan bäddas i paraffin.

VI. Analyser

Rutiner för diagnostik

Kontrollera att numret på glasetiketten överensstämmer med remissen (i tillämpliga fall med streckodsläsare). Kontrollera att antalet glas och deras märkning överensstämmer med noteringen på remissen.

Granskning

CD förgranskar preparatet. På särskild delegation kan CD besvara vissa prover men annars lämnas fallet med diagnosförslag till läkare. Även i benigna prover kan information om blod 4 och inflammation vara viktig. Översiktsbedömning: Översiktsbedömning av materialet med objektiv x4 eller x10 beträffande allmän bedömdhet, inflammation och blod. Granskning av Cytodiagnostiker,

CD: Granska med objektiv x10 glaset överlappande från glasets ena kant till den motsatta. Överlappa med c a 20%. Markeringar: Markera atypiska celler med stämpel eller tusch. Markeringarna skall vara representativa för diagnosförslaget. Undvik alltför många markeringar och utmärk de mest uttalade förändringarna med ”vinge” eller svans.

Bedömdbarhet

Det cytologiska provsvaret ska i förekommande fall innehålla uppgifter om varför ett prov är ”obedömbart”. Urinvätska är i princip alltid bedömbart.

Bedöm graden av inflammation.

Bedöm förekomst av erythrocyter.

Bedöm förekomsten av urotelceller.

Bedöm förekomsten av atypiska celler.

Diagnostiska kriterier

Papillom/LMP/ Urotelial tumör grad 1 – kan vanligen inte bedömas då de cellulära atypierna är ringa. Ibland förekommer fragment av papillära strukturer med fibrovaskulärt stroma (ssk viktigt vid kastad urin) som kan ge ledtråd till denna diagnos.

Urotelial tumör grad 2 – Måttliga atypier i uroteliala celler.

Kärnhyperkromasi. Kärnfårer.

Urotelial tumör grad 3/CIS – grava atypier i uroteliala celler som ofta ligger dissocierade. Starkt förhöjd kärn/cytoplasmakvot, hyperkromasi, kärnstorleksvariation, kärnfårer.

Skivepitelcancer – starkt avvikande skivepiteldifferentierade celler, dyskeratotiska celler, tadpole-fenomen.

Adenocarcinom – körteldifferentierade celler, pleomorfa cellkärnor med distinkta nukleoler och cytoplasma ofta med vakuoler.

VII. Rekommenderade klassifikationssystem

För histologisk indelning av blåstumörer ska senaste WHO-klassifikation användas: WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs 2022.

Enligt internationella rekommendationer graderas urotelial cancer enligt WHO 2004 (ISUP 1998) och 2022: PUNLMP, låggradig och höggradig cancer. För att möjliggöra historiska jämförelser och tillgodose det kliniska behovet att

följa nu gällande vårdprogram bör man dessutom dela upp höggradig urotelial cancer enligt WHO 2004 i grad 2 och 3 enligt WHO 1999.

Se nedanstående tabell

WHO-gradering

WHO 99	WHO 2004	WHO 2016
Papillom	Papillom	Papillom
LMP	LMP	LMP
Cancer grad 1		Cancer låggradig
Cancer grad 2		
Cancer grad 3		Cancer höggradig

Paris klassificeringssystem – Svensk version för kategorisering av cytologiska preparat från urinvägarna.

Diagnostiken är oförändrad men Paris innebär kategorisering numer i 6 kategorier.

Diagnosrad: beskrivande text, Paris 1–6.

Exempel:

Blåssköljväska utan atypi, Paris 2.

Kastad urin utan belägg för maligna uroteliala celler, Paris 2.

Betydelse av Paris i respektive kategori

Paris 1 - otillräckligt material eller otillfredsställande

Paris 2 - inga hållpunkter för höggradiga maligna uroteliala celler

Paris 3 – urotelial cellatypi

Paris 4 – misstanke på höggradiga maligna uroteliala celler

Paris 5 – höggradiga maligna uroteliala celler

Paris 6 – maligna celler av annan typ av malignitet, specificera om möjligt.

Allt som bedöms som reaktivt pga inflammation, svamp eller behandling besvaras som Paris 2.

Skivepitelatyper, körtelcellsatyper och oklara atyper (skall undvikas) faller inom Paris 6.

Prov som saknar cellinnehåll, labbtekniska problem faller inom ramen för Paris 1.

VIII. Information i remissens svarsdel

Läs informationen på remissen. Vid hematuri besvara om möjligt förekomst av erythrocyter och grad av inflammation, vilket kan vara en hjälp till att förklara den kliniska bilden. Gradering i WHO 2 eller 3 vid cytologi är inte fokus i den nya klassificeringen enligt Paris då både grad 2 och 3 hamnar i Paris 5.

Ex:

Kastad urin otillräcklig för diagnos, Paris 1.

Blåssköljväska utan atypi, Paris 2.

Kastad urin med urotelial cellatypi, Paris 3.

Blåssköljväska med maligna uroteliala celler, Paris 5.

Kastad urin med höggradiga maligna uroteliala celler, Paris 5.

IX. Administrativt

a. SNOMED-kodning

Datarutiner måste anpassas så att risken för felrapportering minimeras och adekvata svar skall genereras i klartext, inte som kod eller siffra.

SNOMED-kodning enligt nationellt överenskommen nomenklatur

T74	urinblåsa
T73	uretär
T72	njurbäcken
T7X100	kastad urin
M001	normal morfologi
M69730	urotelial cellatypi

M81203 1, 2, 3	urotelial cancer, grad 1, grad 2, grad 3
M09450	inga hållpunkter för malignitet
M73220	skivepitelmetaplasi
M69710	skivepitelatypi
M80703	skivepitelcancer
M81403	adenocarcinom

b. Equalisutskick

Varje laboratorium deltar i enligt med Equalis instruktioner.

c. Kvalitetsindikatorer

Det finns ingen given andel för hur stor mängd av proverna som bör vara normala eller avvikande. Man bör dock följa diagnostiken årligen för att se om stringensen i diagnostiken av atypiska uroteliala celler ökar eller minskar enligt:

M00100, M00110 normal morfologi

M69700 Atypi UNS – bör användas mycket sparsamt, reaktiva förändringar är ingen äkta atypi. M69730 Urotelial cellatypi

M81203 Urotelial cancer 1, 2, 3

X. Övrigt

a. KVAST-arbetsgrupp exfoliativ cytologi

var god se KVAST exfoliativ cytologi på Svensk Förening för Patologis hemsida, svfp.se

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

Svensk Förening för klinisk Urologi

Länk till nationellt vårdprogram:

<https://doi.org/10.1007/978-3-030-88686-8>

XI. Referenser

Artiklar och handböcker:

The Paris system for reporting urinary cytology. Dorothy L. Rosenthal, Eva M. Wojcik, Daniel F.I. Kurtycz Springer, 2022 <https://doi.org/10.1007/978-3-030-88686-8>

A review of the Paris system for reporting urinary cytology. Vanden Bussche, C. J. Cytopathology Vol 27:3 <http://dx.doi.org/10.1111/cyt.12345>

The 2022WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs Part B: Prostate and bladder tumours. Holger Moch, Mahul B. Amin, Daniel M. Berney, Eva M. Compérat, Anthony J. Gill, Arndt Hartmann, Santosh Menon, Maria R. Raspollini, Mark A. Rubin, John R. Srigley, Puay Hoon Tan, Satish K. Tickoo, Toyonori Tsuzuki, Samra Turajlic, Ian Cree, George J. Netto

Urinary Cytology Manual and Atlas 1993, Rathert, Peter, Roth, Stephan, Soloway, Mark S.

BILAGA 13

Prognostisk modell för beräkning av progressionsrisk för icke- muskelinvasiva tumörer (EAU 2021)

Riskgrupp	
Låg risk	En enskild, Ta/T1 LG/G1 tumör ≤ 3 cm i diameter utan Tis hos en patient ≤ 70 år
	En enskild Ta LG/G1 tumör utan Tis med som mest en av de kliniska riskfaktorerna ovan*
Intermediär risk	Patienter utan Tis som varken ingår i låg, hög eller mycket hög risk-grupperna
Hög risk	• Alla T1 HG/G3 utan Tis, FÖRUTOM de som inkluderas i mycket hög risk-gruppen • Alla patienter med Tis, FÖRUTOM de som inkluderas i mycket hög risk-gruppen
	Stadium, grad med ytterligare kliniska riskfaktorer • Ta LG/G2 eller T1G1, ingen Tis med alla tre kliniska riskfaktorerna* • Ta HG/G3 eller T1LG, utan Tis med åtminstone 2 kliniska riskfaktorer* • T1G2 utan Tis med minst en klinisk riskfaktor*
Mycket hög risk	Stadium, grad med ytterligare kliniska riskfaktorer • Ta HG/G3 och Tis med alla tre kliniska riskfaktorerna* • T1G2 och Tis med minst två kliniska riskfaktorer* • T1HG/G3 med Tis och minst en klinisk riskfaktor* • T1 HG/G3 utan Tis med alla tre kliniska riskfaktorerna*

* Ytterligare riskfaktorer i tabellen ovan utgörs av:

- ålder >70 år
- fler än en tumör
- tumördiameter >3 cm

Ovanstående modell innefattar inte patienter med primär Tis eller recidiverande tumörer, liksom andra patologiska faktorer som ökar risken för progression som varianthistologi, kärlinväxt, Tis i prostatiska uretra. Patienter med recidiverande tumörer kan inkluderas i grupperna med intermediär, hög och mycket hög risk utifrån övriga prognosfaktorer. Sannolikheterna för progression i respektive riskgrupp efter 1, 5 och 10 års uppföljning anges i tabellen nedan. Automatisk beräkning av progressionsrisk med hjälp av elektronisk kalkylator finns på nmibc.net.

Riskgrupp	Sannolikhet för progression med 95% konfidensintervall		
	1 år	5 år	10 år
Med WHO 2004/2016			
Låg risk	0.06% (CI: 0.01%-0.43%)	0.93% (CI: 0.49%-1.7%)	3.7% (CI: 2.3% -5.9%)
Intermediär risk	1.0% (CI: 0.50%-2.0%)	4.9% (CI: 3.4%-7.0%)	8.5% (CI: 5.6%-13%)
Hög risk	3.5% (CI: 2.4%-5.2%)	9.6% (CI: 7.4%-12%)	14% (CI: 11%-18%)
Mycket hög risk	16% (CI: 10%-26%)	40% (CI: 20%-54%)	53% (CI: 36%-73%)
Med WHO 1973			
Låg risk	0.12% (CI: 0.02%-0.82%)	0.57% (CI: 0.21%-1.5%)	3.0% (CI: 1.5%-6.3%)
Intermediär risk	0.65% (CI: 0.36%-1.2%)	3.6% (CI: 2.7%-4.9%)	7.4% (CI: 5.5%-10%)
Hög risk	3.8% (CI: 2.6%-5.7%)	11% (CI: 8.1%-14%)	14% (CI: 10%-19%)
Mycket hög risk	20% (CI: 12%-32%)	44% (CI: 30%-61%)	59% (CI: 39%-79%)

Tis = carcinoma in situ; WHO = World Health Organization.

BILAGA 14

Antibiotikaprofylax

Rekommendation

Vid TURB i frånvaro av bakteriuri och andra riskfaktorer för postoperativ infektion rekommenderas ej rutinmässig antibiotikaprofylax (⊕⊕⊕).

Vid bakteriuri inför blåscancerkirurgi (TURB/cystektomi) rekommenderas behandling med start 3–5 dagar före kirurgi (⊕⊕).

Syftet med antimikrobiell profylax (AMP) i urologi är att förebygga infektiösa komplikationer. Bevis för det bästa valet av antimikrobiella medel och regimer är dock begränsat. Det är viktigt att komma ihåg att AMP endast är en av flera åtgärder för att förebygga infektioner och att antibiotika aldrig kan kompensera för dålig hygien och traumatisk operativ teknik. Bakteriell kontamination, operationens tid och komplexitet, kirurgens skicklighet och perioperativ blödning kan också påverka infektionsrisken.

Baserat på två randomiserade studier [1, 2] föreligger svag evidens för att i frånvaro av bakteriuri avstå från rutinmässig antibiotikaprofylax i samband med TURB [3]. Vid riskfaktorer enligt tabell nedan rekommenderas AMP med i första hand en tablett trimetoprim-sulfa, medan STRAMA-gruppen rekommenderar engångsdos piperacillin/tazobactam 4 g intravenöst vid tidigare febril UVI/sepsis i samband med TURB [4].

EAU-riktlinjerna version 2024 [3] ger en indikation på hur de olika ingreppen kan klassas ur ett kontaminationsperspektiv. Tabellen nedan speglar hur antibiotikaprofylax kan ges vid olika typer av ingrepp för blåscancer. Följande generella rekommendationer kan ges:

1. Ge AMP 60 minuter innan ingreppet.
2. Helst endast en enstaka dos.
3. Vad gäller vilken AMP som väljs kan inga tydliga rekommendationer ges eftersom det finns stor variation av resistensmönster i Europa. Vid val av AMP är det också nödvändigt att känna till det lokala resistensmönstret och beakta procedurspecifika riskfaktorer för postoperativ infektionskomplikation.

Urinodling

Det är rekommenderat att ta en urinodling 1–2 veckor före ingreppet.

Förekomst av bakteriuri i urinen mångfaldigar risken för en infektiös komplikation såsom febril UVI och urosepsis. Det är således viktigt att operatören förvissat sig om utfallet av den preoperativa urinodlingen i god tid före kirurgin, så att behandling kan ges med start 3–5 dagar före ingreppet [4].

Vanliga riskfaktorer

De vanligaste riskfaktorerna för infektionskomplikation efter kirurgi är:

- förekomst av bakteriuri
- KAD-behandling
- tidigare episoder av febrila UVI efter instrumentering
- okontrollerad diabetes mellitus
- nedsatt immunförsvar
- pågående kortisonbehandling.

Det är viktigt att en patient med bakteriuri eller UVI är behandlad 3–5 dagar före åtgärd.

Antibiotikaval

- Trimetoprim/sulfa (Bactrim/Eusaprim) i doseringen 160 mg/800 mg som peroral engångsdos.
- Vid cystektomi med urinavledning rekommenderas trimetoprim/sulfa (800/160 mg) parenteralt i kombination med metronidazol 1,5 g i.v.
- Undvik kinoloner såsom ciprofloxacin för profylax!

Tabell 1. Förslag till AMP baserat på EAU:s riktlinjer version 2024

Typ av ingrepp	Kommentar	Profylax
Cystoskopi	Låg infektionsrisk. Beakta enskilda riskfaktorer för UTI (dvs. asymtomatisk bakteriuri, febril UVI i anamnesen).	Ingen
Cystoskopi med px och/eller el-koagulation	Låg infektionsrisk.	Eventuellt [5].
TURB	Inga valida data föreligger för en rekommendation, men stor tumör, multiplicitet och förekomst av tumörnekros, tidigare UVI, samsjuklighet motsvarande ASA > 2 talar för användande av AMP.	Eventuellt Trimetoprim-sulfa
Cystektomi med urinavledning	Hög infektionsrisk.	Trimetoprim-sulfa + metronidazol

Referenser

1. Bausch K, Halbeisen FS, Aghlmandi S, Sutter SU, Ewald H, Appenzeller-Herzog C, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Postoperative Urinary Tract Infections in Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2021;205(4):987-98.
2. Yang J, Zhang P, Zhou H, Feng S, Zhang X. Prospective, randomized controlled study of the preventive effect of fosfomycin tromethamine on post-transurethral resection of bladder tumor urinary tract infection. Int J Urol. 2018;25(10):894-5.
3. EAU Guidelines. Guidelines on Urological Infections 2024 [Available from: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2024.pdf>].
4. STRAMA. Antibiotikaprofylax vid urologiska ingrepp remissversion 2024-. 2024.
5. Lipsky MJ, Sayegh C, Theofanides MC, Benson MC, Cooper KL. Preoperative Antibiotics Before Bladder Biopsy: Are They Necessary? Urology. 2017;110:121-6.

BILAGA 15

Sekventiell instillation med gemcitabin och docetaxel

Användningsområden

Det föreligger en nationell prospektiv studie (SECOND-studien) som inkluderar dessa patienter, varför studieinklusion vid inkluderande enheter rekommenderas.

Instillationsbehandling med gemcitabin + docetaxel (Gem/Doc) vid icke BCG-responsiv icke-muskelinvasiv urinblåsecancer kan övervägas i selekterade fall efter MDK för patienter som ej lämpar sig för eller vill genomgå radikal cystektomi.

Behandlingen har visats vara tolererbar med lindrig biverkningsprofil samt effektiv för att förebygga tumörrecidiv [1, 2]. I denna kraftigt förbehandlade patientgrupp som visat sig refraktär till BCG har sekventiell Gem/Doc visat på 24–50 % återfallsfrihet efter 2 år [3–5].

Behandlingen innebär instillation av två olika typer av cytostatikum med åtskild verkningsmekanism. Gemcitabin hämmar DNA-syntes och leder till cellapoptos, medan docetaxel hämmar celldelning genom att binda till tubulin. Teoretiskt skulle därför Docetaxel kunna hämma gemcitabinets effekt varför behandlingen alltid ges i samma sekvens med först gemcitabin och därefter docetaxel [3].

Kontraindikationer

- Allergi mot gemcitabin eller docetaxel
- Kvarliggande kateter
- Blåsp perforation
- Symptomgivande urinvägsinfektion eller bakteriuri, se nedan
- Makroskopisk hematuri

Preterapeutisk genomgång

Inför behandlingsstart bör patienten få muntlig och skriftlig information om behandlingen. För att minska eventuella biverkningar av gemcitabin relaterat till lösningens låga pH-värde, bör patienten förskrivas T. Natriumbikarbonat 1 g med ordination 2 gram kvällen innan behandling och 2 g behandlingsdagens morgon [1].

Innan första behandlingen tas en urinodling. Bakteriuri ska behandlas och Gem/Doc kan ges efter 5–7 dagars antibiotikabehandling utan att ny urinodling behöver lämnas. Inför varje nytt behandlingstillfälle med Gem/Doc tas U-nitrit, vid symtom eller positiv nitrit ges ingen behandling. I stället tas en urinodling, bakteriuri ska behandlas och nästa behandling med Gem/Doc ges efter 5–7 dagar. Vid makroskopisk hematuri ges ingen behandling. Urinen ska vara klar i 2–3 dagar innan nästa behandling ges. Patienten informeras om vätskekecarens fyra timmar inför behandling. Blåsan ska tömmas innan behandling ges.

Gem/Doc är gentoxiskt och därför ska både män och kvinnor i fertil ålder använda preventivmedel för att förhindra graviditet under och 6 månader efter avslutad behandling (FASS). För vägledning se Kapitel 13 [Omvårdnad och rehabilitering](#).

Preparat

Cytostatika ska beredas och hanteras på ett arbetsmiljösäkert sätt [6].

För lämplig cytotatika godkänd skyddsutrustning se [Cytostatika, cytotoxiska läkemedel \(vardhandboken.se\)](#).

Läkemedel beställs/bereds enligt enhetens lokala rutin för cytotatikabeställning/beredning.

- Gemcitabin 1000 mg blandat i 50 ml NaCl
- Docetaxel 37.5 mg blandat i 55 ml NaCl

Administrering

Läkemedlen instilleras intravesikalt, skonsam katetrisering eftersträvas.

Då instillationskateter används avlägsnas katetern efter varje administrering.

Alternativt kan en kvarkateter användas och proppas under behandlingstiden för att sedan avlägsnas efter att sista läkemedlet är givet.

Först instilleras gemcitabin, där inkubationstid 90 minuter eftersträvas. Därefter tappas lösningen ut och tas om hand som cytostatikaavfall [6, 7]. Urinblåsan bör inte sköljas innan nästa läkemedel administreras [1].

Direkt efter att gemcitabin tappats ut instilleras docetaxel, inkubationstid 90 minuter eftersträvas. Utanför sjukhus kan lösningen mikteras i toaletten utan vidare efterbehandling men patienten uppmanas spola två gånger med stängt toalettlock. På sjukhus omhändertas lösningen som cytostatikaavfall [6, 7] se [Cytostatika, cytotoxiska läkemedel \(vardhandboken.se\)](http://Cytostatika.cytotoxiska.lakemedel.vardhandboken.se).

Behandlingsintervall

Induktionsbehandlingen ges vanligen 1 g/vecka i 6 veckor med start tidigast 2–4 veckor efter TUR-B.

Underhållsbehandling

Fyra till sex veckor efter avslutad induktionsbehandling kontrolleras urincytologi och cystoskopi utförs. Patienter som är recidivfria vid den första kontrollen erbjuds underhållsbehandling med Gem/Doc.

Underhållsbehandling ges 1 gång/månaden till totalt 15 givna behandlingar. Fullständig behandling innefattar: 6 induktionsbehandlingar + 9 underhållsbehandlingar.

Biverkningar

De flesta patienter tolererar behandlingen utan större symtom [1], dock är behandlingsregimen relativt ny och en pågående svensk prospektiv multicenterstudie är initierad (SECOND-studien (ISRCTN17499170)).

Inför instillation efterfrågas symtom och patienten ombeds fylla i biverkningsprotokoll.

Läkemedlen kan vara hudirriterande, vid spill på hud bör man tvätta med vatten i riklig mängd.

Biverkningarna som finns beskrivna är:

- Urinträngningar/frekventa miktationer
- Dysuri
- Hematuri
- Fatigue

Patienter som besväras av urinträngningar och/eller frekventa miktions kan vara hjälpta av blåsdämpande medicinering såsom antikolinergika. Man kan även prova att ha en kvarkateter kopplad till en urinuppsamlingspåse som placeras ca ½–1 meter ovan urinblåsan. Vid blåsträngning kan läkemedel stiga upp i slangen och när blåsträngningen är över rinna tillbaka till urinblåsan. Vid dysuri kan NSAID/paracetamol eller annan analgetika rekommenderas [1].

Referenser

1. Abou Chakra M, Moussa M, O'Donnell MA. Intravesical sequential gemcitabine/docetaxel for non-muscle invasive bladder cancer: tips and tricks for better efficacy and tolerability. *J Chemother.* 2024;1-4.
2. Pareek T, Parmar K, Sharma AP, Kumar S. Quality of Life, Efficacy, and Safety of Sequential Intravesical Gemcitabine + Docetaxel versus BCG for Non-Muscle Invasive Urinary Bladder Cancer: A Pilot Study. *Urol Int.* 2022;106(8):784-90.
3. McElree IM, Orzel J, Stubbee R, Steinberg RL, Mott SL, O'Donnell MA, et al. Sequential intravesical gemcitabine and docetaxel for treatment-naïve and previously treated intermediate-risk nonmuscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2023;41(12):485.e1-.e7.
4. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, Mott SL, Vitale A, Crump T, et al. Multi-Institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol.* 2020;203(5):902-9.
5. Yim K, Melnick K, Mott SL, Carvalho FLF, Zafar A, Clinton TN, et al. Sequential intravesical gemcitabine/docetaxel provides a durable remission in recurrent high-risk NMIBC following BCG therapy. *Urol Oncol.* 2023;41(11):458.e1-.e7.
6. Arbetsmiljöverket. Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt 2005 [
7. FASS. Skyddsinformation: fakta för förskrivare 2020.

BILAGA 16

Intravesikal termokemoterapi och EMDA (electromotive drug administration)

Rekommendationer

Det vetenskapliga underlaget för EMDA är begränsat ($\oplus\oplus$).

Intravesikal termokemoterapi med mitomycin vid intermediärrisk icke muskelinvasiv blåscancer har sämre progressionsfri överlevnad än sedvanlig adjuvant instillationsserie med mitomycin och färre patienter kan fullfölja instillationsserie given med termokemoterapi pga. toxicitet ($\oplus\oplus\oplus$)

Flera metoder har föreslagits öka effektiviteten vid intravesikal behandling med hjälp av värme, vilket antas öka permeabiliteten i urotelet och därmed effektivisera upptaget av cytostatikan. EMDA (electromotive drug administration) och termokemoterapi är de mest studerade. EMDA är undersökt i två randomiserade studier [[1](#), [2](#)] där man jämfört med sedvanlig intravesikal behandling har påvisat förlängd recidivfri överlevnad och minskad recidivfrekvens, främst hos patienter med högrisksjukdom. Studierna skiljer sig dock åt avseende upplägg och antalet inkluderade patienter var lågt, varför metoden fortfarande får anses som experimentell.

I en översiktsartikel bedömdes tre randomiserade studier. Kvaliteten på rapportering avseende biverkningar och effekt bedömdes otillräcklig för att man skulle kunna göra en rekommendation [[3](#)].

Termokemoterapi är mer studerat än EMDA, men även här skiljer sig studierna åt gällande inklusionskriterier, antal behandlingar och uppföljningstid [[4-7](#)]. Olika metoder och system kan användas, där man antingen via mikrovågor eller radiofrekvens hettar upp urinblåsan, alternativt värmer läkemedlet. Fram tills nyligen fanns endast två randomiserade studier med långtidsuppföljning publicerade, men även här var patienterna få [[5](#), [6](#)]. Studierna tycks antyda en viss minskning av recidivfrekvensen, vilket man även

konkluderat i en systematisk översikt [8], men långtidsdata saknas avseende progression och överlevnad. En av studierna påvisade ingen förbättrad recidivfri överlevnad vid intention-to-treat-analys vid 24 månaders uppföljning [5]. Kostnadseffektiviteten är inte heller redovisad. En prospektiv studie skiljer sig markant från tidigare studier främst vad gäller recidivfrekvens och biverkningsprofil, men även här var antalet patienter litet [9]. En randomiserad studie där man jämförde intravesikal termokemoterapi med BCG-behandling (HYMN) publicerades nyligen [10]. Patienter med recidiv av intermediär- och högriskcancer som tidigare fått BCG-behandling inkluderades. Man fann sämre recidivfri överlevnad för patienter med Tis, varför studien avslutades i förtid. För patienter med enbart papillär tumör fann man ingen skillnad avseende recidivfri överlevnad eller av biverkningsfrekvens.

Två randomiserade studier jämförande termokemoterapi med mitomycin med sedvanliga adjuvanta mitomycininstillationer för intermediärrisk icke muskelinvasiv blåscancer, där en studie visade sämre progressionsfri överlevnad och färre patienter som kunde fullfölja instillationsserie given med termokemoterapi pga. toxicitet [11], och den andra studien ej kunde bekräfta att termokemoterapi med COMBAT-systemet resulterade i bättre recidivfri överlevnad vid två år [12].

Referenser

1. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(1):43-51.
2. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, Liberati E, Giurioli A, Leprini G, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):871-9.
3. Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloz H, Kuntz GM, Miller A, Konety BR, et al. Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):Cd011864.
4. Alfred Witjes J, Hendricksen K, Gofrit O, Risi O, Nativ O. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo working party. *World J Urol.* 2009;27(3):319-24.
5. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2016;69(6):1046-52.

6. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int*. 2011;107(6):912-8.
7. Halachmi S, Moskovitz B, Maffezzini M, Conti G, Verweij F, Kedar D, et al. Intravesical mitomycin C combined with hyperthermia for patients with T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol*. 2011;29(3):259-64.
8. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2011;60(1):81-93.
9. Kiss B, Schneider S, Thalmann GN, Roth B. Is thermochemotherapy with the Synergo system a viable treatment option in patients with recurrent non-muscle-invasive bladder cancer? *Int J Urol*. 2015;22(2):158-62.
10. Tan WS, Panchal A, Buckley L, Devall AJ, Loubière LS, Pope AM, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*. 2019;75(1):63-71.
11. Tan WS, Prendergast A, Ackerman C, Yogeswaran Y, Cresswell J, Mariappan P, et al. Adjuvant Intravesical Chemohyperthermia Versus Passive Chemotherapy in Patients with Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer (HIVEC-II): A Phase 2, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*. 2023;83(6):497-504.
12. Angulo JC, Álvarez-Ossorio JL, Domínguez-Escrig JL, Moyano JL, Sousa A, Fernández JM, et al. Hyperthermic Mitomycin C in Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Results of the HIVEC-1 Trial. *Eur Urol Oncol*. 2023;6(1):58-66.

BILAGA 17

Instillationsbehandling i övre urinvägarna

Indikationer

Vid carcinoma in situ (Tis) i övre urinvägarna kan BCG-administration betraktas som ett behandlingsalternativ för välselekterade patienter efter diskussion på MDK i stället för nefrouretärektomi. Vidare kan en unifokal, liten tumör, med frånvaro av misstanke om höggradig atypi i urincytologi, G1-histologi, utan radiologisk misstanke om invasivitet och en patient som lämpar sig för täta kontroller och second-look-uretärskopi lämpa sig för att ge adjuvant instillationsbehandling med kemoterapi (mitomycin) i övre urinvägarna för att minska förekomsten av lokalrecidiv. I tillgänglig litteratur är lokalrecidivförekomsten i övre urinvägarna (ej medräknat intravesikala recidiv) efter endoskopisk lokalbehandling vid intermediär uppföljningslängd 25–80 procent [1-3].

I publicerade material uppnåddes lokal kontroll oftare då instillationen skedde vid Tis jämfört med som adjuvant behandling efter endoskopisk åtgärd av exofytisk tumör [4, 5].

Nya instillationsmetoder i övre urinvägarna har rapporterats, dels i form av tidig postoperativ instillation med mitomycin via dubbel-J-kateter eller enkel-J-kateter efter endourologisk behandling av urotelial tumör i övre urinvägarna [6], men också lokalbehandling kemoablation med mitomycin-innehållande gel där dock nästan varannan patient drabbades av uretärstenos (44 %) [7].

Diagnoskriterier Tis övre urinvägarna

- 1) Malign selektiv cytologi från övre urinvägarna vid forcerad diures (diuretika och peroral hydrering)
- 2) Icke-malign blåssköljväska och negativ blåsmapping med blåljus (inklusive prostatiska uretra från blåshals t.o.m. kollikel klockan 5 och 7 hos män)
- 3) Inga detekterbara lesioner i övre urinvägarna vid urografi eller motsvarande alternativ uretärskopi med biopsi

Kontraindikationer

- Pågående infektion
- Makroskopisk hematuri
- Frånvaro av fritt avflöde till blåsan vid antegrad administration

Instillationstekniker

- A. Antegrad instillation via nefrostomi (inneliggande instillation)
- B. Retrograd instillation via uretärkateter (poliklinisk instillation)
- C. Retrograd instillation med cystografiverifierad reflux via J-J-kateter (polikliniska instillation)

A) Antegrad instillation (enligt M Brehmer)

Prover och åtgärder inför första BCG-behandlingen

- Inläggning av nefrostomikateter 1 vecka före behandlingsstart
- Antegrad pyelografi (i samband med kateterinläggning eller som separat undersökning i de fall patienten redan har en nefrostomikateter) för att försäkra att fri passage till urinblåsan föreligger
- Urinodling från nefrostomikateter samt urinblåsa
- Ciprofloxacin 250 mg x 2 instillationsdagen och ytterligare fyra dagar, därefter ny femdagarsbehandling i samband med varje BCG-behandling. T. Tibinide 300 mg x 1, skall påbörjas 3 dagar före första behandlingen och avslutas 3 dagar efter sista instillationsbehandlingen. Observera att doseringen kan behöva justeras om njur- eller leverfunktionen är nedsatt. Profylaktiskt ges vitamin B6 40 mg x 1 (licensföreskrivning) för att minska risken för neuropatibiverkningar av Tibinide. Alkoholabstinens under samtidig Tibinide-behandling rekommenderas, liksom preterapeutisk kontroll av leverstatus och kontroll av leverstatus efter 4 veckors Tibinide-behandling.

Inkomstprover på avdelningen inför varje behandling

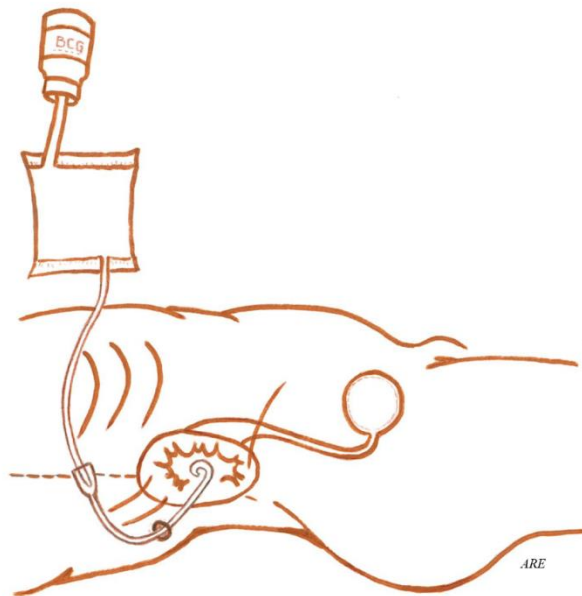
- Urinodling från nefrostomikateter samt urinblåsa
- Blodstatus och s-kreatinin

Behandlingsschema

BCG-instillationer givet 1 gång / vecka under 6 veckor (= 6 behandlingar) via nefrostomikateter.

- BGG-Medac 1 ampull spädes i 150 ml NaCl (9 mg/ml) och instilleras via nefrostomikatetern. Om patienten ska ha bilateral behandling ges halva dosen på var sida.
- Sätt KAD.
- Inled med instillation NaCl (9 mg/ml). Starta med 10 ml/timme och trappa upp till max 60 ml/timme på 15–30 minuter. Om detta fungerar väl:
- Starta behandlingen med infusionshastighet max 60 ml/timme, (maxtryck 20 cm H₂O (20 cm ovanför nefrostomikateterns insticksställe (se figur) under två timmar.
- Om enbart övre urinvägarna ska behandlas håll blåskatetern öppen under hela behandlingen. Om även blåsan ska behandlas hålls blåskatetern stängd under instillationsbehandlingen, men man ska då vara extra uppmärksam på symptom enligt nedan:
- Om något av följande inträffar under själva infusionen: - feber - smärta i flanken - läckage bredvid nefrostomikatetern avbryts infusionen omedelbart och urolog kontaktas. Urin- och blododling tas, även med avseende på tuberkelbaciller.
- Patienten vårdas ineliggande behandlingsdygnet.
- Vid utskrivning efter varje behandling borttages KAD.
- Kopplingsstycket på nefrostomikatetern byts och katetern proppas.
- Efter avslutad behandlingsserie tas nefrostomikatetern bort.

20 centimeters nivåskillnad mellan nefrostomi och BCG-aggregat alternativt droppräknare



B) Retrograd instillation via uretärkateter i Trendelenburgläge

Ger teoretiskt uretärobstruktion och kan ge slemhinnelesioner vid inläggning och ger inte alltid fyllnad av överkalyx. Finns beskrivet som poliklinisk instillation med 5 Ch uretärkateter inlagd på mottagningen [8]. Hos patienter som är cystektomerade har retrograd instillation via Bricker-konduktor med 7 Ch enkel-J-kateter beskrivits [9].

Cystoskopi med flexibel eller rak optik utförs och uretärrostiet kanyleras med en 0.035 standardledare på vilken en uretärkateter Ch 5 med ändhåll träs på. Eventuellt används genomlysning för att bekräfta optimalt läge i njurbäckenet och fritt flöde av antingen av urin eller kontrast säkerställs dessutom innan infusionen startas. Uretärkatetern fixeras på låret och infusionen ges under en timme alternativt två timmar med samma schema som vid antegrad instillation.

BGG-Medac 1 ampull spädes i 150 ml NaCl (9 mg/ml) och instilleras via uretärkateter eller enkel-J-kateter med patienten liggande i Trendelenburgläge.

Om KAD ej används under instillationen instrueras patienten att tömma blåsan en timme efter avslutad instillation.

C) Retrograd instillation via uretra och dubel-J-kateter i Trendelenburgläge

Före instillation fodras cystografi i Trendelenburg med angivande av vid vilken volym reflux erhålls [10-12]. I samband med cystografiundersökningen anges blåsvolymen vid vilken vesikoureteral reflux uppnås.

Urinodling före behandling.

Ciprofloxacin 250 mg x 2 instillationsdagen och ytterligare fem dagar.

T. Tibinide 300 mg x 1, skall påbörjas 3 dagar före första behandlingen och avslutas 3 dagar efter sista instillationsbehandlingen. Observera att doseringen kan behöva justeras om njur- eller leverfunktionen är nedsatt. Vitamin B6 40 mg x 1 (licensföreskrivning) under Tibinidebehandlingen för att minska risken för neuropatibiverkningar. Alkoholabstinens under Tibinidebehandlingen rekommenderas, samt preterapeutisk kontroll av leverstatus och monitorering av leverstatus efter fyra veckors Tibinide-behandling.

BGG-medac 1 ampull spädes i 150 ml NaCl (9 mg/ml) och instilleras via tappningskateter i urinblåsan med patienten liggande i Trendelenburgläge under två timmar.

Uppföljningsschema

Individuell uppföljning beroende på behandlingsindikation (se avsnitt [15.4 Uppföljningsintervall – blåscancer](#) och [15.5 Uppföljningsintervall – njurbäcken- och uretär-cancer](#)). Vid BCG-instillation för Tis i övre urinvägarna mer intensiv uppföljning. Uppföljningsmodaliteterna är kastad urincytologi, DT-urografi och cystoskopi.

Referenser

1. Audenet F, Traxer O, Bensalah K, Rouprêt M. Upper urinary tract instillations in the treatment of urothelial carcinomas: a review of technical constraints and outcomes. *World J Urol.* 2013;31(1):45-52.
2. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, Broenimann S, Karakiewicz PI, Rouprêt M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol.* 2019;37(7):430-6.
3. Scotland KB, Hubbard L, Cason D, Banks J, Leong JY, Healy K, et al. Long term outcomes of ureteroscopy management of upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2020;38(11):850.e17-.e26.
4. Fontanet S, Gallioli A, Baboudjian M, Huguet J, Territo A, Gaya JM, et al. Topical instillation of BCG immunotherapy for biopsy-proven

- primary upper urinary tract carcinoma in situ: A single institution series and systematic review. *Urol Oncol*. 2023;41(6):274-83.
5. Giannarini G, Kessler TM, Birkhäuser FD, Thalmann GN, Studer UE. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guérin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol*. 2011;60(5):955-60.
 6. Gallioli A, Boissier R, Territo A, Vila Reyes H, Sanguedolce F, Gaya JM, et al. Adjuvant Single-Dose Upper Urinary Tract Instillation of Mitomycin C After Therapeutic Ureteroscopy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Single-Centre Prospective Non-Randomized Trial. *J Endourol*. 2020;34(5):573-80.
 7. Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM, Gore JL, Shabsigh A, Hu B, et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):776-85.
 8. Katz MH, Lee MW, Gupta M. Setting a new standard for topical therapy of upper-tract transitional-cell carcinoma: BCG and interferon-alpha2B. *J Endourol*. 2007;21(4):374-7; discussion 7.
 9. Hayashi T, Yamanaka Y, Kinjo T, Katayama K, Kamoto A, Mori N, et al. [Intrarenal Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy was effective for carcinoma in situ of the upper urinary tract after ileal conduit replacement : a case report]. *Hinyokika Kyo*. 2014;60(4):175-8.
 10. Korkes F, Baccaglini W, Silveira MA. Is ureteral stent an effective way to deliver drugs such as bacillus Calmette-Guérin to the upper urinary tract? An experimental study. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219836895.
 11. Liu Z, Ng J, Yuwono A, Lu Y, Tan YK. Which is best method for instillation of topical therapy to the upper urinary tract? An in vivo porcine study to evaluate three delivery methods. *Int Braz J Urol*. 2017;43(6):1084-91.
 12. Yossepowitch O, Lifshitz DA, Dekel Y, Ehrlich Y, Gur U, Margel D, et al. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: implications for upper urinary tract instillation. *J Urol*. 2005;173(3):890-3.

BILAGA 18

DT-urografi vid hematuriutredning

Protokoll

DT-urografi protokoll föreligger på Svensk Uroradiologisk Förenings hemsida: slf.se/sfmr/app/uploads/2024/03/2021-11-16_DT-protokoll_Hematuri-Njurcancer_SURF_Revidering_2021-11-16.pdf

Röntgenutlåtande blåstumör

T: Ange blåstumörens storlek (största diameter) och läge. Blåshalsnära läge hos kvinnor bör kommenteras specifikt, eftersom lokal staging med MRT ibland kan bli aktuellt, och i så fall bör utföras före TURB.

Negera eller beskriv tecken på stadium T3 eller högre:

T3b Tumören infiltrerar perivesikal vävnad – makroskopiskt

T4a Tumören infiltrerar prostata, uterus eller vagina

T4b Tumören infiltrerar bäckenvägg eller bukvägg

T3a – mikroskopisk perivesikal infiltration – kan inte uteslutas eller påvisas med radiologiska metoder. Stråklighet i perivesikalt fett kan representera såväl tumörväxt som inflammatorisk/desmoplastisk reaktion, och är en osäker T3-indikator.

N: Negera eller beskriv misstänkt metastatiska regionala lymfkörtlar (= nedom aortabifurkationen). Vid positivt fynd, ange storlek (kortaxelmått), antal och position:

N1 Metastas i enstaka lymfkörtel i bäckenet (iliaca externa-, iliac interna, eller obturatoriusområdet eller presakralt)

N2 Metastas i flera lymfkörtlar i bäckenet (iliaca externa-, iliac interna, eller obturatoriusområdet eller presakralt)

N3 Metastas i en eller flera lymfkörtlar i iliac communis-området

M: Negera eller beskriv misstänkt fjärrmetastasering, inklusive patologiska lymfkörtlar ovan aortabifurkationen.

Negera eller beskriv synkron urotelial tumör i övre urinvägarna.

Röntgenutlåtande njurbäcken- eller uretärtumör

T: Ange tumörens storlek (största diameter) och läge. Negera eller beskriv hydronefros och tecken på stadium T3 eller högre:

T3 *Njurbäcken/calices:* Tumör infiltrerar peripelvint fett eller njurparenkym

Uretär: Tumör infiltrerar bortom muscularis in i periuretäralt fettvävnad

T4 Tumör infiltrerar omgivande organ eller genom njurparenkymet i perirenalt fett

N: Negera eller beskriv misstänkt metastatiska regionala lymfkörtlar.

(*Njurbäcken/calices:* njurhilus, paraaortalt eller paracavalt, oavsett lateralitet.

Uretär: samtliga retroperitoneala stationer.) Vid positivt fynd, ange storlek, antal och position.

M: Negera eller beskriv misstänkt fjärrmetastasering.

BILAGA 19

Radiologi vid uppföljning av urotelial cancer

Protokoll

DT-urografiprotokoll föreligger på Svensk Uroradiologisk Förenings hemsida:
slf.se/sfmr/app/uploads/2024/03/2021-11-16_DT-protokoll_Hematuri-Njuncancer_SURF_Revidering_2021-11-16.pdf

Frågeställning: Tumörstadium, körtelmetastaser, metakron tumör i övre urinvägarna och fjärrmetastaser?

Patientförberedelse: Töm eventuell urinreservoar 2 timmar före undersökningen och drick därefter 1 liter vätska under 1–2 timmar före undersökningen.

BILAGA 20

Handläggning av radiologiskt påvisad urachusrest utan overt malignt utseende med eller utan symptom

Prevalensen av kvarstående urachusrest är låg, även om förbättrad radiologi har visat någon form av urachusrest hos upp till 1 % av barn [1]. Handläggningen av vuxna med kvarstående urachusrest är utmanande pga. få och motsägelsefulla studier angående risken för utveckling av urachuscancer. Både DT-urografi och MRT används i diagnostiken, men säkra radiologiska kriterier som skiljer benigna rester från malignitet saknas.

Urachusrest förekommer i fyra former; persisterande urachus, urachuscysta (där både den proximala och distala delen av urachus är oblitererad), urachus sinus (öppen proximalt) och urachusdivertikel (öppen distalt) [1, 2]. Sekretion från naveln är vanligt vid proximalt öppetstående urachus. Urachuscancer utgår till 90 % från den blåsnära delen [2].

Cystoskopi och vid behov TURB med resektionsbiopsi rekommenderas. Normal cystoskopi och resektionsbiopsi kan dock inte utesluta urachuscancer [3, 4].

Patienter med *symtomgivande urachusrest* kan erbjudas resektion av urachusresten om svampnavel och andra differentialdiagnoser uteslutits [1, 3-5]. Ingreppet kan vara förknippat med komplikationer [6].

Symtomfria patienter med mindre, radiologiskt okomplicerad urachusrest och invändningsfri cystoskopi kan handläggas konservativt. Patienterna bör följas radiologiskt med förloppskontroll vid ett eller två tillfällen, och både ultraljud och DT har föreslagits som monitorering [1, 4]. Resultat från långtidsuppföljning av denna patientgrupp saknas.

*Urachus*cancer kan vara solid, cystisk eller av blandform och förkalkningar förekommer i 70 % [2]. Buksmärtor är ett vanligt symtom och upp till 75 % av patienterna har haft hematuri. Mucosuri förekommer hos en av fem patienter med urachuscancer [4]. Förekomst av förhöjda nivåer av CEA i serum har beskrivits vid urachuscancer [7]. För behandlingsrekommendationer vid urachuscancer se avsnitt [11.1.2.1 Kurativ behandling](#).

Referenser

1. Gleason JM, Bowlin PR, Bagli DJ, Lorenzo AJ, Hassouna T, Koyle MA, et al. A comprehensive review of pediatric urachal anomalies and predictive analysis for adult urachal adenocarcinoma. *J Urol*. 2015;193(2):632-6.
2. Parada Villavicencio C, Adam SZ, Nikolaidis P, Yaghmai V, Miller FH. Imaging of the Urachus: Anomalies, Complications, and Mimics. *Radiographics*. 2016;36(7):2049-63.
3. Ashley RA, Inman BA, Routh JC, Rohlinger AL, Husmann DA, Kramer SA. Urachal anomalies: a longitudinal study of urachal remnants in children and adults. *J Urol*. 2007;178(4 Pt 2):1615-8.
4. Hassanbhai DH, Ng FC, Koh LT. Is excision necessary in the management of adult urachal remnants?: a 12-year experience at a single institution. *Scand J Urol*. 2018;52(5-6):432-6.
5. Meeks JJ, Herr HW, Bernstein M, Al-Ahmadie HA, Dalbagni G. Preoperative accuracy of diagnostic evaluation of the urachal mass. *J Urol*. 2013;189(4):1260-2.
6. Fode M, Pedersen GL, Azawi N. Symptomatic urachal remnants: Case series with results of a robot-assisted laparoscopic approach with primary umbilicoplasty. *Scand J Urol*. 2016;50(6):463-7.
7. Reis H, Krafft U, Niedworok C, Módos O, Herold T, Behrendt M, et al. Biomarkers in Urachal Cancer and Adenocarcinomas in the Bladder: A Comprehensive Review Supplemented by Own Data. *Dis Markers*. 2018;2018:7308168.

BILAGA 21

Strålbehandlings- protokoll vid blåscancer

Patientförberedelser innan behandling

- Specificeras för behandlande enhet. Patientförberedelser sker med patienten i ryggläge. Huvud- och knä kudde och betraktas som minimikrav för fixation. Händerna ska ligga högt upp på bröstkorgen.
- Patientens referenskoordinatsystem definieras genom <<specificeras/klinik>>.

Bildtagning inför behandlingsplanering

- För strukturlinjering, dosplanering och dosberäkning ska CT utföras enligt <<scanningprotokoll/klinik>>.
- Bildtagning med CT skall täcka anatomin minst från anus till L3.
- MR kan övervägas för strukturlinjering med <<scanningprotokoll/klinik>> innehållande sekvenserna Axiell/Sagital/Coronar T2 i frånvaro av kontraindikationer. Bildtagning med MR skall täcka anatomin från övre tredjedelen av låret och 50 cm i kraniell riktning enligt protokoll för stort FOV samt täcka hela tumören med T2 litet FOV
- Patienten ska under bildtagning och behandling ha tömd urinblåsa
- I förekommande fall ska bildserierna från de olika modaliteterna registreras med <<metod/klinik>>.

Behandlingsordination

Volymspecifikationer

- ICRU:s rekommendationer, samt svensk standard för nomenklatur ska efterföljas
- Volymerna skall utlinjeras på CT, i förekommande fall samregistrerad med MR, med fönsterinställningar anpassad för mjukdelar.
- I de fall det är möjligt skall GTV utlinjeras av läkare och inkludera all synlig tumörväxt baserad på radiologiska och kliniska undersökningar.

- CTVT skall utlinjeras av läkare och innehålla GTV expanderad med 10–15 mm marginal, med hänsyn till biologiska barriärer (Tex. skelett, muskulatur).
- CTV skall utlinjeras av läkare och innehålla CTVT och hela blåsan. Observera att proximala prostatiska uretra hos män bör inkluderas i CTV om den ej är friad från tumörväxt.
- Två olika PTV ("liten" respektive "stor") skall utlinjeras av läkare och inkludera CTV expanderad med en isotrop marginal på 10 respektive icke-isotrop marginal på 15–20 mm för att ta hänsyn till variationer i blåsans storlek och setup osäkerheter. För "PTV_stor" används den mindre marginalen (10 mm) i kaudal riktning och eventuellt även dorsal riktning eftersom den sällan påverkas av ökad blåsfyllnad. För val av "PTV_liten" respektive "PTV_stor" framställs lämpligen en hjälpkontur, Z_gräns, som framställs genom symmetriskt expansion av CTV med 5 mm. Vid behandling med PTV_liten bör urinblåsan vid kontroll med CBCT inte överskrida denna.
- Femoral heads skall utlinjeras som riskorgan (OAR) av <<dosplanerare/läkare>> baserat på CT. Rectum skall utlinjeras som riskorgan (OAR) av <<läkare/dosplanerare>> baserat på CT. Om specificerade OAR genereras av AI skall dess korrekthet kontrolleras av <<läkare/dosplanerare>>.
- Hänsyn till mål och riskorganrörelse skall tas genom marginalerna beskrivna ovan i samband med daglig bildtagning med CBCT.

Ordination av absorberad dos

Den totala ordinerade absorberade dosen specificeras som mediandos till targetvolym (PTV).

För planoptimering skall följande fysikaliska objektiv och begränsningar prioriteras enligt följande tabell. Tabellen gäller vid behandling med fraktionsdos 2 Gy. Vid annan fraktionering kontaktas fysiker för justering av dosgränser.

Prioritet	Volym	Dosgräns	Endpoint
1	GTVT	$D_{\min} \geq 97 \%$	Tumörkontroll
2	CTV, CTVT	$D_{98\%} \geq 97 \%$	Tumörkontroll
3	PTV	$V_{95\%} \geq 95 \%$ $D_{2\%} \leq 105 \%$	Tumörkontroll
4	Rectum	$V70 \text{ Gy} \leq 20 \%$	Proctit
5	FemoralHead	$D_{2\%} \leq 54 \text{ Gy}$	Caputnekros
6	Rectum	$V60 \text{ Gy} \leq 35 \%$	Proctit
7	Body	$D_{2\%} \leq 105 \%$	

Fraktionering och behandlingstid

- Strålbehandling ges dagligen med 32–35 fraktioner á 2 Gy. Andra fraktioneringar med moderat hypo-fraktionering 2,5–3 Gy/fraktion kan förekomma. Vid palliativ behandling kan ytterligare hyperfraktionering övervägas.
- Minimumtiden mellan dagliga fraktioner är 7 timmar.
- Förlängning av behandlingstiden med mer än fyra dagar bör undvikas.
- Icke-planerade avbrott i behandlingen skall kompenseras inom den planerade totala behandlingstiden enligt <<lokala rutiner>>

Andra terapier

Kirurgi

- Inför kurativt syftande strålbehandling bör en så radikal transuretral resektion av blåstumörer ha utförts.

Medicinsk behandling

- I förekommande fall ges konkomittant medicinsk behandling i samband med strålbehandlingen. FUMI vid behandlingsdag 0 och dag 21 alternativt

veckovis Gemcitabin enligt [Nationella regimbiblioteket](#) är rekommenderade regimer.

- Detaljer kring den medicinska behandlingen finns i [Radiokemoterapi](#).

Dosplanering och leverans

Två separata dosplaner färdigställs; en vardera för PTV_liten respektive PTV_stor.

Behandlingsteknik

- Strålbehandling skall ges med 6–15 MV fotoner med maximal dosrat på 600 MU/min och VMAT teknik. Behandlingsenergi anpassas efter tumörens (PTV) läge och patientens anatomi.
- För dosplanering, se <<lokala riktlinjer>>.
- Val av behandlingsmaskin görs enligt <<lokala riktlinjer>>.

Dosberäkning

- Referensdosimetri utförs enligt IAEA TRS 398 och verifieras enligt dosimetrirevisionsprogram.
- Den absorberade dosen i patientgeometrin ska beräknas med pencil beam och presenteras som absorberad dos till vatten.
- Beräkningsmatrisen ska täcka den externa konturen och ha upplösning 2 mm isotropt.

Utvärdering av dosplan

- Valet av slutlig dosplan ska dokumenteras med dos-volym sammanfattning.

Bildstyrd och adaptiv behandlingsleverans

- Verifikationsbildtagning med CBCT ska utföras inför varje behandling.
- Matchning sker med automatch på skelettstrukturer, därefter eventuell manuell justering.
- Kontrollera att blåsan är innanför Z_gräns. Välj plan efter storlek på blåsan. Innanför Z_gräns – välj plan för PTV_liten, utanför Z_gräns – välj plan för PTV_stor. Vid osäkerhet i bedömning kontaktas <<läkare/fysiker>>.
- Efter fyra fraktioner kontrollerar fysiker hur blåsfyllnad stämmer överens med vald plan och hur ofta stor/liten blåsa valts.
- Baserat på analysen ska beslut om eventuella justeringar fattas av läkare.
- Vid stora avvikelser i läge eller form på blåsan jämfört med planeringsunderlag bör omplanering övervägas.
- Korrektion utförs enligt bildmatchning.

- Den extra dos som härrör från bildtagning uppskattas till $< 0,7$ Gy (35 fraktioner).

In-vivo dosimetri

- Ej aktuellt vid VMAT-behandling.

Kvalitetskontroll

Patientspecifik dosimetri före behandling

- Behandlingen av varje ny patient ska kontrolleras med mätning <<QA-protokoll/klinik>>.
- Strålleveransen ska jämföras mot plan och analyseras med gamma med ett acceptanskriterium av 3%/3mm. Nivån av godkända voxlar ska vara minst 97%, eller enligt klinikens QA-protokoll.
- Om planen inte klarar acceptanskriteriet, måste anledningen till detta analyseras och omplanering ska övervägas.

Läkarbesök och provtagning

- <<lokal rutin>>

Omvårdnadsåtgärder

- <<lokal rutin>>

Uppföljning urinblåsecancer

- Se [15.4.3](#)



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se