

Opties en nieuwe ontwikkelingen bij de chirurgische behandeling van spierinvasieve blaascarcinoom



Danielle van Diepen
Oncologische uroloog

Masterclass urologische oncologie
28-05-2024

DISCLOSURES

Disclosure belangen D.C. van Diepen

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen / Zie hieronder
• <i>Geen</i>	• <i>Geen</i>

Blaaskanker

Vet
Spier
Bindweefsel laag
Slijmvlies (urotheel)

CIS

Ta

T1

T2

T3

T4

Niet spierinvasief blaaskanker

- TUR-blaas +/- blaasspoelingen
- Radicale cystectomie

Spierinvasief blaaskanker

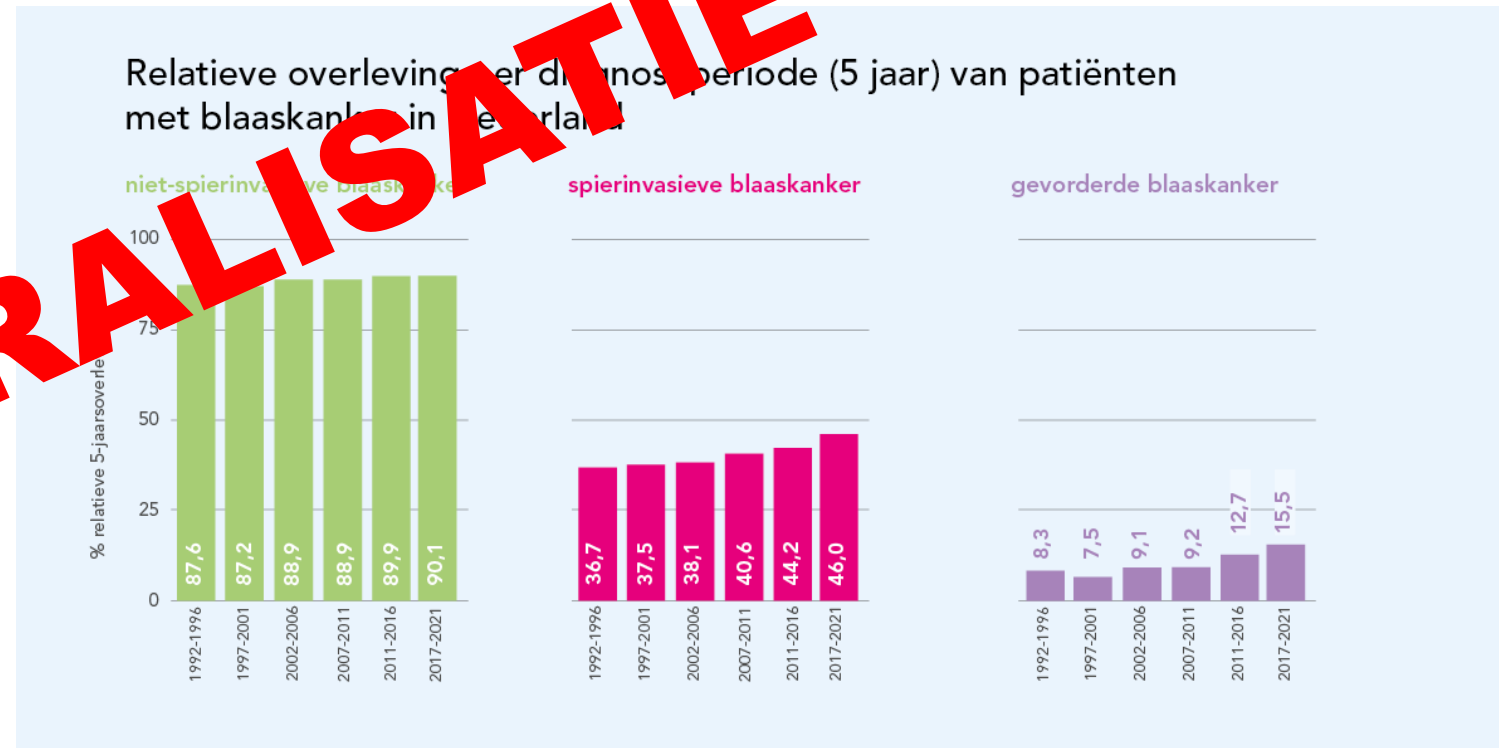
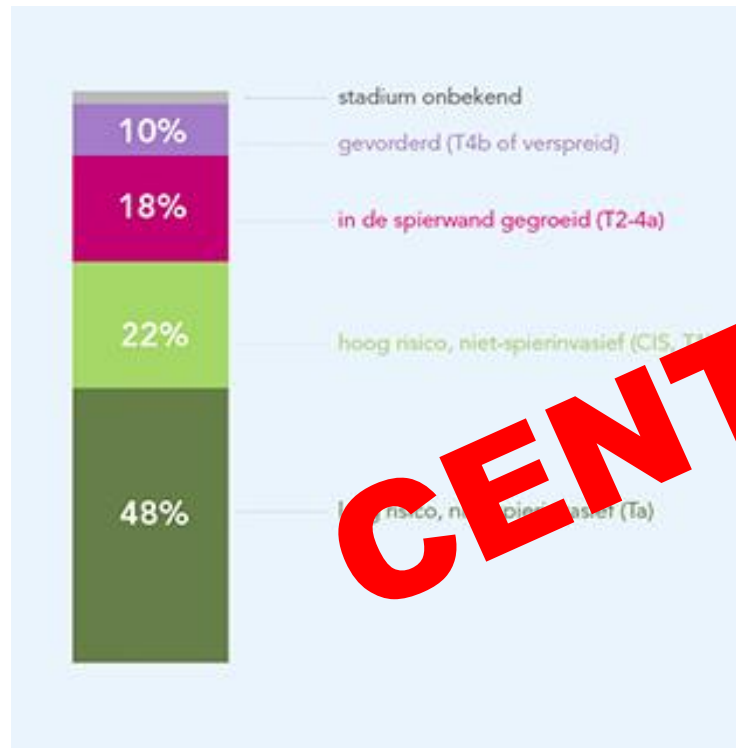
- Radicale cystectomie
- Chemoradiatie
- Partiele cystectomie met brachytherapie

+/- chemotherapie vooraf

Blaaskanker

Incidentie Nederland:

- Ca 6800 nieuwe blaaskanker patiënten per jaar
- Komt 3x zo vaak voor bij mannen



Blaaskankercentrum ErasmusMC

Waarom?

- Centralisering van behandeling EN kennis.
- Nauwe samenwerking met oncoloog, radiotherapeut, oncologische verpleegkundig en geriater.
- Gecombineerde poli afspraak
- Betere samenwerking wetenschappelijk onderzoek

Wie?

- 5 urologen
- 3 oncologie verpleegkundigen
- 1 verpleegkundig specialist
- 3 oncologen
- 2 radiotherapeuten
- 3 arts-onderzoekers

Spierinvasief Blaaskanker

cT2N0M0

T2-T4a, cN0M0,
N+ max 1 klier iliacaal

T2-T4N+M0 met >1 klier iliacaal
of 1 klier niet-iliacaal

M+

- Radicale cystectomie
- Chemoradiatie
- Mono radiotherapie
- Partiele cystectomie met brachy

+/- Neoadjuvante
chemotherapie (NAC)

Radicale cystectomie
+/- Neoadjuvante
chemotherapie (NAC)

- Inductiechemo + chirurgie
- Inductiechemo + onderhouds Immuno

- Chemotherapie
- Immunotherapie
- Enfortumab Vedotin

Neoadjuvante chemotherapie

De 5-jaarsoverleving na radicale cystectomie is slechts 50%, daarom wordt al sinds 1980 Cisplatin-bevattende neoadjuvant chemotherapie gegeven ter verbetering van de overall survival bij cN0M0 patienten



- Cisplatinum based, nooit Carboplatin
- 5-jaars Overall Survival voordeel: 6-8% tov alleen chirurgie
- Complete pathologische respons: +/- 25% (tov TUR-B ca 10-15%)
- Indien ypT0N0 → 5 jaars OS van 80%

ECHTER:

- 50-60% $\geq$ ypT2N0 ziekte na NAC
- 1 op de 3 patienten kwalificeert niet voor NAC obv VG of nierfunctie
- Cisplatin = nefro-, oto-, neuro-, myelotoxisch en thrombogeen

Neoadjuvante chemotherapie

Waarom **NEO**adjuvant???

Pro's

- Vroeg in ziekte proces
- Conditie = optimaal
- Overlevingswinst
- Downstaging tumor

Con's

- Uitstel lokale behandeling
- Kosten
- Overbehandeling bij “low risk” (NNT = 12.5)
- Toxisch
 - Echter geen effect op # en ernst van complicaties na RARC.
 - Aantal pt die RARC ondergaat is >90%.

Dus aan iedereen aanbieden die hiervoor geschikt is!

Maar vooral van belang bij patienten met de volgende risicofactoren:

- Vrouwelijk geslacht
- Abberante groeiwijzen (oa micropapillaire groei)
- Lymfangio invasie

Radicale cystectomie

Prognose

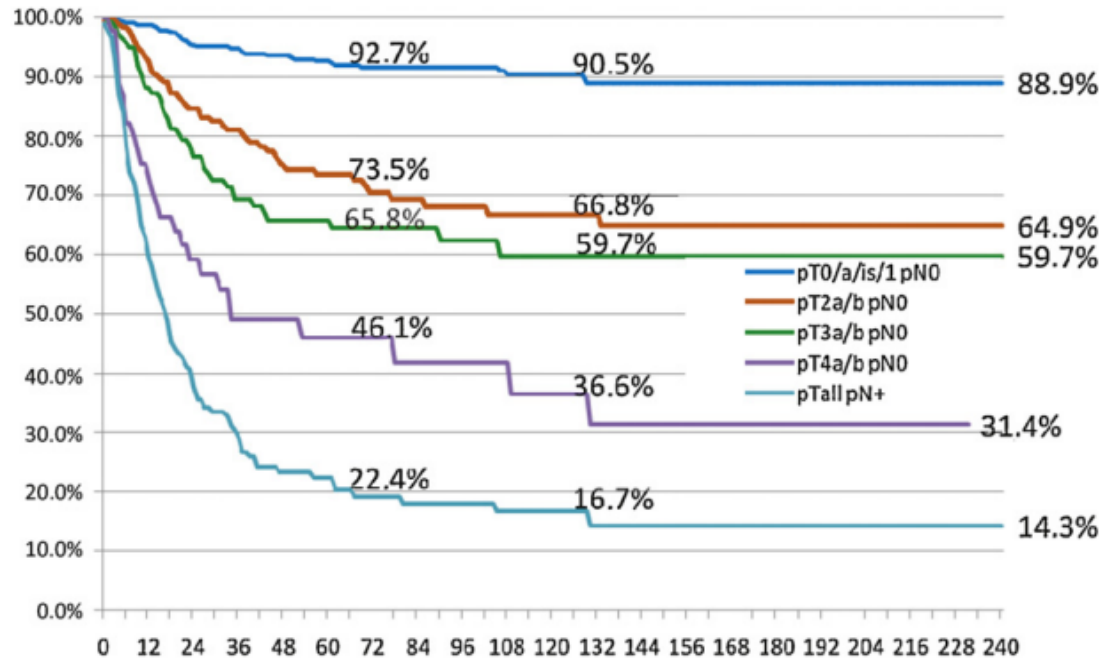


Fig. 2 – Disease-specific survival rates according to the tumor stage of the cystectomy specimen.

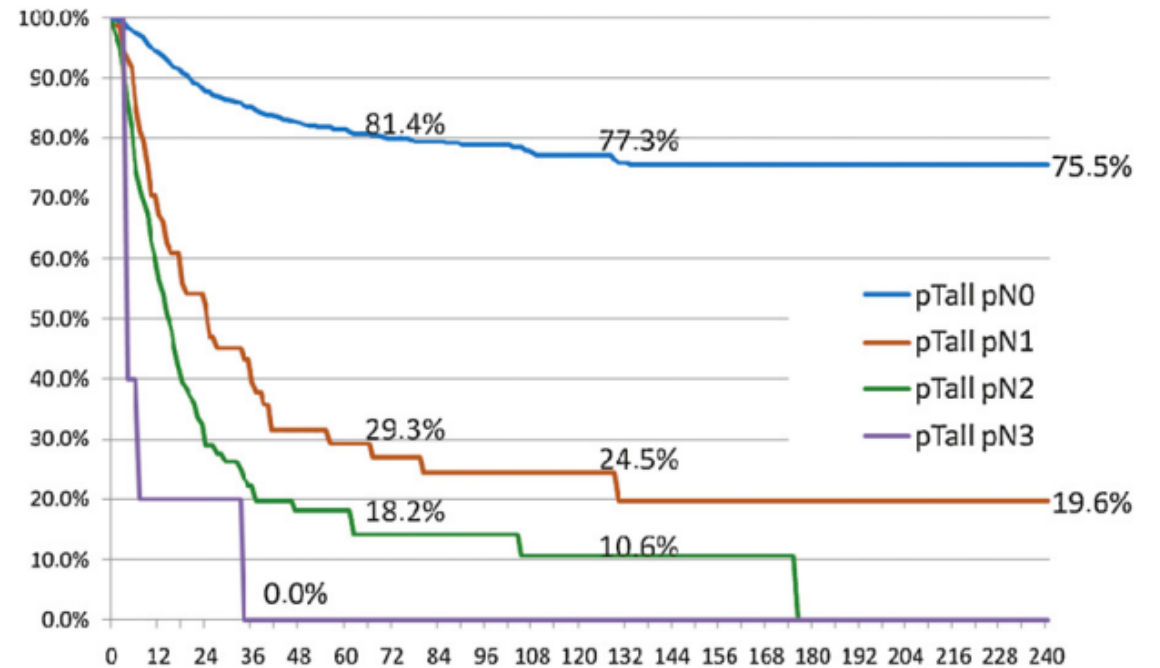


Fig. 11 – Disease-specific survival according to the lymph node status.

Radicale cystectomie

Keuzes voor chirurg en patiënt

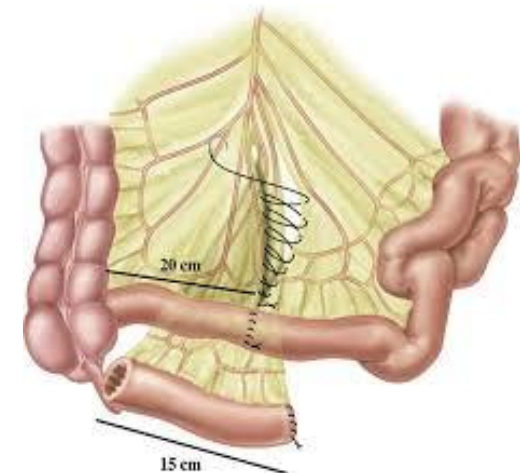
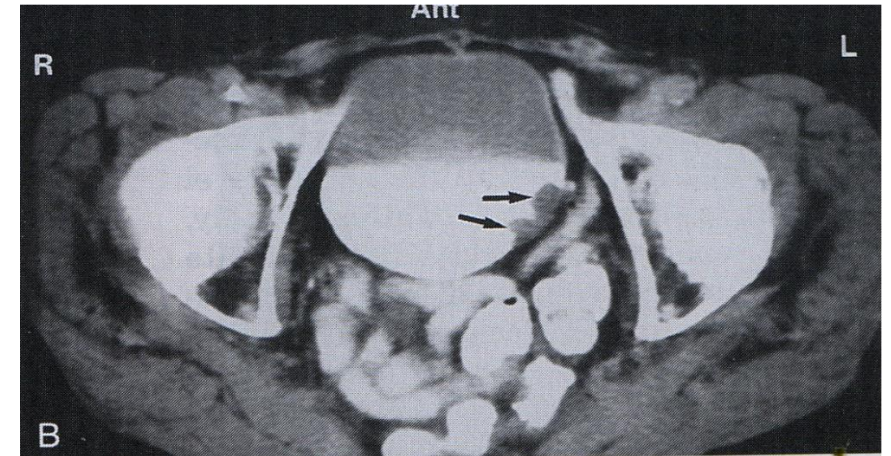
1. Blaasverwijdering

- Vrouw: Cystectomie
- Man: Cystoprostatectomie

2. Pelviene lymfeklierdissectie

- Lymfeklierdissectie klieren in bekken

3. Urine afleiding



Blaas verwijdering

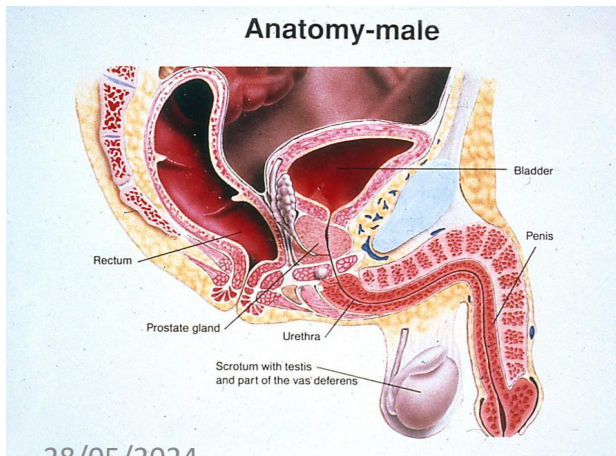
Keuzes voor chirurg en patiënt: seksueel sparende ingreep?

Man

Zenuwsparend

Beslissing afhankelijk van:

- Huidige erecties,
- Lokalisatie & doorgroei tumor
- Wens van patient.

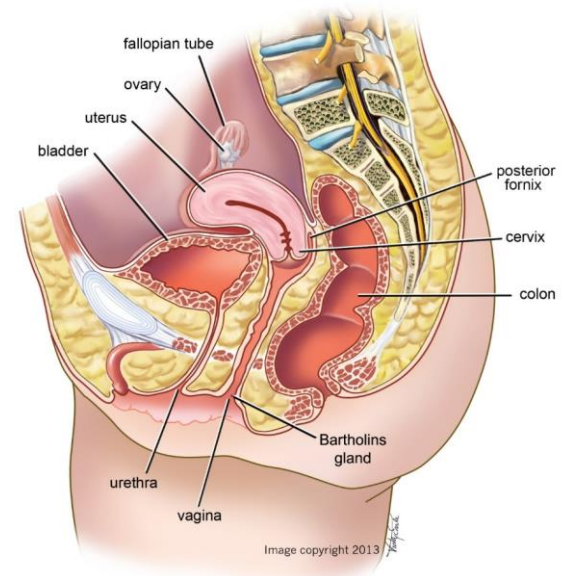


Vrouw

- Ovaria
- Uterus
- Vaginasparend
- Zenuw en urethra sparend

Beslissing afhankelijk van:

- Huidige seksuele activiteit
- Lokalisatie & doorgroei tumor
- Anatomie patient
- Wens van patient



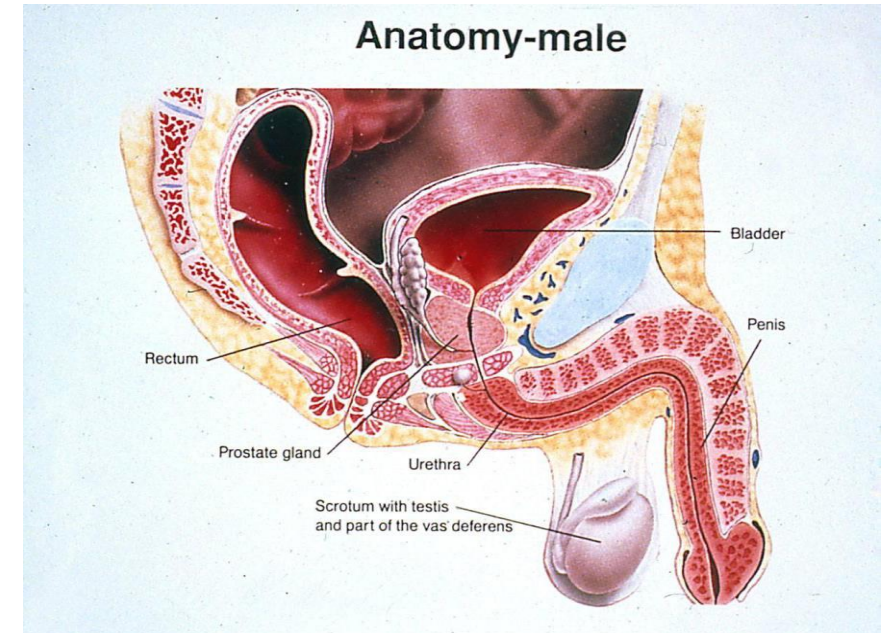
Seksueel sparende cystectomie bij mannen

Seksueel sparende technieken:

1. Zenuwsparende cystoprostatectomie: 30-78% goede erecties
2. Prostaatsparende cystectomie: 80-90% goede erecties
3. Kapsel sparende cystectomie: 50-100% goede erecties
4. Vesikel sparende cystectomie

Systematic review Clay et al:

- Postoperatieve erecties zijn significant ($p < 0.05$) beter na een seksueel sparende cysto(prosta)ectomie.
- Echter geen van de technieken lijkt superieur.
- Kwaliteit van de data was matig en met name open cystectomie data



In de praktijk: slechts kleine pt groep waar het om gaat. De meesten hebben al slechte erecties. Bovendien heeft 24% ook prostaatkanker.

Seksueel sparende cystectomie bij vrouwen

Standaard: verwijderen blaas, vaginavorwand, uterus en eierstokken

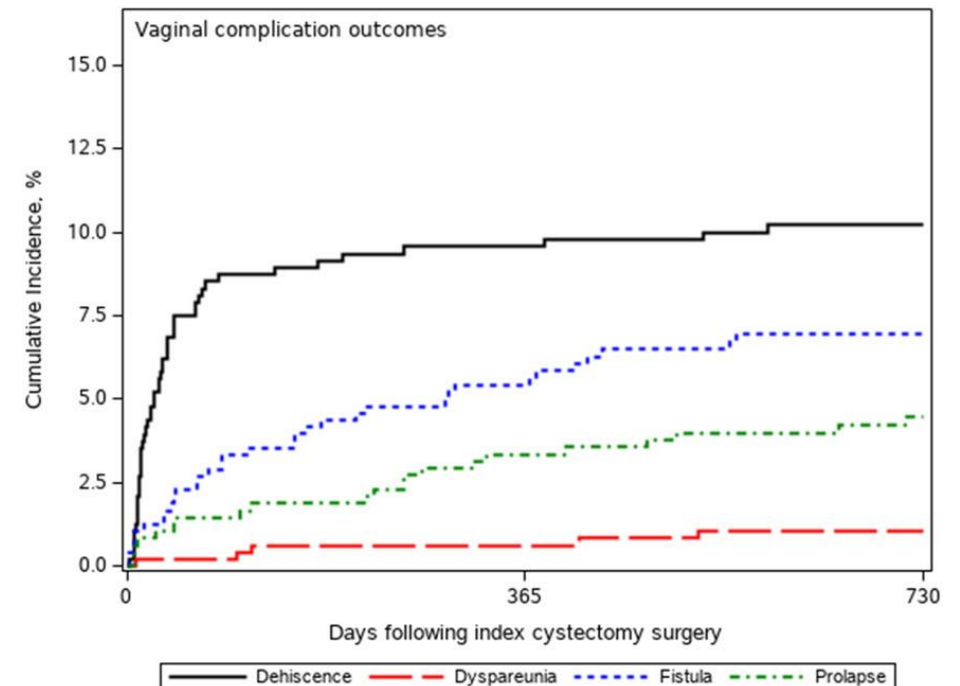
Echter:

→ 52% sexuele dysfunctie na radicale cystectomie

- Kortere vagina
- Slechtere lubricatie
- Dyspareunie
- Verminderd orgasme
- Vermindere libido

→ 20% rapporteert vaginale complicaties

- Prolaps
- Neoblaasvagina fistels
- Vagina dehiscentie

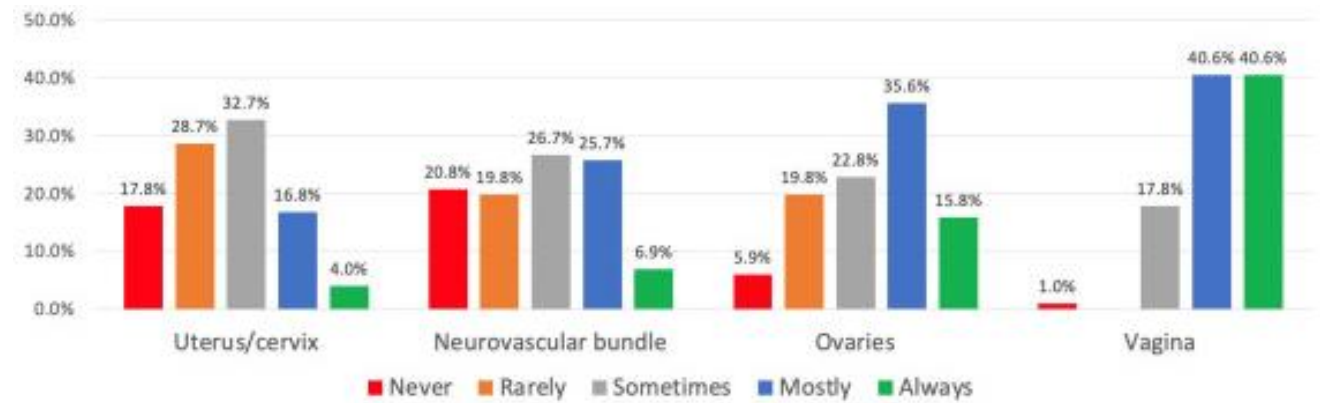
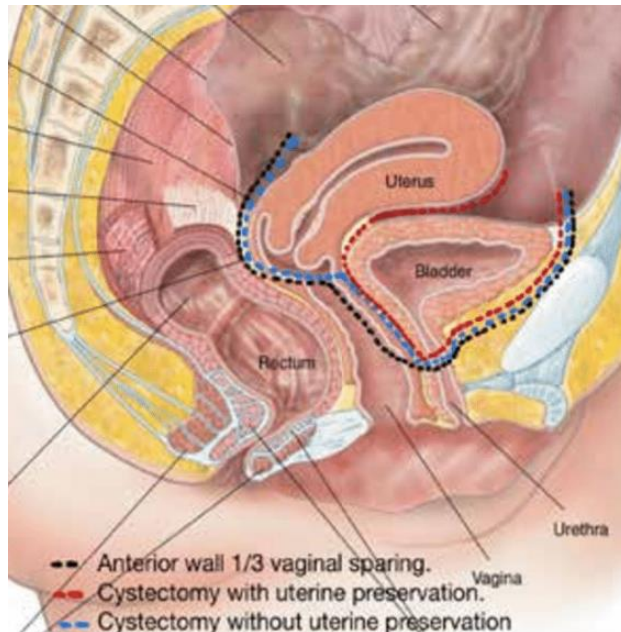


→ Deze getallen zijn zeer waarschijnlijk een onderschatting!!

Seksueel sparende cystectomie bij vrouwen

Seksueel sparende technieken:

1. Orgaansparend
 - a. Ovariumsparend
 - b. Overium en uterus sparend
2. Vaginavoorwand sparend
3. Zenuwsparend & Urethrasparend

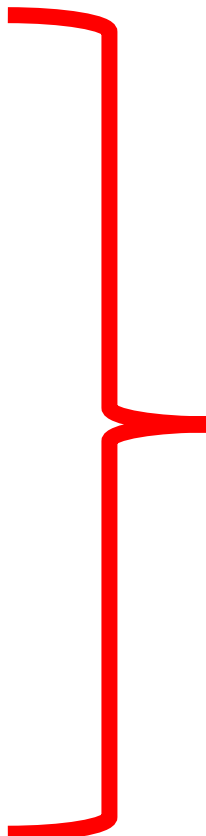


% van deelnemers die seksueel/zenuwsparende cystectomie uitvoert bij **premenopauzale** vrouwen met een **< pT2 stadium**

Seksueel sparende cystectomie bij vrouwen

Rationale Ovaria sparende cystectomie

- Bilaterale ovariectomie geeft verhoogd risico op:
 - Verminderd libido
 - Bot ontkalking
 - Cardiovasculaire ziekten
 - Cognitieve achteruitgang
- Ook na de menopauze hebben ovaria een endocriene functie!
- Kans op urotheelcarcinoom in de ovaria in <4%
- Lifetime risico op ovarium kanker in algehele bevolking is 1-2%



**Indien mogelijk in EMC
ALTIJD ovariumsparend**

Seksueel sparende cystectomie bij vrouwen

Rationale Uterus sparende cystectomie

- Support voor neoblaas → minder retentie
- Verminderde kans op anterieur of posterieure prolaps

Rationale vagina sparende cystectomie

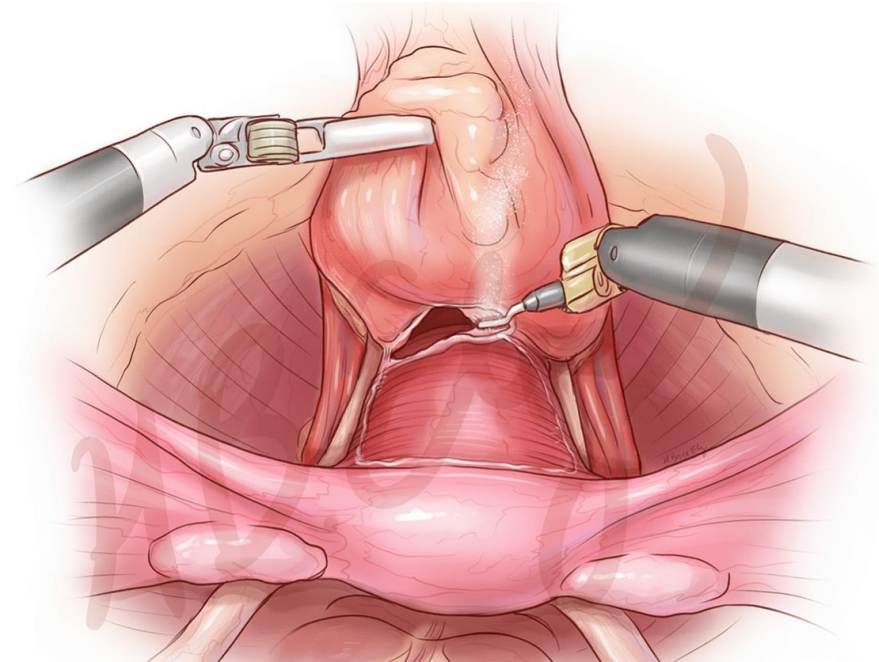
- Vagina blijft intact en wordt niet verkort, waardoor geen dyspareunie en nauwe vagina
- Verminderde kans deschiscentie van darmen door geopende vagina
- Contra-indicatie: tumor blaashals en urethra.



Seksueel sparende cystectomie bij vrouwen

Rationale Zenuwsparende / urethra sparende

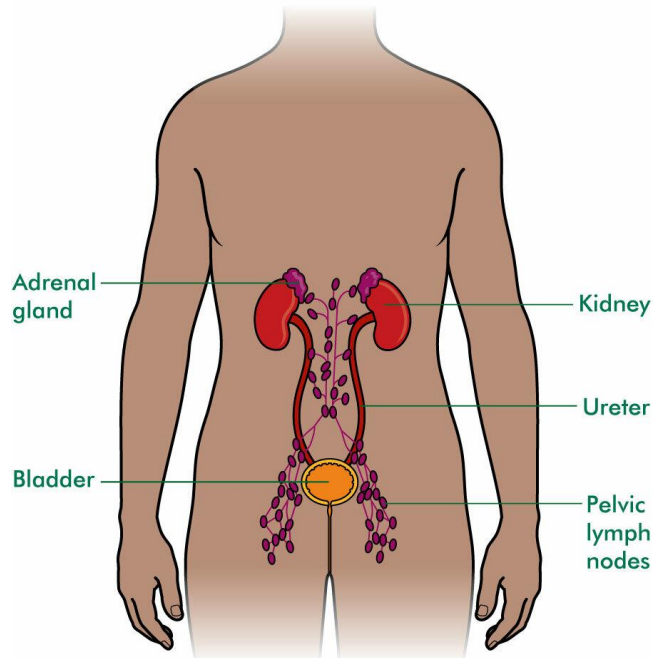
- Zenuwen lopen van pelvic plexus lateraal langs de vagina naar blaashals en urethra
- Beschadiging van deze zenuwen en resectie van de distale urethra veroorzaakt devascularisatie van de clitoris
- Met als gevolg verminder lubricatie en zwelling van de clitoris



Lymfeklier dissectie

Keuzes voor chirurg en patiënt: afbreken operatie bij te veel slechte klieren?

Abdullah et al., 2011 (n = 11183)



	10 jaar Cancer Specific Survival				10 jaar Overall Survival		
Stadium	PLKD (%)	No PLKD (%)	P-value		PLKD (%)	No PLKD (%)	P-value
Overall	34,1%	27,2%	<0,001		57,5	52,5	<0,001
pTa/is	53,4	48,1	0,07		80,4	71,9	0,02
pT1	57,7	41,4	0,001		81,7	70,0	<0,001
pT2	44,6	29,4	<0,001		71,5	56,1	<0,001
pT3	23,4	18,5	0,001		43,7	38,8	0,006
pT4	17,5	11,8	<0,001		35,1	32,0	0,1

→ Een PLKD heeft significante survival winst, met name bij stadium pT1/pT2

Lymfeklier dissectie

Keuzes voor chirurg en patiënt: afbreken operatie bij te veel slechte klieren?

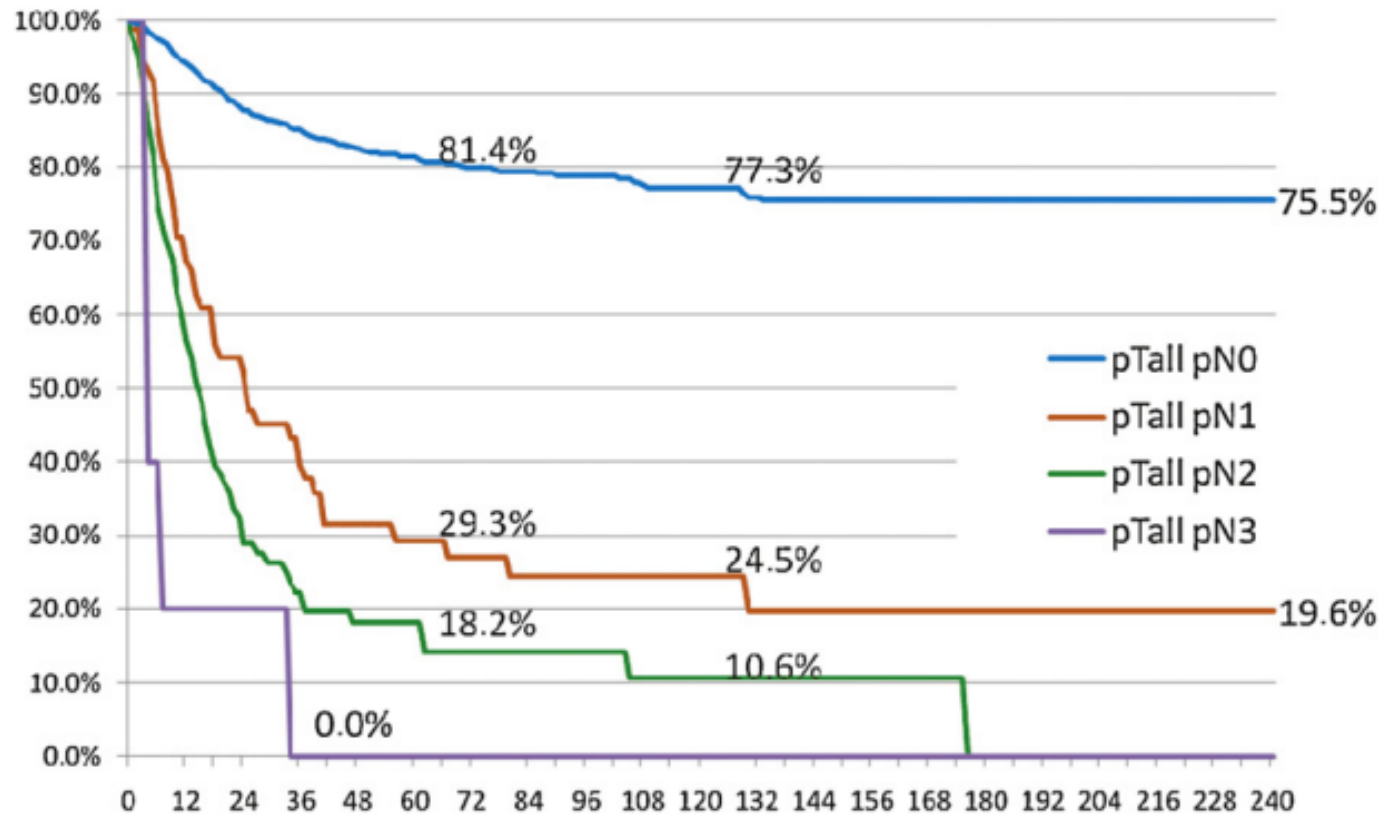
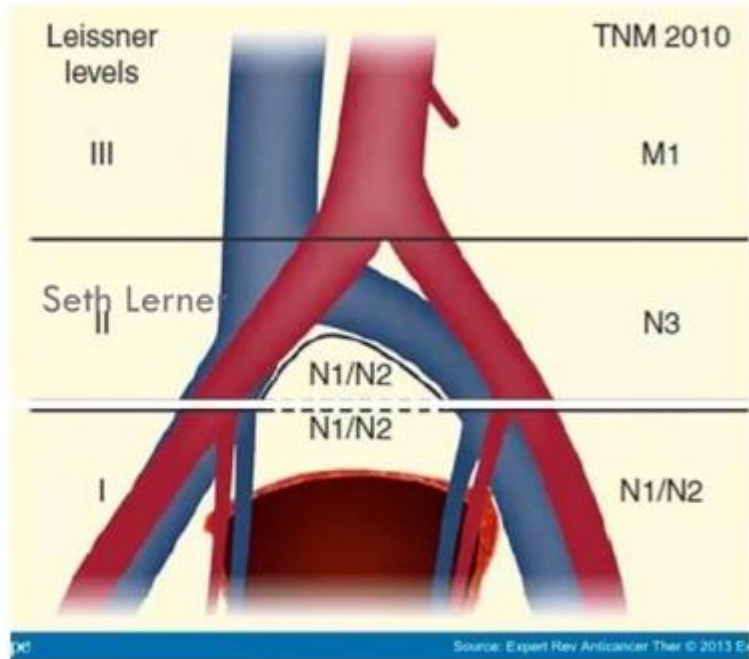


Fig. 11 – Disease-specific survival according to the lymph node status.

Weegt de mortaliteit/morbiditeit van een cystectomie op tegen de zeer beperkte overleving bij $\geq$ N2 status?

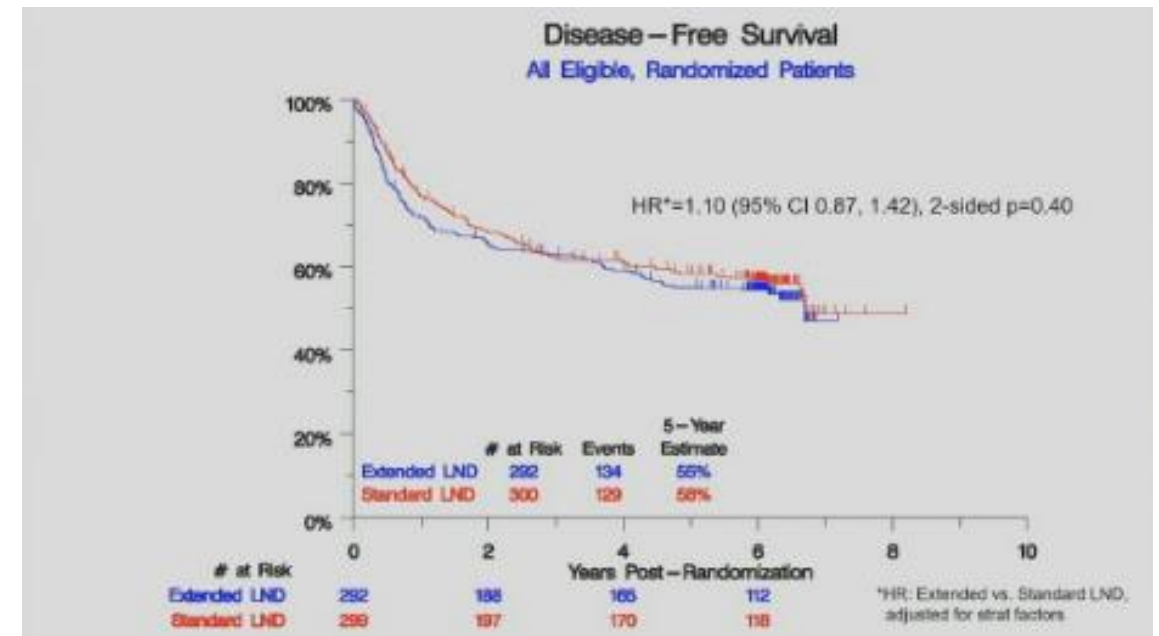
Lymfeklier dissectie

R
A
N
D
O
M
I
Z
E



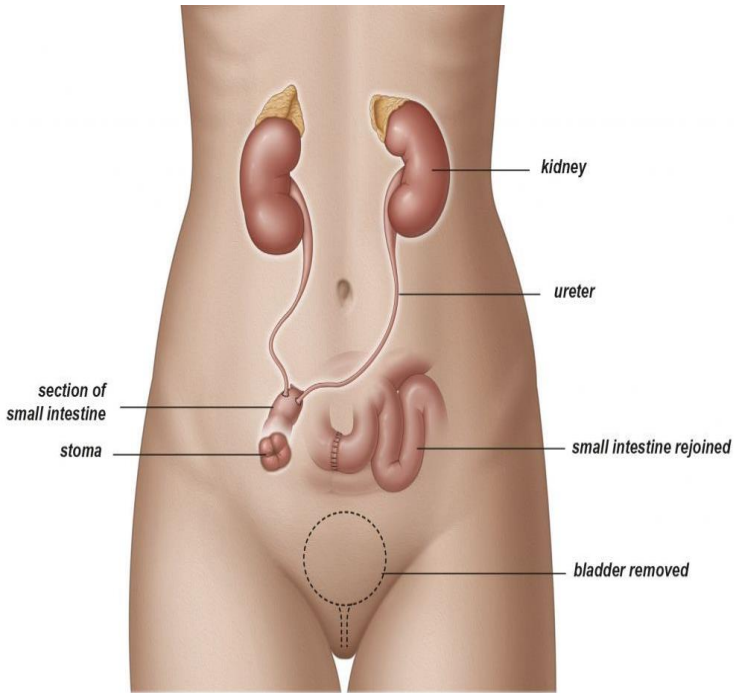
SWOG S1011 studie:

Geen overlevingswinst of DFS winst bij patiënten die een extended PLKD hebben gehad versus een standaard PLKD.

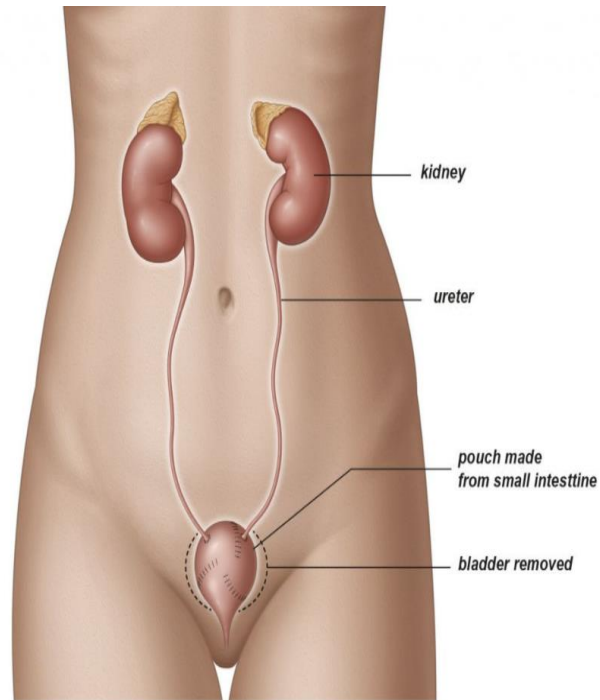


Urine afleiding

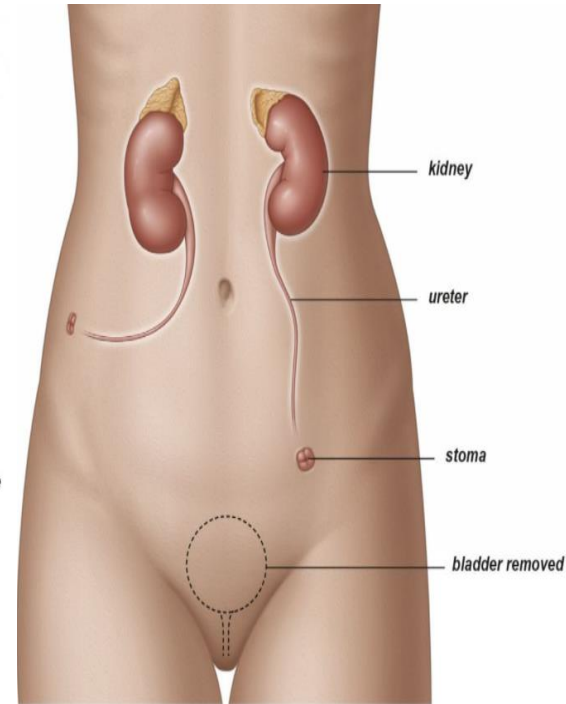
Keuzes voor chirurg en patiënt: wat voor urine afleiding?



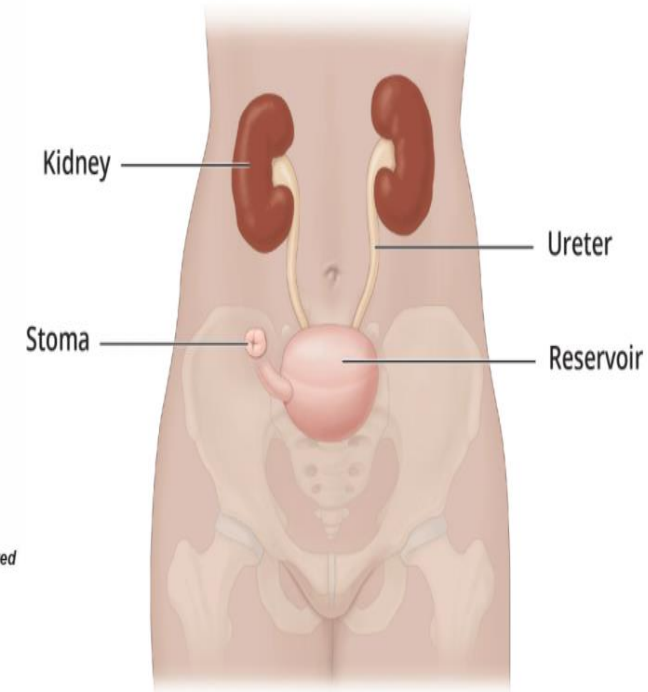
Incontinent urostoma
“Bricker”



Neoblaas



Ureterocutaneostomie



Continent stoma

De ideale urine afleiding

1. Opslag van urine zonder reabsorptie
2. Goede capaciteit
3. Normale mictie
 - Ledigt volledig
 - Continent
4. Veilig voor hogere urinewegen
 - Lage druk systeem
 - Geen reflux
5. Onveranderd lichaamsbeeld

→ De " ideale" afleiding is nog steeds niet ontwikkeld!



Keuze urine afleiding

De keuze wordt onder andere bepaald door

De ziekte zelf:

A. CIS in urethra

- Man: apex prostaat
 - Vrouw: blaashals.
- } Vriescoupe peroperatief

→ Aanwezigheid van CIS in blaas voorspelt urethrale invasie niet!

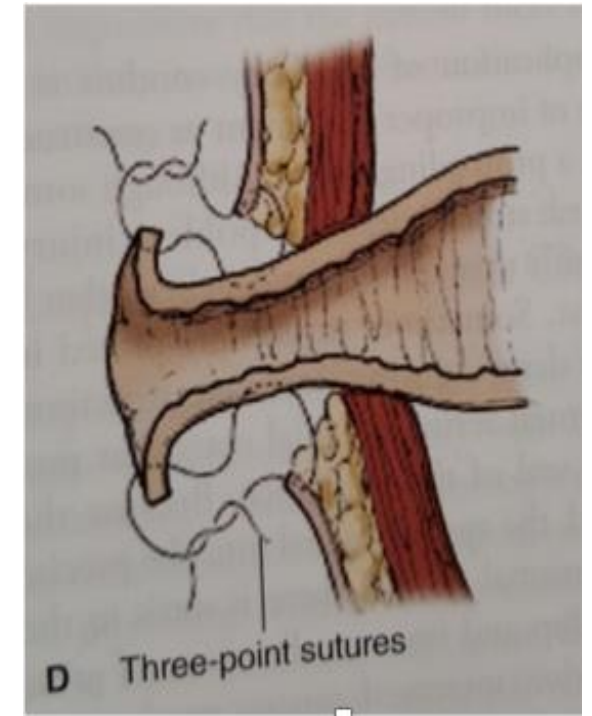
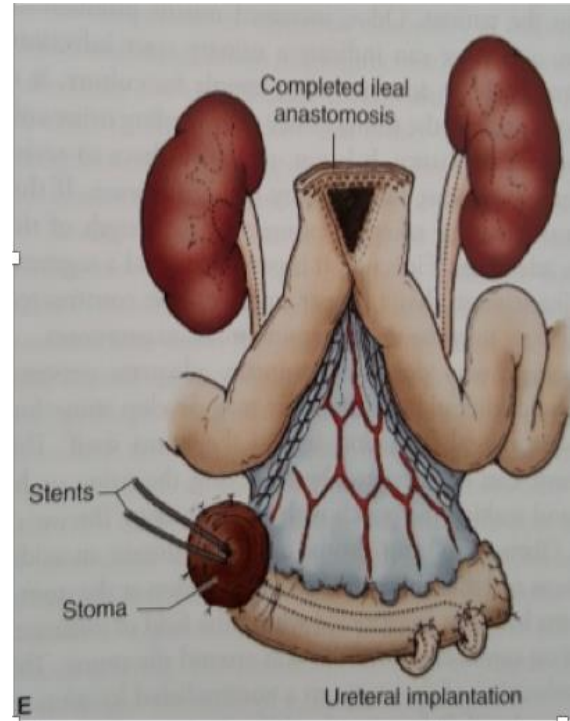
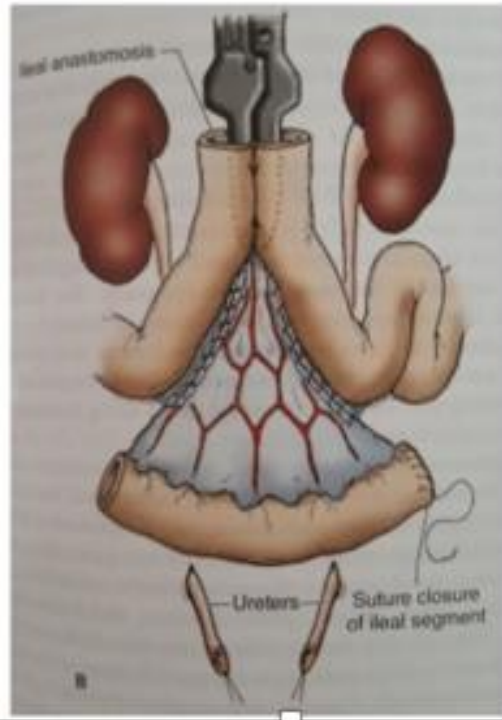
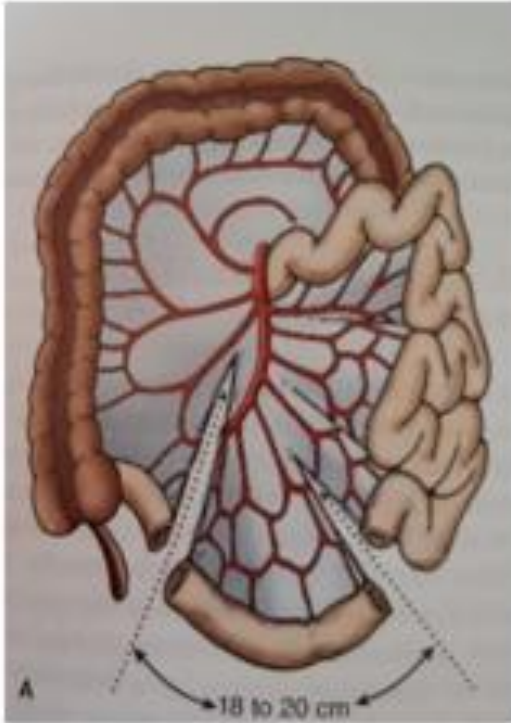
B. Metastasen

Patiënt

- Nierfunctie stoornissen, eGFR bij voorkeur > 35-40
- Lever functie stoornissen
- Handfunctie
- Conditie van de darm (bestraling, IBD).
- Motivatie voor levenslange controles, strikt plasregime, CIC en nachtelijke incontinentie
- Functie Sphincter; preoperatieve stress incontinentie, incompetente urethra
- Urethra stricturen.
- Obesitas: geen contraindicatie voor neoblaas.
Bricker juist vaak moeizamer door dikte buikwand

Urine afleiding

Incontinent stoma volgens Bricker



Urine afleiding

Ureterocutaneostomie

Rationale:

- Stijgende levensverwachting → meer oudere patiënten
- 40% van patiënten die een cystectomie ondergaat is 70 jaar of ouder
- Oudere patiënten hebben meer comorbiditeit
- Ouderen patiënten hebben meer complicaties

Clinical Outcomes by Age Group

Age group (no. of patients)	Median LOS in days (quartile range)	Outcome: No. of patients (%)		
		Early complications	Late complications	Operative mortality
< 60 yrs (309)	10 (8–11)	75 (24.0)	111 (36.0)	4 (1.0)
60–69 yrs (381)	10 (8–12)	95 (25.0)	116 (30.0)	11 (3.0)
70–79 yrs (314)	11 (9–13)	115 (37.0)	69 (22.0)	12 (4.0)
≥ 80 yrs (50)	11 (10–14)	15 (30.0)	7 (14.0)	0 (0.0)
<i>P</i> value	< 0.001 ^a	0.002 ^b	< 0.001 ^b	0.14 ^b

Urine afleiding

Ureterocutaneostomie

Voordelen van UCS

- Kortere OK tijd en narcose
- Kortere opnameduur
- Geen verschil in kwaliteit van leven
- Darm anastomose nodig
- Minder (ernstige) complicaties

→ En dit alles bij een significant oudere patientengroep met comorbiditeit

	Group A	Group B	p Value
Patients, n. (m-f)	37 (25-12)	41 (28-13)	
Age, y.o. (ES)	77.2 (0.97)	82.4 (0.91)	0.0005
BMI, kg/m ² (ES)	24.1 (0.64)	23.2 (0.6)	0.892
ASA, (ES)	2.4 (0.08)	2.8 (0.075)	0.029
CCI, (ES)	5.3 (0.11)	6.4 (0.09)	0.014
Hb pre-op, g/dL (ES)	13.4 (0.23)	12.1 (0.28)	0.084
Hb post-op, g/dL (ES)	12.4 (0.27)	10.9 (0.31)	0.071
eGFR pre-op, (ES)	63.8 (4.2)	58.58 (4)	0.375
eGFR post-op, (ES)	61.4 (3.8)	55.52 (3.7)	0.213
Neoadjuvant CH, %	33	30	0.311
Total Operative Time, min (ES)	334 (4.15)	186 (3.89)	<0.0001
Intra-op blood transfusion, %	3.8	4.2	0.064
Post-op blood transfusion, %	6.8	8.4	0.041
Intensive Care, days (ES)	1.4 (0.07)	1.6 (0.05)	0.151
Hospital Stay, days (ES)	9.2 (0.67)	6.5 (0.55)	0.002
Bowel function recovery, days (ES)	3.6 (0.12)	1.5 (0.04)	0.0043
Lymphnode involvement, %	14.2	17.1	0.067
Clavien-Dindo Classification, %			
Grade I-II	30.5	24.3	0.003
Grade III-V	27.1	12.1	0.0041
Stoma QoL at 3 months, (ES)	52.2 (1.61)	52.4 (1.62)	0.316
Stoma QoL at 6 months, (ES)	63.4 (1.84)	63.6 (1.82)	0.382

BMI: Body Mass Index; ASA: American Society of Anesthesiologists; CCI: Charlson Comorbidity Index; Hb: Hemoglobin; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; CH: Chemotherapy; QoL: Quality of Life.

Urine afleiding

Ureterocutaneostomie

Nadelen UCS

- Stenosing van UCS op huidniveau
- Noodzaak tot levenslang stenting
- Wissels ca 8-12 weken
- Stent gerelateerde complicaties, zoals uitvallen stent, verstopte stent, pyelonefritis

Complication	Late		P Value
	Group 1	Group 2	
Pyelonephritis	1 (3.4)	5 (20)	0.08
Incisional hernia	2 (6.8)	2 (8)	1.000
Stoma problems (stenosis, hernia, dermatitis)	2 (6.8)	9 (36)	0.015
Ureteroileal stenosis	—	2 (8)	0.21
Nephrolithiasis	—	1 (4)	1.000
Conduit lithiasis	—	1 (4)	1.000

Deliveliotis et al, Urinary diversion in high-risk elderly patients: Modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? Urology 2005

Complicaties	Percentage
Overall	42.4%
UWI	21.2%
Urosepsis	12.1%
Fausse route bij wissel	6.1%
Extra ziekenhuis bezoek	60%

Scheepers et al, abstract NVU 2021

Neoblaas

Principes

1. Opslag van urine zonder reabsorptie
2. Normale mictie
 - Ledigt volledig
 - Continent
3. Veilig voor hogere urinewegen
 - Lage druk systeem
 - Geen reflux

Contra-indicaties Neoblaas

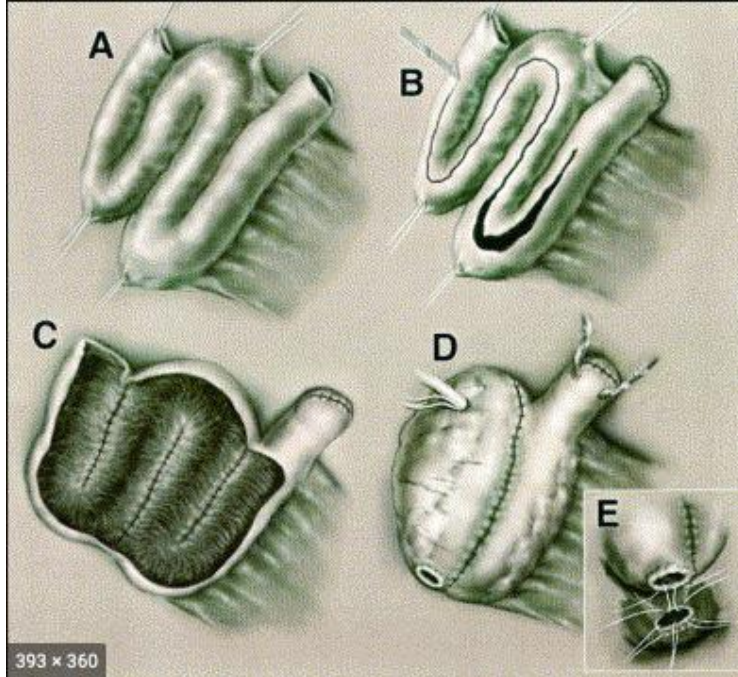
Tumor factoren

- Tumor in plasbuis, prostaat of blaashals bij vrouw
- Vriescoupe met tumor peroperatief.

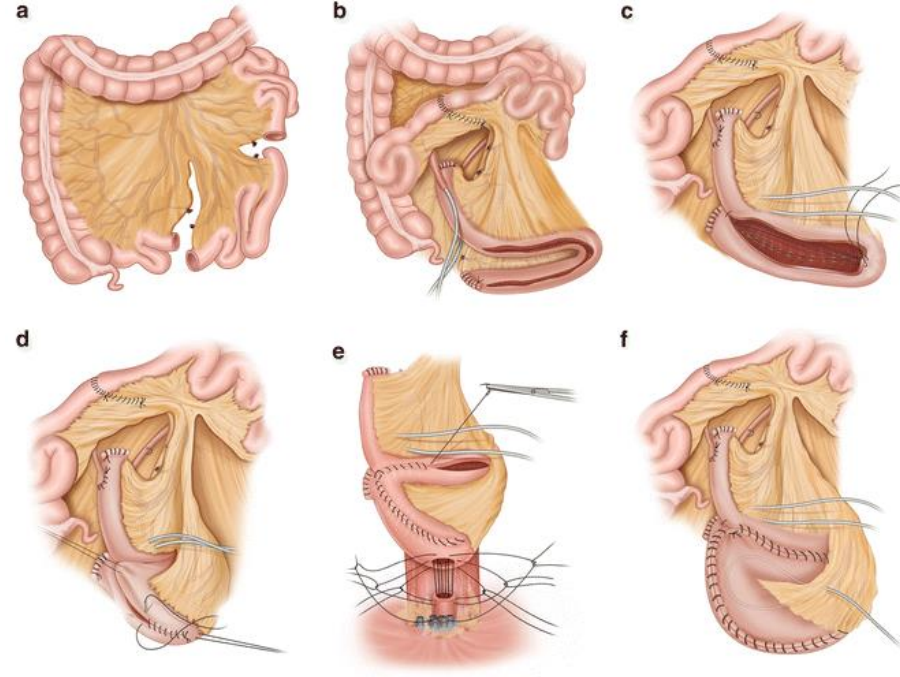
Patiënt factoren

- Nierfunctie en of lever functie stoornis
- Verminderde Handfunctie
- Conditie van de darm (bestraling, colitis)
- Geen motivatie voor levenslange controles, strikt plasregime en nachtelijke incontinentie
- Functie sluitspier

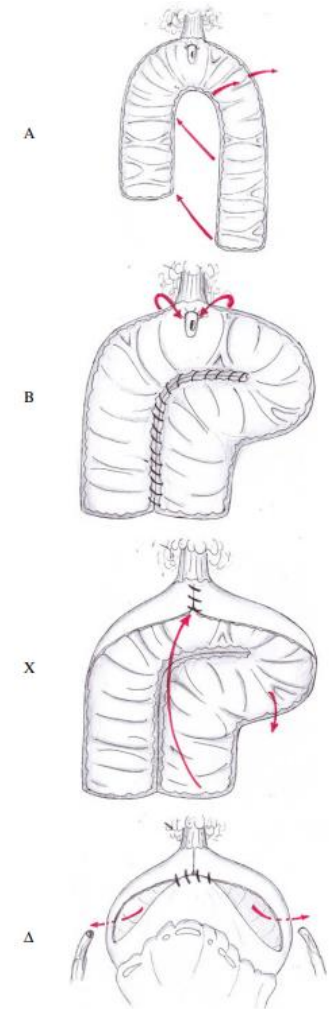
Neoblaas - technieken



Hautmann



Studer



Florence

Neoblaas - Postoperatief

- Katheter: spoelen 3dd
- Cystogram na 2-3 weken → verwijderen katheter.
- Plassen: zitten, ontspan bekkenbodemspieren en vasalva
- Capaciteit langzaam vergroten: in begin blaas legen elke 2/3 uur en 3x per nacht.

Table 4

Functional outcomes. Complete functional outcomes were available for 69 patients.

Day-time continent patients (≤ 1 pad), n (%)	52	75.4%
Dry patients (0 pads), n (%)	28	40.6%
Nigh-time continent patients (≤ 1 pad), n (%)	45	65.2%
Flurin volume (ml); median (IQR)	285	(234–335)
Q max (ml/sec); median (IQR)	14	(8.5–18.0)
Significant post-void residue (>100 ml), n (%)	5	7.2%
Clean intermittent catheterization, n (%)	4	5.8%

De verschillen op een rijtje

	Voordelen	Nadelen
Incontinent stoma	- Technisch makkelijker - Minder complicaties - Geen nachtelijke incontinentie - Bekend bij meeste medische professionals	- Risico op complicaties van stoma - Stoma lekkage
Neoblaas	- Geen stoma en stoma problemen - Betere postoperatieve sexuele functie - “Normale” mictie en continentie	- Risico op nachtelijke incontinentie - Levenslange strikte blaastraining regime “ op de klok plassen” - Risico op zelfkatherisatie - Risico elektrolytstoornissen - Technisch moeilijker, meer kans op complicaties
Uretero-cutaneostomie	- Technisch makkelijk, geen darmnaad - Minder complicaties - Geen nachtelijke incontinentie	- JJ wissel elke 6-12 weken - Risico op vernauwing

Complicaties urinestoma

A. Elektrolyetstoornissen:

HOE: Darm mucosa is permeabel voor elektrolyten. Urine bevat verhoogde concentratie kalium, waterstof en chloor. Deze ionen worden uitgewisseld met natrium en bicarbonaat in het bloed.

WAT: Hyperchloremische, hyperkalemische metabole acidose

→ Symptomen: lethargie, vermoeidheid, dehydratie.

→ Lang termijn gevolgen:

- Osteoporose door calcium resorptie uit botten.
- Hypercalciuria → verhoogd risico op nierstenen.

B. Vitamine B12 en foliumzuur tekort

HOE: Terminale ileum is enige deel van de darm dat Vitamine B12 en foliumzuur absorbeert.

C. Veranderd ontlastingspatroon (diarree en malabsorptie)

HOE: Verminderde reabsorptie van galzuren door resectie terminale ileum.

→ Meer galzouten in colon = irritender voor mucos → diarree

→ Verminder absorptie van vet → Steatorroe

Belangrijkste factor van
kwaliteit van leven

Radicale cystectomie - complicaties

Complicatie Operatie (ca 50%)

- Bloeding
- rectumletsel
- Infectie/abces/pneumonie
- DVT/Longembolie
- Naadlekkage
- Lymfocele/lymphoedeem
- ileus/gastroparese
- Aspiratie
- Sterfte: 2-3%

Complicatie urinedeviaties

- Nierfunctie verlies
- Ureterstenoses (met name links, ca 10%)
- Hyperchloremische acidose (Bricker 10%, Neoblaas: 30%)
- Vit B12 deficiëntie
- Parastomale hernia
- Vaginale prolaps

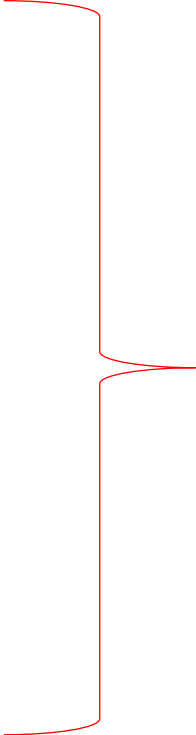
Radiotherapie

Vroeger voorbehouden aan:

- Oudere patienten
- Comorbiditeit ++

Echter:

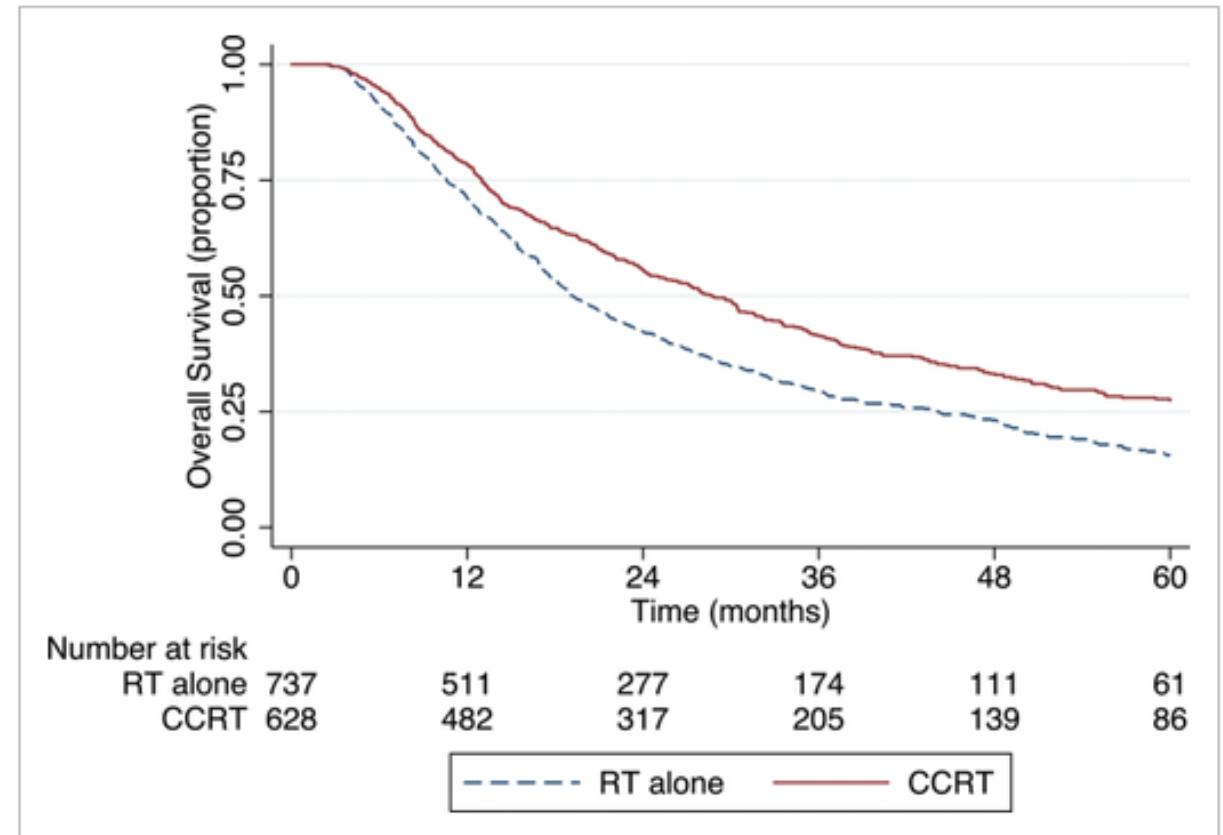
- Blaassparende therapie
- Verbetering EBRT: doelgerichter en minder toxisch
- Verbetering chemotherapie: minder toxiciteit

- 
1. Externe radiotherapie
 2. Chemoradiatie
 3. Partiele cystectomie met Brachytherapie

Radiotherapie van de blaas

Korpics et al.

- Retrospectieve cohort studie: EBRT (n=739) of chemoradiatie (n = 630)
- 2-yr OS was 42% voor EBRT vs. 56% voor chemoradiatie ($p < 0.001$).



Chemoradiatie

Ook wel bekend als TriModality Therapie (TMT): TUR-blaas gevolgd door radiotherapie met chemotherapie als radiosensitizer.

Er zijn **geen** succesvolle RCT's, waarbij chemoradiatie wordt vergeleken met een radicale cystectomie.

Resultaten systematic review en meta-analyse (Fahmy et al.):

- 57 studies, 30293 patienten
- 70-80% klinisch complete respons bij follow-up cystoscopie
- Geen verschil in DFS en OS
 - 10-jaars OS: TMT 30.9%, RC 35.1% ($p=0.32$)
 - 10-jaars DSS: TMT 50.9%, RC 57.8% ($p=0.26$)
 - 10-jaars OS bij T2 tumoren: TMT 69%, RC 78.9% ($p=0.45$)
 - 10 jaars OS bij T3-T4 tumoren: TMT 43.5%, RC 43.1% ($p=0.49$)

Chemoradiatie

Patient selectie

- Macroscopische radicale TUR, eventueel met reTUR-B
- Geen uitgebreide CIS
- Goede blaasfunctie
- Geen ingroei in urethra prostatica
- Geen of minimale hydronefrose
- eGFR > 25
- Geen cardiovasculaire of respiratoire ziekte

Chemoradiatie

Chemotherapie schema

Vroeger: Cisplatin (iv) en Fluorouracil (5-FU)

Heden (in EMC): MMC (iv) op dag 1 en Fluorouracil op dag 1-5 en dag 16-20

Toekomst?: MMC (iv) op dag 1, Capecitabine (oraal)

→ Dutch cohort studie:

- Geen verschil in OS en DFS
- Minder toxiciteit bij Capecitabine: 21% vs 14% ($p=0.28$)
- Capecitabine met MMC werd vaker afgerond
- Patient vriendelijker, minder ziekenhuis bezoeken

Chemoradiatie - technieken

Bestralingsschema

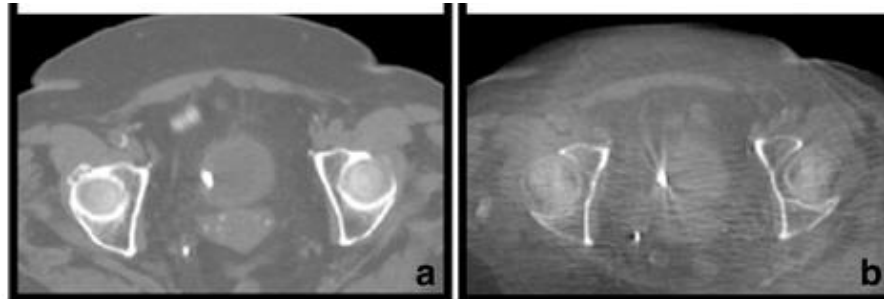
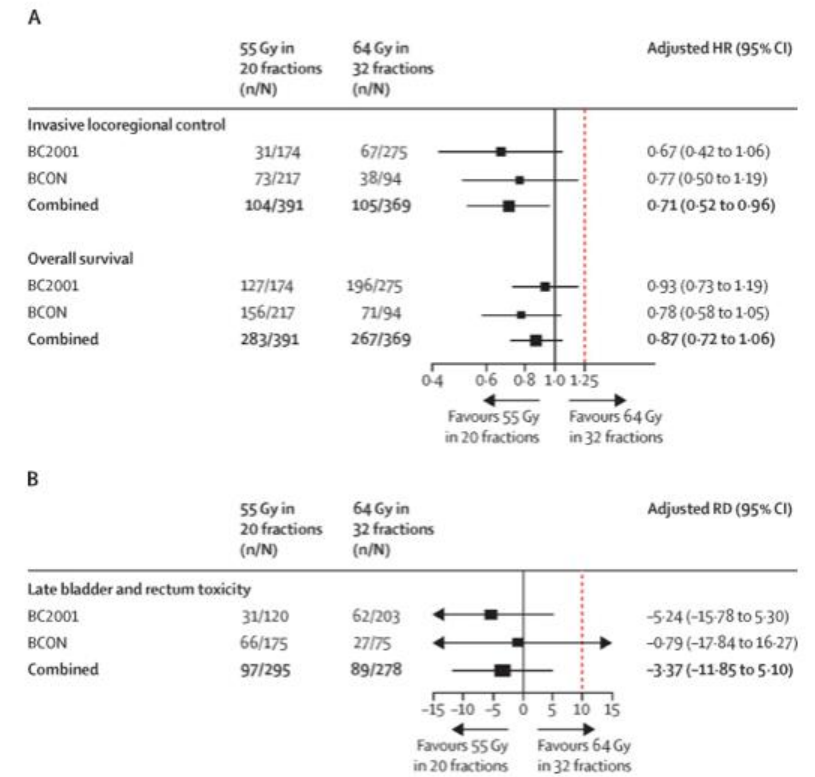
1. Standaard: 64 Gy in 32 fracties in 6.5 weken
2. Hypofractionering: 55Gy 20 fracties in 4 weken

Cohort studie Choudhury et al.:

- Hypofractionering is non inferior mbt Overall Survival
- Hypofractionering is non inferior mbt rectum en blaas toxiciteit
- Hypofractionering is superior mbt invasieve locoregionale controle

Markering

- Goudmarkers: migreren makkelijk
- Lipidiol
- BioXmark



Chemoradiatie

Bijwerkingen

- 15% Urgency
- 19% incontinentie
- <5% grade 3 toxiciteit (zowel blaas als darm)

- Invasieve locoregionale ziekte na 2 jaar: 18%
- Kans op salvage cystectomie na 2 jaar: 11.4%
→ meestal tgv lokaal recidief en niet door toxiciteit!

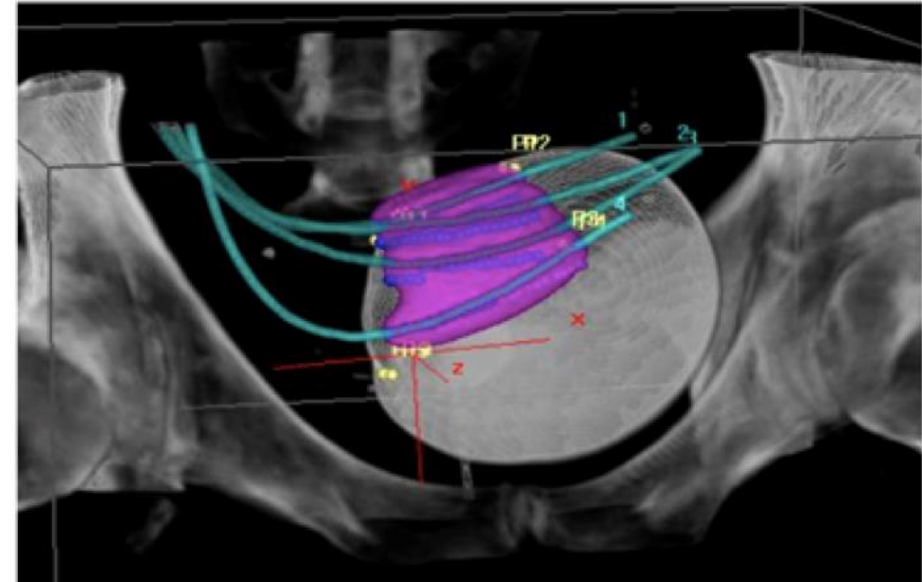
Brachytherapie

Indicaties

- T1-T3aN0M0
- Toegankelijk tumorlokatie (niet in blaashals)
- Tumor < 5 cm
- Geen multifocal CIS of hydronefrose
- Adequate blaas functie

Techniek

- Macropisch radicale TUR-blaas
- EBRT
- Partiele cystectomie (bij ca 30%)
 - Residu tumor > 1cm
 - Tumor in divertikel
- Brachytherapie



Resultaten

- 5 jaars lokale RFS: 75%
- 5 jaars metastatic-free survival: 74%
- 5 jaars DFS: 61%
- 5-jaars OS: 62%
- 6% onderging een salvage cystectomie



VRAGEN??

