

MÖJLIGT BOTA BLÅSCANCER VID TIDIG UPPTÄCKT

I Sverige upptäcks varje år 2 000 blåstumörer. Incidensen ökar och risken för recidiv är stor. Behandlingen bör individualiseras.

Poliklinisk exstirpation av tumörrecidiv har visat sig vara kostnadseffektiv och ha hög patientacceptans. En lång och kontinuerlig uppföljning är viktig, och bör skötas på urologenheter.

Rökstopp har visats vara verksam profylax.

Blåstumörer är en vanlig tumörform vars incidens har ökat påtagligt [1]. Den drabbar huvudsakligen personer i medelåldern och äldre. Varje år upptäcks 2 000 nya fall i Sverige varav 600 leder till patientens död.

Recidiv och höga kostnader

Då risken för recidiv är hög (>50 procent) har långvarig, till och med livslång, uppföljning ansetts nödvändig. Det stora antalet patienter och den långa uppföljningen gör att stora resurser har allokerats till denna verksamhet. På Sahlgrenska sjukhuset har den transuretrala operationen av nyupptäckta tumörer och tumörrecidiv kostat över 5 miljoner per år. Till detta kommer kostnader för kontrollcystoskopier, cystektomier och vård av patienter med progredierande sjukdom. Cancerdiagnosen och de täta kontrollerna, upp till fyra gånger per år, som har varit rutin, är belastande även för den drabbade patienten.

Behandlingsmetoder måste värderas och valideras

Det finns flera områden där det råder osäkerhet och oenighet om hur utred-

ning skall bedrivas och om vad som är optimal behandling [2]. Det är inte bara nya metoder för diagnostik och behandling som måste värderas; även etablerade metoder kan vara dåligt underbyggda. Att det är så visar t ex en studie av palliativ strålbehandling av avancerade blåstumörer [3]. Var fjärde patient behövde läggas in akut på sjukhus på grund av biverkningar under veckorna efter strålbehandlingen. Några avled till följd av biverkningarna. Överlevnaden var kort (median 6 månader) och få bedömdes ha haft nytta av behandlingen. Andra studier har dock visat att behandlingen kan ge en förbättring av tumörrelaterade symtom, men biverkningar är frekventa [4].

Poliklinisk behandling

Ett sätt att sänka kostnader utan att försämra vårdkvaliteten är att polikliniskt sköta behandlingen av i första hand tumörrecidiv.

Våra rutiner har tidigare varit att nya tumörer och tumörrecidiv åtgärdas transuretralt i slutet i narkos eller spinal anesthesi. Genom att använda bedövningsformer som intravesikal instillation av lidokain eller submukös injektion av lidokain kan de flesta recidiv avlägsnas polikliniskt [5, 6] med tång. Det går också att i dagkirurgi genomföra transuretrala resektioner i narkos eller spinal anesthesi vilket minskar kostnaderna med bevarad vårdkvalitet. Vi har på detta sätt kunnat reducera kostnaderna med 50 procent och antalet patienter i slutet vård från 230 till 100 per år.

Äldre patienter

Medelåldern vid nyupptäckt blåscancer är 70 år. Små tumörer av hög differentieringsgrad är vanliga bland yngre patienter, medan äldre patienter ofta har avancerade muskelinvasiva tumörer redan vid upptäckten [7]. Medelåldern vid lokaliserad muskelinvasiv cancer var 75 år i Västsverige 1987, och endast 55 procent av patienterna gavs kurativt syftande behandling (cystektomi eller strålbehandling). En cystektomi med samtidig urindeviation är ett stort kirurgiskt trauma som ger chans till bestående bot för högst hälften av patienterna. En individualiserad behandlingsplan är

nödvändig. För detta krävs goda kunskaper, stor klinisk erfarenhet och tid att sätta sig in i patientens situation och förutsättningar.

DIAGNOSTIK Tidig diagnos

Debutsymtom är hematuri och/eller irritativa blåsbesvär. En försenad diagnos försämrar prognosen [8]. Ett stort antal patienter remitteras för hematuritredning. Det förekommer trots detta regelbundet att en blåstumörutlöst makroskopisk hematuri och/eller irritativa blåsbesvär misstolkas som en cystit och diagnosen fördröjs.

Det är också viktigt att rutinerna är effektiva så att utredningen går snabbt [8]. Så är inte alltid fallet; väntetider långt över en månad är inte ovanliga i svensk sjukvård [7]. Makroskopisk hematuri skall utredas och i utredningen skall utöver urografi cystoskopi ingå. Enda undantaget är odlingsverifierad hemorragisk cystit hos yngre kvinnor där symtom och hematuri snabbt och helt försvinner vid antibiotikabehandling [9]. Diagnosen blåscancer ställs vid cystoskopi och normal urografi utesluter på intet sätt en blåstumör.

Screening bland äldre rökare

Tidig diagnostik med cytologisk undersökning av urin eller blåssköljvätska har föreslagits men har i Sverige inte etablerats i screeningsammanhang. Frekvensen falskt negativa fynd (>80 procent) är för hög [8]. Oselekterad hematuriscreening hos män i åldern 30–60 år ger dåligt utbyte [10]. Screening i form av upprepad hematuridiagnostik med urinstickor hos män äldre än 50 år kan däremot vara meningsfull [11]. Denna form av screening riktad mot riskgrupper som äldre rökande män skulle därför med fördel kunna värderas i Sverige. Förfarandet är enkelt och det finns en effektiv behandlingsmetod för de tumörer som upptäcks.

Endoskopi med flexibla instrument mindre belastande

Den bästa metoden för diagnostik och uppföljning är cystoskopi i gelanesthesi. Cystoskopi med flexibla instru-

Författare

STEN HOLMÄNG
med dr, avdelningsläkare

HANS HEDELIN
docent, biträdande överläkare; urologdivisionen, området för kirurgi, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

ANNONS

ment gör att undersökningen kan utföras med ett minimum av obehag. Förmodligen att upptäcka blåstumörer med cystoskopi med ett stelt respektive ett flexibelt instrument är densamma [12]. För att värdera en nyupptäckt tumör och vid uppföljning av icke ytliga tumörer rekommenderas dock cystoskopi med stelt instrument. Med video kopplat till endoskopet är det möjligt att dokumentera undersökningsfyndet. Om det är av värde att i den fortsatta uppföljningen ha tidigare undersökningsresultat dokumenterade bör undersökas systematiskt i en prospektiv studie.

Transuretral resektion för diagnos och initial behandling

Efter diagnosen som ställs vid cystoskopi avlägsnas tumören om möjligt med en transuretral resektion. Den transuretrala resektionen (TUR-B) av tumören skall inkludera under- och omkringliggande blåsvägg. Små solitära tumörer destrueras lätt vid TUR-B och här ger exstirpation med biopsitång ett bättre material för diagnostik än resektion med diatermislynga.

Stadieindelning och dess betydelse

Vid histopatologisk undersökning av det transuretralt resekerade materialet avgörs om tumören invaderar blåsväggen. Detta förutsätter att resektatet är av god kvalitet. En van operatör och bra utrustning ökar möjligheten för detta.

Blåsväggen består av den yttre slemhinnan, ett tunt bindvävslager (lamina propria), och blåsväggsmuskulaturen. Den stora vattendelaren är om tumören invaderar urinblåsans muskelvägg. Gör den det bör kurativ behandling övervägas i form av cystektomi.

BEHANDLING Icke invasiva tumörer

Varannan nyupptäckt blåstumör är en grad 1- eller 2-tumör utan invasion. En TUR-B botar en tredjedel av patienterna, resten utvecklar ett eller flera recidiv. Dessa behandlas med förnyad TUR-B. Endast ca 6 procent av tumörerna progredierar till djupt invasiv sjukdom under 6 års uppföljning [opubl data, 1996]. Det är framför allt tumörer hos patienter med multipla och stora recidiv vid varje cystoskopi som sedan progredierar. Det gäller att identifiera dessa patienter så tidigt som möjligt då intravesikal behandling med BCG eller cytostatika minskar risken för recidiv och tumörprogress.

Lamina propria-invasion

Lamina propria-invasion ökar risken för tumörrecidiv och -progression. Biopsier bör tas från både tumör och

omgivande slemhinna. En kompletterande resektion bör övervägas och kontrollerna skall vara täta. Betydelsen av ytlig respektive djup lamina propria-infiltration bör också inkluderas i behandlingsstrategin.

Prognosen är avsevärt bättre vid ytlig invasion i lamina propria än vid djup lamina propria-invasion [13]. Hur denna kunskap skall hanteras kan diskuteras. Skall djup lamina propria-infiltration behandlas mer aggressivt än ytligt lamina propria-invasiva tumörer? Djup infiltration bör inte reservationslöst föranleda en rekommendation om cystektomi, men en förnyad resektion efter sex veckor rekommenderas.

Lågt differentierade tumörer (grad 3)

Prognosen vid grad 3-tumörer (utan invasion eller med lamina propria-invasion) är avsevärt sämre än vid mer högt differentierade tumörer. På många enheter rekommenderas cystektomi även om tumören initialt inte infiltrerar i muskelväggen. Att ge en patient en rekommendation i ett sådant fall är en grannlaga uppgift. Den underlättas av att det med modern kirurgisk teknik är möjligt att anlägga en kontinent urindeviation.

Carcinoma in situ

Lågt differentierad cancer som inte är exofytisk och inte heller uppvisar invasion benämns carcinoma in situ. Den leder obehandlad till muskelinvasion och metastaser hos fler än hälften, men det kan ta 10–15 år i en del fall [14]. Följaktligen skall carcinoma in situ alltid behandlas; BCG är förstahandsalternativet.

Muskelinfiltrerande blåscancer ett dilemma

Är tumören liten är möjligheterna till kurering efter en kompletterande radikal transuretral resektion nästan lika stora som vid cystektomi [15]. Är tumören stor är chanserna till kurering trots cystektomi mindre än 50 procent. Risken finns alltså att patienter som inte behöver det cystektomerar.

Samtidigt cystektomerar patienter där ingreppet inte förhindrar tumörprogress och död. Svårigheten ligger som vid andra former av tumörkirurgi i att veta vem som blir hjälpt och vem som inte blir det.

Kontinent urindeviation och ortotopa blåssubstitut (blåssubstitut av tarm anastomoserat mot urethra) ger en högre livskvalitet än en icke kontinent urindeviation. Vid ortotopa blåssubstitut föreligger en icke obetydlig risk för tumörrecidiv i den sparade urethra, vilket kräver kontinuerlig kontroll. Detta ingrepp bör följaktligen utföras bara i

utvalda fall där risken för recidiv i urethra efter utredning bedöms vara låg.

Spar urinblåsan och glöm inte prostata!

Att försöka spara blåsan bör vara en grundläggande princip. Muskelinfiltration behöver inte automatiskt leda till cystektomi, är infiltrationen ytlig och går det att genomföra en radikal kompletterande resektion kan det, speciellt hos äldre patienter, vara klokt att avstå från en cystektomi. Det är då viktigt med en tät och noggrann kontroll med förnyade resektioner av suspekta områden.

Slemhinnan i urinröret är urotelklädd och carcinoma in situ i pars prostatica är inte ovanligt. Vid framför allt grad 3-tumör i urinblåsan bör därför TUR-biopsier tas från prostata. Vid carcinoma in situ har BCG-behandling god effekt. Vid invasion i prostatastromat är prognosen dålig och cystoprostatektomi rekommenderas.

Svårt förutse lymfkörtelmetastaser

Det är svårt att preoperativt förutse om lymfkörtelmetastaser föreligger. Körtelutrymning bör genomföras i samband med cystektomi dels för att få en uppfattning om tumörens stadium, dels för att den är av terapeutiskt värde, har det hävdats [16]. Så kan vara fallet vid mikroskopisk metastasering, men föreligger makroskopisk metastasering saknas möjlighet till definitiv bot. Problemet uppstår då man i samband med cystektomin oväntat upptäcker makroskopiska lymfkörtelmetastaser. Skall cystektomin utföras eller bara en urindeviation? Bedömningen måste vara baserad på patientens förutsättningar. Cytostatika i kombinationsbehandling inkluderande cisplatin kan i en del fall ha en god effekt och ge en förlängd överlevnad men inte definitiv bot. Behandlingen är mycket krävande och bara yngre patienter med gott allmäntillstånd och god njurfunktion klarar av den. Tyvärr är det oftast de äldre patienterna som har de mer avancerade tumörerna.

Biopsier av kringliggande normal blåsslemhinna

Att rutinmässigt biopsiera normal blåsslemhinna är sannolikt inte motiverat vid alla nyupptäckta blåstumörer. Hos patienter med lamina propria-infiltration, med multipla tumörer, stora tumörer eller lågt differentierade tumörer bör det ske bland annat för att påvisa förekomst av carcinoma in situ.

UPPFÖLJNING

Kontrollfrekvens bör individualiseras. Risken att utveckla recidiv beror på ▶

ANNONS

initialtumörens grad, antal tumörer vid diagnos och hur stora de var. Skillnaderna är markanta, från 90 procent vid multipla, stora tumörer till några procent vid små, ytliga tumörer. Risken för tumörprogression beror på samma faktorer, och intervallen mellan kontrollerna bör därför kunna individualiseras [17]. Detta skulle ge besparingar, ett minskat obehag för den stora andelen patienter med låg recidivrisk och en större möjlighet att tidigt upptäcka recidiv hos den recidivbenägna.

Frågan hur länge kontrollerna av en ytlig blåstumör skall fortsättas kan ännu inte besvaras. I en nyligen genomförd uppföljning av patienter med ytlig blåscancer följda i minst 20 år visade det sig att endast 3 procent av dem som varit tumörfria i 5 år senare fick en ny tumör [18]. Detta kan dock ännu inte tas till inräktnad för att kontrollen alltid kan avbrytas efter 5 recidivfria år då andra studier funnit en högre recidivfrekvens även efter flera års recidivfrihet [19].

RECIDIVPROFYLAX Rökavvänjning

Flera nyligen presenterade studier har visat att rökning är förenad med en påtagligt ökad risk för blåstumörer. Rökstopp minskar också recidivrisken väsentligt [20]. Denna kunskap bör spridas inte minst till de patienter där en blåstumör diagnostiserats.

BCG-instillation

Intravesikal BCG-instillation är en medicinsk innovation med en vetenskapligt dokumenterad effekt. Metoden har nyligen presenterats i Läkartidningen [21]. Indikationerna är frekvent recidiverande, ytliga tumörer och carcinoma in situ. Behandlingen kan ges i form av instillationer en gång per vecka i 6 veckor följd av underhållsbehandling med månatliga instillationer. Andra behandlingsregimer används också [22].

Denna behandling kan få över 80 procent av patienterna med carcinoma in situ och frekvent recidiverande, ytliga tumörer tumörfria, och patienten besparas på så sätt en cystektomi. BCG-instillation kan också ha en symtomatisk effekt, dvs minska de imperativa urinträngningar som en utbredd tumörförändring kan ge.

Även vid BCG-behandling är det viktigt att individualisera regimen. De flesta patienter får urinträngningar och temperaturstegring, vilket kan minskas genom en dosreduktion som åtminstone i det korta perspektivet inte förefaller försämra effekten av behandlingen. Ett alternativ är interferonbehandling som inte förefaller ha bättre effekt men som är avsevärt dyrare.

Intravesikal instillation av cytostati-

ka används också främst i form av mitomycin- som ett alternativ till BCG-instillation. Flera studier har jämfört BCG och mitomycin som recidivprofylax. Resultaten har varit något varierande vilket antyder att den terapeutiska skillnaden sannolikt inte är så stor, åtminstone inte när det gäller lågriskpatienter.

Komplement till cystoskopi finns

Cytologisk undersökning av blåsköljvätska används som ett komplement till de endoskopiska undersökningarna. Även detta bör individualiseras. Indikationen är starkast vid carcinoma in situ, lågt differentierade tumörer och vid stor risk för recidiv.

Flera nya metoder att utan endoskopi kunna detektera tumörrecidiv har nyligen presenterats, såsom bestämning av nukleära matrixproteiner (NMPs) och basalmembrankomplex i blåsurin. Värdet av dessa metoder – inte minst från kostnadseffektiv synpunkt – kvarstår att bestämma innan de införs i rutinen.

Urografier onödiga som rutin

Tidigare har urografier rutinmässigt utförts under uppföljningen för upptäckt av eventuella tumörmanifestationer i de övre urinvägarna. Att detta ger ett mycket lågt utbyte har visats i flera studier nu även från Sverige [18, 23] och det finns ingen anledning att rutinmässigt göra urografier på denna patientkategori.

SAMMANFATTNING

Det är oroande att blåstumörfrekvensen ökar. För att förhindra detta är det viktigt att på olika sätt försöka minska andelen rökare i samhället.

Möjligheten att genom att införa screening minska andelen tumörer som upptäcks först när de är muskelinvasiva är viktig att värdera. Screening avseende blåstumörer genom egen detektion av hematuri är billig och icke invasiv, och upptäcker tumören tidigt har vi goda möjligheter att ge definitiv bot. Givetvis bör arbetet på att försöka förbättra metoderna att behandla invasiva tumörer på ett bättre sätt fortsätta men enda sättet att minska dödligheten i blåscancer är rimligen att minska incidensen och öka andelen av tidigt upptäckta – ännu ej muskelinfiltrerande – tumörer.

Referenser

1. Malmström PU, Thörn M, Lindblad P, Bergström R, Adami HO. Increasing survival of patients with urinary bladder cancer. A nationwide study in Sweden 1960–1986. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1868.
2. Holmäng S, Borghede G. Early complications and survival following short-term palliative radiotherapy in invasive bladder carcinoma. *J Urol* 1996; 155: 100-2.

3. Wijkström H, Näslund I, Ekman P, Köhler C, Nilsson B, Norming U. Short-term radiotherapy as palliative treatment in patients with transitional cell bladder cancer. *Br J Urol* 1991; 67: 74-8.
4. Holmäng S, Aldenborg F, Hedelin H. Extirpation and fulguration of multiple superficial bladder tumor recurrences under intervesical lignocaine anesthesia. *Br J Urol* 1994; 73: 177-80.
5. Engberg A, Spångberg A, Urnes T. Transurethral resection of bladder tumors under local anesthesia. *Urology* 1983; 22: 385-7.
6. Månsson Å, Andersson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer-influence of psychosocial parameters and level of health-care provisions. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 363-9.
7. Turner AG, Hendry WF, Williams GB, Wallace DM. A hematuria diagnostic service. *BMJ* 1977; 2: 29-31.
8. Hedelin H. Urinvägsblödning. I: Peterson HI, Risberg B, red. *Blödning och blodstillning i kirurgi*. Stockholm: Akademiförlaget, 1987: 121-31.
9. Pompeius R, Fex G, Mattiasson I, Malmkvist I, Trelle E, Laurell P. Hematuriscreening i yngre åldrar ger dåligt utbyte i förhållande till kostnaden. *Läkartidningen* 1984; 81: 545-7.
10. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Gilchrist KW, Newton MA, Bram LL et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 1995; 45: 387-97.
11. Angulo JC, Lopez JI, Grignon DJ, Sanchez-Chapado M. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology* 1995; 45: 47-53.
12. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 499-508.
13. Herr HW. Conservative management of muscle infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987; 138: 1162-3.
14. Lerner S, Skinner D, Lieskovsky G, Boyd S, Groshen S, Ziogas A et al. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol* 1993; 149: 758-65.
15. Morris SB, Shearer RJ, Gordon EM, Woodhouse CRJ. Superficial bladder cancer: Timing of check cystoscopies in the first year. *Br J Urol* 1993; 72: 446-8.
16. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta, T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995; 153: 1823-7.
17. Morris SB, Gordon EM, Shearer RJ, Woodhouse CRJ. Superficial bladder cancer: for how long should a tumour-free patient have check cystoscopies? *Br J Urol* 1995; 75: 193-6.
18. Sorahan T, Lancashire RJ, Sole G. Urothelial cancer and cigarette smoking; findings from a regional case-controlled study. *Br J Urol* 1994; 74: 753-6.
19. Damm O. Intravesikal Bacillus Calmette-Guérin-behandling effektiv immunterapi mot urinblåscancer. *Läkartidningen* 1994; 91: 939-40.
20. Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P, Hellsten S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings. *J Urol* 1989; 141: 1311-3.

Fullständig referenslista kan erhållas från författaren docent Hans Hedelin, Urologiska divisionen, Området för kirurgi, Sahlgrenska sjukhuset, 413 45 Göteborg.