

Richtlijn Blaascarcinoom

Nederlandstalige samenvatting van de EAU guidelines on bladder cancer

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN BLAASCARCINOOM

© 2016

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

030 282 3218

nvu@xs4all.nl

www.nvu.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Hoofdstuk 1 Achtergrond en inleiding.....	5
Hoofdstuk 2 Verantwoording	8
Hoofdstuk 3 Classificatie en stadiëring.....	11
Hoofdstuk 4 Diagnostiek.....	15
Hoofdstuk 5 Prognose.....	18
Hoofdstuk 6 Behandeling van niet-spierinvasief blaascarcinoom.....	19
Hoofdstuk 7 Behandeling van spierinvasief blaascarcinoom	24
Hoofdstuk 8 Vervolgbehandeling blaascarcinoom.....	32
Hoofdstuk 9 Module Brachytherapie	34
Bijlage 1 Afkortingenlijst.....	40
Bijlage 2 Methodiekbeschrijving.....	41
Bijlage 3 Verslag Focusgroep Niet-spierinvasief blaascarcinoom.....	47
Bijlage 4 Verslag focusgroep Spierinvasief blaascarcinoom	51
Bijlage 5 Zoekverantwoording EAU Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines	56
Bijlage 6 Zoekverantwoording EAU Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines	58
Bijlage 7 Bijlagen bij module brachytherapie	60

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. Dr. J.A. Witjes, uroloog, Radboud UMC, Nijmegen [NVU] (voorzitter)
- Dr. A.G. van der Heijden, uroloog, Radboud UMC, Nijmegen [NVU]
- Dr. R.I. Nooter, uroloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam [NVU]
- Dr. B.W.G. van Rhijn, uroloog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam [NVU]
- Dr. T.J. Smilde, internist-oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch [NIV]
- Dr. A.M. Bergman, internist-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam [NIV]
- Dr. C.A. Hulsbergen-van de Kaa, patholoog, Radboud UMC, Nijmegen [NVvP]
- Dr. A.M. Leliveld, uroloog, UMCG, Groningen [NVU]
- Dr. M.C.C.M. Hulshof, radiotherapeut, AMC, Amsterdam [NVRO]

Met ondersteuning van:

- P.H. Broos, MSc, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- H.L. Vreeken, MSc, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten, tot december 2015
- E.A. Rake, MSc, junior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten, vanaf januari 2016

Hoofdstuk 1 Achtergrond en inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Blaascarcinoom is een relatief veelvoorkomende vorm van kanker met wereldwijd meer dan 300.000 nieuwe patiënten per jaar. In Nederland wordt jaarlijks bij ca. 6700 mensen deze diagnose gesteld (Nederlandse Kankerregistratie, 2015). Blaascarcinoom is daarmee de vierde meest voorkomende tumor bij mannen en de achtste bij vrouwen. Blaascarcinoom wordt vooral bij mensen ouder dan 60 jaar vastgesteld en komt viermaal zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen. Bij een tumor van de blaaswand wordt onderscheid gemaakt tussen een niet-spierinvasief (ongeveer 70% van de gevallen) en een spierinvasief groeiende blaastumor (Richtlijn urotheelcarcinoom van de blaas, 2009). Een spierinvasief groeiende tumor bevindt zich zowel in het blaasslijmvlies als in de blaaspier. De behandeling hiervan is over het algemeen radicaal, bijvoorbeeld het verwijderen van de blaas. Een oppervlakkig groeiende tumor bevindt zich alleen in het blaasslijmvlies en wordt over het algemeen veel minder radicaal behandeld, namelijk met het wegschrapen van de tumor en het al dan niet nabehandelen met blaasspoelingen. De blaas zelf wordt dus niet verwijderd. In een minderheid van de gevallen kan een niet-invasieve tumor wel invasief worden.

De ontwikkeling van deze richtlijn maakt als deelproject onderdeel van het project Gebruik internationale richtlijnen in Nederland – Richtlijnen 2.0-proof. Dit project beoogt een efficiënte werkwijze te ontwikkelen om internationale richtlijnen in Nederland geschikt te maken voor autorisatie zonder concessies te doen aan de gestelde eisen in het adviesrapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Op basis van onder andere dit deelproject en het deelproject Richtlijn Werkgerelateerd astma zal een analyse plaatsvinden. Hieruit volgt een checklist om een inschatting te maken van de haalbaarheid van het succesvol en efficiënt gebruiken van een internationale richtlijn als basis voor een in Nederland geautoriseerde richtlijn.

Doel van de richtlijn

Een richtlijn is een document met aanbevelingen, adviezen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de besluitvorming van professionals in de zorg voor patiënten. Het voorliggende document is een Nederlandstalige samenvatting van de aanbevelingen uit de richtlijnen over spierinvasief blaascarcinoom (Witjes, 2016) en niet-spierinvasief blaascarcinoom (Babjuk, 2016) van de European Association of Urology (EAU). Deze EAU richtlijnen beogen een leidraad te geven voor het handelen in de dagelijkse praktijk en geeft aanbevelingen over de diagnose, behandeling, follow-up en begeleiding van patiënten met (verdenking op) urotheelcarcinoom van de blaas. Daarnaast biedt de richtlijn aanknopingspunten voor transmurale afspraken of lokale protocollen.

Door de Engelstalige aanbevelingen te vertalen naar het Nederlands is getracht de richtlijnen toegankelijker te maken binnen de Nederlandse praktijk. Deze aanbevelingen berusten op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en expert opinion van de internationale werkgroep (overwegingen). De gedetailleerde onderbouwing bij de aanbevelingen is niet in dit document opgenomen en te raadplegen in de oorspronkelijke documenten van de EAU (zie <http://uroweb.org/guidelines>).

Afbakening van de richtlijn

Alle patiënten met blaascarcinoom, zowel niet spierinvasief als spierinvasief, zolang het om het histologische type urotheelcarcinoom gaat, welke 90% van alle blaascarcinomen omvat.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling, follow-up en begeleiding van patiënten met urotheelcarcinoom van de blaas, zoals urologen, radiotherapeuten, medisch oncologen, pathologen, radiologen, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, maatschappelijk werkers en psychologen. Tevens kan de richtlijn houvast bieden aan patiënten en hun naasten. Het KWF gebruikt deze richtlijn voor het maken van patiënten informatiemateriaal.

Geldigheid

Uiterlijk 2017 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Urologie of deze richtlijn (module) nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De werkgroep adviseert de search van de module Brachytherapie jaarlijks te herhalen en indien er nieuw bewijs beschikbaar is, de module te vernieuwen. Deze module maakt immer geen deel uit van de EAU-richtlijnen.

De Nederlandse Vereniging voor Urologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

De NVU kiest ervoor om vanaf 2017 jaarlijkse updates van de twee EAU-richtlijnen (spierinvasief en niet-spierinvasief blaascarcinoom) in het Engels naar de Wetenschappelijke Verenigingen te versturen met in de tekst aangegeven waar de Nederlandse situatie afwijkt. Deze procedure zorgt voor een efficiënte opname van de vernieuwde EAU-richtlijnen, waarbij aanvullingen en wijzigingen die specifiek zijn voor de Nederlandse situatie toegevoegd kunnen worden. Deze richtlijn zal dus éénmalig in dit format (namelijk de Nederlandse vertaling van aanbevelingen) worden aangeleverd.

Initiatief

De Nederlandse Vereniging voor Urologie is de initiërende vereniging.

Autorisatie:

De richtlijn wordt ter autorisatie voorgelegd aan:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Doel en doelgroep

Doel

Het doel van de richtlijn is duidelijkheid en uniformiteit te creëren voor behandelaars over de diagnostiek en behandeling van blaascarcinoom.

Doelgroep

De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan behandelaars in de tweede lijn van de patiënt met blaascarcinoom, zoals urologen, internisten, pathologen en radiologen.

Literatuur

Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. Guidelines on non-muscle -invasive bladder cancer. European association of urology. 2016.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

Nederlandse Kankerregistratie, 2015 http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_2/img5742bccca2da2.

Richtlijn urotheelcarcinoom van de blaas (2009). <http://www.oncoline.nl/urotheelcarcinoom-van-de-blaas>.

Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastaci Bladder Cancer. European Association of Urology. 2016.

Hoofdstuk 2 Verantwoording

De richtlijn is gebaseerd op de Europese richtlijnen 'Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer' (<http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>) en 'Non-muscle-invasive Bladder Cancer' (<http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>) van de European Association of Urology (EAU). De werkwijze van de ontwikkeling van de EAU richtlijn wordt verderop beschreven ('verantwoording methodiek EAU richtlijn'). Bij de ontwikkeling van de Nederlandse versie van deze richtlijn diende het document Richtlijnen 2.0 als uitgangspunt. Er werd door de werkgroep beoordeeld in hoeverre de richtlijn voldeed aan de in dit document omschreven kaders en welke aanvullende activiteiten noodzakelijk waren. De werkgroep beoordeelde onder andere dat in aanvulling op de EAU richtlijnmethodiek het organiseren van focusgroepbijeenkomsten noodzakelijk waren. De gehele verantwoording is te vinden in bijlage 2.

Werkwijze vertaling en aanpassen EAU-richtlijnen

Vorbereidingsfase

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2015 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met blaascarcinoom (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende één jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten, een overzicht vindt u hieronder:

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Bergman	Internist oncoloog		Investigator Initiated studie bij blaaskankerpatiënten gesponsord door Amgen B.V.	Geen
Hulsbergen-Van de Kaa	Patholoog, consulent urologische pathologie Radboudumc	consulent pediatrie oncologische pathologie UMCU - detachering op consult basis	Advisory Board Roche PD-L1	Geen
Hulshof	Radiotherapeut-oncoloog AMC Voorzitter LPRU	Geen	Geen	Geen

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Lelieveld	commissie lid. Deelname vergaderingen en voorbereiding en uitvoeren van verdeelde taken.	uroloog UMC Groningen. Lid oncoforum waarvoor reporter op onco-urologie congressen en review van slides met abstracts van die congressen. Tegen vergoeding.	Geen	Geen
Nooter	full time uroloog SFG	Geen	Geen	Geen
Smilde	internist oncoloog	werkzaam als internist oncoloog in Jeroen Bosch ziekenhuis, met als bijzonder aandachtsgebied uro-oncologie. Lid stuurgroep uro-oncologie IKNL regio Zuid	Geen	Geen
Van der Heijden	oncologisch uroloog Radboudumc	Geen	Reputatiemanagement: lid van Europese richtlijn voor spierinvasief blaascarcinoom Kennisvalorisatie: eigendom paten genenpanel voor prognose hoog risico niet spierinvasief blaascarcinoom Overige belangen: adviesraad Janssen Pharmaceutical Adviesraad Ferring Pharmaceutical	Geen
Van Rhijn	uroloog	geen	Persoonlijke financiële belangen / relaties: advisory board meeting: Astellas Bladder Cancer Discovery meeting, 10 en 11 feb 2015 Reputatiemanagement: Lid 'European Association of Urology Guideline Panel on Non-Muscle Invasive (Ta, T1 and CIS) Bladder Cancer' en 'European Association of Urology Guideline Panel on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas'. Voorzitter Spier-invasieve Blaascarcinoom werkgroep van DUOS (Dutch UroOncology Studygroup).	Geen
Witjes	oncologisch uroloog en opleider Radboudumc, 1.0 FTE	geen	voorzitter van Europese richtlijn voor spierinvasief blaascarcinoom vanaf 2014: adjuvante studie na cystectomie BMS; markerstudie NMIBC Cepheid; NMIBC studie Taris; KWF studie blaaskanker zorg; prostaat kanker imaging studie Aestellas; ZonMW studie (robot) cystectomie; prostaat kanker diagnose studie KWF;	Geen

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
			keuzehulp urienderivatie KWF en Ipsen adviseur in of na 2014: MEL Amsterdam, Sanofi Pasteur, Spectrum Pharma, Astellas, MSD, Ipsen, Photocure, Nucleix Ltd	

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door middel van focusgroepen met patiënten met spierinvasief en niet-spierinvasief blaascarcinoom. De verslagen van de focusgroepen zijn besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn verwerkt in de richtlijn. De verslagen zijn te vinden in bijlage 3 en 4.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De werkgroep heeft na de vertaling van de aanbevelingen uit de EAU-richtlijnen een inschatting gemaakt of de aanbevelingen implementeerbaar zijn in de Nederlandse praktijk en deze waar nodig aangepast.

Knelpunteninventarisatie

De werkgroep besloot geen invitationale conference te organiseren aangezien de EAU-richtlijnen alle relevante medisch-inhoudelijke onderwerpen beschrijven. De werkgroep heeft ervoor gekozen geen expliciete knelpuntenanalyse uit te voeren aangaande organisatie van zorg omdat dit project een vertaling van een medisch inhoudelijke richtlijn betrof. Bij de vertaling van de aanbevelingen is wel beoordeeld of deze te implementeren zijn in de Nederlandse zorgpraktijk (lees: organisatie van zorg). De werkgroep verwacht dat de implementatie van de medisch inhoudelijke aanbeveling uit de EAU richtlijn geen implementatie barrières zijn wat betreft organisatie van zorg.. De in Nederland veelgebruikte behandeling brachytherapie is niet opgenomen in de Europese richtlijnen, daarom heeft de werkgroep besloten dit onderwerp aan de Nederlandse richtlijn Blaascarcinoom toe te voegen.

Literatuur

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

Hoofdstuk 3 Classificatie en stadiëring

Uitgangsvraag

Welke classificatiesystemen dienen gebruikt te worden voor het beschrijven van de histologie en diepte van invasie van de tumor?

Om deze uitgangsvraag te beantwoorden zijn de volgende sub-vragen geformuleerd:

- Hoe dient een biopt door middel van TURT genomen te worden?
- Welke informatie dient in het pathologierapport te worden beschreven?

Achtergrond

Bij blaascarcinoom wordt gebruik gemaakt van classificatiesystemen en tumorstadiëring. Mede op basis hiervan wordt de behandelstrategie gekozen. Het doel van de uitgangsvraag is om inzicht te geven in welke classificatiesystemen gebruikt worden.

Aanbevelingen

Niet-spierinvasief blaascarcinoom

TURT en biopten

A	Overweeg als diagnose-procedure en eerste behandelstap bij patiënten met een verdenking op het hebben van blaascarcinoom een TURT gevolgd door een pathologie-onderzoek van het verkregen tumorweefsel
----------	--

C	Verricht een TURT systematisch volgens de volgende stappen: <ul style="list-style-type: none">– bimanueel onderzoek onder narcose;– onder zicht inbrengen van de resectoscoop met inspectie van de urethra;– inspectie van het gehele blaasslijmvlies;– biopsie van de urethra prostatica (indien geïndiceerd);– koude biopten (indien geïndiceerd);– resectie van de tumor(en);– opstellen OK verslag;– nauwkeurige beschrijving van het preparaat voor de pathologische beoordeling.
----------	---

Uitvoering van de afzonderlijke stappen

B	Verricht een resectie aan één stuk in het geval van kleine papillaire tumoren (<1 cm), inclusief een gedeelte van de onderliggende blaaswand.
----------	---

B	Verricht een gefractioneerde resectie inclusief het exofytische gedeelte, de onderliggende blaaswand met detrusor en de tumor randen bij tumoren >1 cm in diameter.
----------	---

C	Voorkom weefsel cauterisatie zo veel mogelijk om beschadiging van weefsel te voorkomen.
C	Neem biopten van abnormaal ogend slijmvlies. Neem biopten van normaal ogend slijmvlies (trigonum, blaasdak, linker, rechter, anterieure en posterieure blaaswand) in het geval van positieve cytologie.
C	Neem een biopt van de urethra prostatica in het geval van tumoren bij de blaashals, indien CIS aanwezig is of wordt vermoed, bij positieve cytologie zonder cystoscopische afwijkingen, of bij afwijkingen in de urethra prostatica. Doe dit tijdens een resectie indien dit niet is gedaan tijdens de initiële TURT.
C	Neem biopten uit afwijkende gebieden in de urethra prostatica en voor de colliculus (5 en 7 uur positie) met de resectielis. Neem een biopsietang (koude biopten) in geval van primaire niet-spierinvasieve tumoren zonder verdenking op stroma invasie.
B	Overweeg biopten te nemen van normaal ogend slijmvlies (trigonum, blaasdak (nr. 8 in figuur 4.1), linker, rechter, voorste en achterste blaaswand) bij positieve cytologie of wanneer hoog-risico exofytische tumoren worden verwacht (non-papillaire verschijning). Indien de apparatuur voorhanden is, gebruik dan fluorescentiegeleide biopten.
C	Stuur weefsel van verschillende biopten en resecties bij voorkeur in aparte containers naar de patholoog en markeer ze afzonderlijk met vermelding van locatie en wel of geen (voor CIS) verdacht aspect van de mucosa met of zonder fluorescentie. Vermeld of en welke voorafgaande therapie is gegeven.
C	Beschrijf in het TURT-verslag het aspect van de tumor, alle stappen van de procedure, de bevindingen van het bimanueel toucher en de uitgebreidheid als ook de radicaliteit van de resectie. Indien meerdere tumoren aanwezig zijn, wordt dit aantal en grootte vermeld en bij voorkeur apart ingestuurd voor weefselonderzoek.
C	Sluit, bij patiënten met positieve cytologie zonder afwijkingen in de blaas, een tumor van de hoge urinewegen, CIS in de blaas (random of fluorescentie geleide biopten) en een tumor in de urethra prostatica (biopt aldaar) uit.
A	Verricht een tweede TURT in de volgende situaties: <ul style="list-style-type: none"> – na een incomplete initiële TURT; – indien het preparaat van de initiële resectie geen detrusor bevat, met uitzondering van Ta laaggradige tumoren en primair CIS; – bij alle T1 tumoren; – bij alle graad 3 tumoren met uitzondering van primair CIS.

C	Verricht een tweede TURT twee tot zes weken na de initiële TURT, inclusief een resectie van de initiële tumorlocatie.
----------	---

Pathologie(Tumor)Classificatie

Aanbevelingen voor conclusie PA rapport algemeen

A	Specificeer in het pathologie rapport tumor locatie, tumor graad, invasiediepte, aanwezigheid van CIS, en of detrusor aanwezig is
----------	---

A	Gebruik voor tumortypering en subtypering (bijzondere histologische varianten) de WHO 2016 classificatie
----------	--

A	Gebruik voor de gradering in ieder geval de WHO/ISUP 2004 en de WHO 1973 gradering (Malstrom gradering is optioneel)
----------	---

A	Gebruik voor stadiering het 2009 TNM-systeem (of recenter), pT1 substadiëring is optioneel
----------	--

C	Rapportage patroon van invasieve groei is optioneel
----------	---

C	Rapporteer de aanwezigheid van lymfovasculaire invasie
----------	--

B	Overweeg revisie van de pathologie indien er twijfel is over de uitslag.
----------	--

Spierinvasief blaascarcinoom

Pathologierapport radicale cystectomie

	Specificeer in het pathologierapport het tumor (sub)type (WHO 2016), de tumor locatie, de tumor graad (tenminste WHO/ISUP 2004 en WHO 1973) en de invasiediepte (TNM 2009), patroon van invasieve groei en lymfovasculaire invasie volgens Pathologie rapportage algemeen.
--	--

	Registreer aantal en grootte van de verschillende tumoren bij multifocaliteit.
--	--

	Vermeld de status (vrij of niet vrij) van de resectievlakken met speciale aandacht voor radiale vlakken, prostaat, ureteren, urethra en peritoneaal vet en uterus en vagina en peritoneale doorgroei.
--	---

	Registreer het aantal lymfeklieren en het aantal positieve lymfeklieren, de maximale diameter van de grootste metastase en de aanwezigheid van extranodale groei.
--	---

	Registreer de aanwezigheid van CIS (carcinoma in situ)
--	--

TNM CLASSIFICATIE

2009 TNM classificatie van urotheelcarcinoom van de urineblaas

T - Primaire Tumor

TX Primaire tumor kan niet worden beoordeeld

T0 Geen bewijs van primaire tumor

Ta Niet-invasief papillair carcinoom

Tis Carcinoma in situ: "vlakke tumor"

T1 Tumor invadeert subepitheliale bindweefsel (submucosa)

T2 Tumor invadeert musculus detrusor

T2a Tumor invadeert oppervlakkige spier (binnenste helft)

T2b Tumor invadeert diepe spier (buitenste helft)

T3 Tumor invadeert perivesicaal

vetweefsel

T3a Microscopisch

T3b Macroscopisch (extravesicale massa)

T4 Tumor invadeert één of meer van de volgende structuren: prostaat stroma, vesicula seminales, uterus, vagina, bekkenwand, buikwand

T4a Tumor invadeert prostaat stroma, vesicula seminales, uterus of vagina

T4b Tumor invadeert bekkenwand of buikwand

2009 TNM classificatie N - Lymfeklieren bij blaaskanker

NX Regionale lymfeklieren kunnen niet worden beoordeeld

N0 Geen regionale lymfeklier metastasen

N1 Metastase in een enkele lymfeklier in het bekken (hypogastrisch, obturator, externe iliaca of prescraal)

N2 Metastase in een meerdere lymfeklieren (hypogastrisch, obturator, externe iliaca of prescraal)

N3 Metastase in iliaca communis lymfeklier(en)

2009 TNM classificatie van urotheelcarcinoom van de urethra prostatica

T - Primaire Tumor

Tis pu (prostatic urethra): Carcinoma in situ in urethra prostatica

Tis pd (prostatic ducts): Carcinoma in situ in prostaatklierbuizen

T1 Tumor groeit in subepitheliale bindweefsel

T2 Tumor groeit in prostaat stroma, corpus spongiosum, periurethrale spier

T3 Tumor groeit buiten de prostaat - extracapsulair, in blaashals, in corpus cavernosum

T4 Tumor groeit in aangrenzende organen (blaas, vesicula seminalis)

2009 TNM classificatie N – lymfeklieren bij urethra prostatica carcinomen:

NX Regionale lymfeklieren kunnen niet worden beoordeeld

N0 Geen regionale lymfeklier metastasen

N1 Metastase in een enkele lymfeklier ≤ 2 cm in grootste diameter

N2 Metastase in een enkele lymfeklier > 2 cm in grootste diameter, of in meerdere lymfeklieren

2009 TNM classificatie M - Metastasen op afstand

MX Metastasen op afstand kunnen niet worden beoordeeld

M0 Geen metastasen op afstand

M1 Metastasen op afstand

Hoofdstuk 4 Diagnostiek

Uitgangsvraag

Welke primaire diagnostiek is minimaal noodzakelijk bij een patiënt met een (vermoedelijk) blaascarcinoom?

Om deze vraag te beantwoorden zijn de volgende subvragen geformuleerd:

- Wat is minimale diagnostiek voor vermoedelijk niet-spierinvasief blaascarcinoom?
 - Wat is de plaats van echografisch onderzoek en gebruik van CT's binnen de primaire diagnostiek?
 - Wanneer en hoe dient een cystoscopie te worden verricht?
 - Wat is de plaats van de cytologie binnen de primaire diagnostiek?
- Wat is minimale diagnostiek voor vermoedelijk spierinvasief blaascarcinoom?

Achtergrond

Om de juiste diagnose te kunnen stellen, zijn er verschillende mogelijkheden. Het doel van deze uitgangsvraag is om inzicht te geven in diagnose-opties en wanneer deze toegepast dienen te worden.

Aanbevelingen

Niet-spierinvasief en spierinvasief blaascarcinoom

Primaire diagnostiek

A	Neem een anamnese af bij de patiënt
----------	-------------------------------------

Beeldvormend onderzoek (CT, Echografie)

C	Overweeg het gebruik van echografisch onderzoek van blaas en nieren in de initiële work-up van patiënten met hematurie.
----------	---

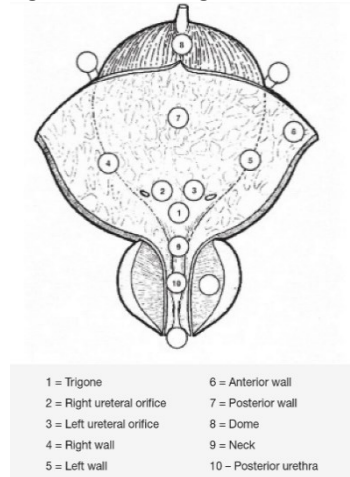
B	Maak bij initiële diagnostiek alleen in geselecteerde patiënten (zoals bij tumoren in het trigonum, multipole tumoren of hoog risico tumoren) een CTU.
----------	--

Cystoscopie

A	Verricht een cystoscopie bij alle patiënten met symptomen die een blaastumor doen vermoeden. De cystoscopie kan niet worden vervangen door urine cytologie of andere niet-invasieve testen.
----------	---

C	Beschrijf bij een cystoscopie alle aspecten van een blaastumor (locatie, grootte, aantal en aspect en eventuele andere afwijkingen van het slijmvlies). Maak bij voorkeur een blaasdiagram (figuur 4.1). Wanneer dit niet mogelijk is, maak een foto of video.
----------	--

Figuur 4.1 Blaasdiagram



Cytologie

C	Gebruik cytologie van spontaan geloosde urine (zonder katheter) om voor een TURT op hooggradige tumoren bedacht te zijn.
----------	--

C	Verricht cytologie op verse urine met adequate fixatie. Ochtendurine is niet geschikt omdat hierbij regelmatig sprake is van cytolyse.
----------	--

Epidemiologie en risicofactoren

B	Informeer de patiënt over de belangrijkste vermijdbare risicofactor voor blaascarcinoom, zoals roken (actief en passief).
----------	---

Primaire beoordeling van vermoedelijk invasieve blaastumoren

C	Beschrijf bij cystoscopie alle macroscopische eigenschappen van de tumor (plaats, grootte, aantal en uiterlijk) en urotheliale afwijkingen. Een blaasdiagram wordt aanbevolen.
----------	--

C	Verricht een biopsie van de urethra prostatica voor tumoren die zich bevinden op de blaashals, bij aanwezigheid van CIS, als er sprake is van positieve cytologie zonder bewijs van tumor in de blaas, of bij afwijkingen van de urethra prostatica. Indien bij de primaire resectie geen biopsie is verricht, dient dit alsnog te worden uitgevoerd bij de tweede resectie.
----------	---

C	Verkrijg bij vrouwen die een orthotope blaasvervanging ondergaan (histologische) informatie van blaashals en urethra.
----------	---

C	Vermeld in het pathologieverslag het stadium, de graad en aanwezigheid van lamina propria en musculus detrusor.
----------	---

Stadierung van spierinvasief blaascarcinoom

B	Maak een CT thorax-abdomen met excretiefase ter stadierung en screening van de hoge urinewegen, bij patiënten met bewezen spierinvasief blaascarcinoom. MR-urografie wordt gebruikt wanneer CT-urografie gecontra-indiceerd is om redenen die verband houden met
----------	--

	contrasttoediening of stralingsdosis.
--	---------------------------------------

C	Neem een endoscopische biopsie voor histopathologische bevestiging bij verdenking op een urotheelcarcinoom van de hoge urinewegen.
----------	--

CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging

Hoofdstuk 5 Prognose

Uitgangsvraag

Waarop wordt de prognose gebaseerd?

Achtergrond

Om een zo nauwkeurig mogelijke prognose te stellen, wordt gebruikt gemaakt van risico-groepen bij niet-spierinvasief blaascarcinoom.

Aanbevelingen

Niet-spieerinvasief blaascarcinoom

Stratificeren (+ aanverwante producten)

B	Stratificeer patiënten volgens de drie risico groepen uit tabel 6.1.
----------	--

B	Gebruik de EORTC risicotabellen en/of -calculator om het individuele risico op tumorrecidief en -progressie op verschillende tijdstippen na TURT te voorspellen.
----------	--

Spieerinvasief blaascarcinoom

Comorbiditeit schalen

B	Baseer de beslissing over een blaassparende of radicale cystectomie bij oudere/geriatrische patiënten met invasief blaascarcinoom op tumorstadium en comorbiditeit.
----------	---

	Kwantificeer comorbiditeit met een gevalideerde score, zoals de Charlson Comorbiditeit Index.
--	---

Hoofdstuk 6 Behandeling van niet-spierinvasief blaascarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de aangewezen behandeling voor Ta en T1 tumoren en CIS?

Om deze uitgangsvraag te beantwoorden zijn de volgende subvragen geformuleerd:

- Wat is de aangewezen behandeling van Ta en T1 tumoren en behandeling van CIS met adjuvante therapie?
 - Bij welke patiënt en op welk moment is behandelen met blaasinstillaties met chemotherapie of met BCG geïndiceerd?
 - Welk medicament, welke dosering en welk schema wordt geadviseerd voor de diverse tumoren
 - Wat zijn de contra-indicaties van behandeling met BCG en hoe dient hiermee te worden omgegaan?
 - Wat is de aangewezen behandeling van bijwerkingen na intravesicale therapie met BCG?
 - Wat is de aangewezen behandeling na falen intravesicale therapie met BCG?
- Wat is de plaats van een cystectomie in de behandeling van niet-spieerinvasief blaascarcinoom?

Achtergrond

Het soort tumor bepaalt welke behandeling(en) er mogelijk is (zijn). Het doel van deze uitgangsvraag is om inzicht te geven in verschillende risicogroepen van tumoren en hoe men om moet gaan met contra-indicaties en bijwerkingen van behandelingen.

Tabel 6.1 Therapeutische aanbeveling naar risicocategorie

Risicocategorie	Definitie	Therapeutische aanbeveling
Laag risico tumoren	Primair, solitair, Ta, LG/G1, <3cm, zonder CIS.	Geef één direct postoperatieve chemotherapie-instillatie. De EAU richtlijn adviseert een vroege chemospoeling na TURT bij laag risico tumoren en sommige intermediair risico patiënten. Dit kan overwogen worden maar het mogelijke voordeel dient te worden afgewogen tegen de mogelijke complicaties van deze vroege chemospoeling en met de patiënt te worden besproken.
Intermediair risico tumoren	Alle gevallen tussen de categorieën laag- en hoog risico.	Geef patiënten met eerdere lage recidief-scores (kleiner of gelijk aan één recidief per jaar) en een verwachte EORTC recidief score van <5, onmiddellijk een instillatie van intravesicale chemotherapie na TURT. Geef alle andere intermediair risico patiënten ofwel een 1 jaar durende volledige dosis BCG behandeling (inductie (1x per week gedurende 6 weken) plus driewekelijkse instillaties (1x per week gedurende drie weken) na 3, 6 en 12 maanden) ofwel een chemotherapeutische blaasinstillatie (optimale schema is onbekend) voor maximaal 1 jaar.
Hoog risico tumoren	Elk van de volgende: - T1 tumor; - HG/G3 tumor; - CIS; - Multipele en recidiverende en grote (>3cm) Ta G1G2 tumoren (al deze voorwaarden moeten aanwezig zijn).	Geef volledige dosering BCG-instillaties gedurende 1-3 jaar of verricht cystectomie (bij de hoogste risicogroep).
	Subgroep van hoogste risico tumoren	
	T1G3 in combinatie met CIS van de blaas, multipele en/of grote T1G3 en/of recidiverende T1G3, T1G3 met CIS in de urethra prostatica, ongebruikelijke histologie van het urotheelcarcinoom, LVI (zie sectie 4.6 en 6.2). BCG falen.	Overweeg radicale cystectomie bij patiënten die een adequaat BCG-schema gedurende 1-3 jaren weigeren. Adviseer radicale cystectomie.

Aanbevelingen

Adjuvante therapie

B	Adviseer rokers met bewezen niet-spier invasief blaascarcinoom te stoppen met roken.
----------	--

Intravesicale chemotherapie en immunotherapie met BCG

A	Baseer de verdere behandeling na TURT op de risicogroepen weergegeven in tabel 6.1.
----------	---

A	Geef patiënt met een laag risico tumor en patiënten met een intermediair risico tumor met eerdere lage recidief scores (kleiner of gelijk aan één recidief per jaar) en verwachte EORTC recidief score < 5, een éénmalige blaasinstillatie met chemotherapie, zie ook tabel 6.1.
----------	--

A	Geef een patiënt met een intermediair risico tumor (met of zonder onmiddellijke instillatie) een één jaar durende volledige dosis BCG
----------	---

	behandeling (inductie (1x per week gedurende 6 weken) plus driewekelijkse instillaties (1x per week gedurende drie weken)) drie, zes en 12 maanden) of maximaal één jaar chemotherapeutische blaasinstillaties (optimale schema is onbekend). Baseer deze keuze zowel op het individuele risico (tabel 6.1) op een recidief en ziekte progressie als op de effectiviteit en bijwerkingen van beide vormen van behandeling.
--	--

A	Geef een patiënt met een hoog risico tumor één tot drie jaar volledige dosis BCG (inductie (1x per week gedurende 6 weken) plus driewekelijkse instillaties (1x per week gedurende drie weken)) na drie, zes, 12, 18, 24, 30 en 36 maanden). Bedenk dat het therapeutische voordeel van jaar 2 en 3 van de onderhoudsbehandeling afgezet moet worden tegen de extra kosten en bijwerkingen.
----------	---

Intravesicale chemotherapie

C	Geef een éénmalige blaasinstillatie met chemotherapie binnen 24 uur na TURT.
----------	--

C	Geef geen éénmalige blaasinstillatie met chemotherapie wanneer na een TURT een blaasperforatie aanwezig is of vermoed wordt (na zeer uitgebreide TURT of bloeding waarvoor blaasirrigatie nodig is).
----------	--

C	Instrueer de verpleegkundigen de blaaskatheter te controleren na een éénmalige blaasinstillatie met chemotherapie.
----------	--

C	Weet dat het optimale schema na inductie chemotherapeutische blaasinstillaties en de duur ervan niet gedefinieerd is maar dat het niet langer dan een jaar gegeven zou moeten worden.
----------	---

B	Optimaliseer het effect van intravesicale chemotherapie met behulp van optimale pH en m.b.v. concentratie van de chemotherapie door patiënt minder te laten drinken voorafgaand aan en tijdens de blaasinstillatie.
----------	---

C	Zorg ervoor dat de duur van de instillatie tussen de één en twee uur is.
----------	--

Behandeling van CIS

C	Overweeg bij patiënten met CIS in het epitheel van de urethra prostatica, een TUR-prostaat gevolgd door intravesicale BCG instillaties.
----------	---

Contra-indicaties intravesicale immunotherapie met BCG

C	Ken de volgende absolute contra-indicaties voor een intravesicale BCG-instillatie: <ul style="list-style-type: none"> – binnen twee weken na een TURT; – bij patiënten met macroscopische hematurie; – na een traumatische katheterisatie; – bij patiënten met een symptomatische infectie van de urinewegen.
----------	---

C	Behandel bijwerkingen na een intravesicale BCG instillatie volgens hun soort en ernst (zie tabel 6.2).
----------	--

Behandeling van bijwerkingen intravesicale BCG

Tabel 6.2 Lokale en systemische bijwerkingen

Lokale bijwerkingen	
Symptomen van cystitis	Hervat de instillaties indien symptomen verbeteren binnen enkele dagen.
	Indien symptomen persisteren of verergeren: a. Stel de instillatie uit; b. Neem een urinekweek af; c. Begin empirische antibiotische behandeling.
	Indien symptomen persisteren onder antibiotische behandeling: a. Bij positieve kweek: antibiotische behandeling op geleide van het antibiogram; b. Bij negatieve kweek: chinolonen en potentieel analgetische anti-inflammatoire instillaties eenmaal daags gedurende 5 dagen.
	Indien symptomen persisteren: tuberculostatica en corticosteroïden.
	Overweeg radicale cystectomie indien geen reactie op de behandeling en/of een schrompelblaas.
Hematurie	Indien hematurie persisteert: Voer een cystoscopie uit om de aanwezigheid van een blaastumor te evalueren.
	Neem een urinekweek af om hemorragische cystitis uit te sluiten wanneer andere symptomen aanwezig zijn.
Symptomatische granulomateuze prostatitis	Start chinolonen.
	Start isoniazide (300 mg/dag) en rifampicine (600 mg/dag) gedurende 3 maanden indien chinolonen niet effectief zijn.
	Stop met intravesicale behandeling.
	Neem een urinekweek af en start met chinolonen.
Epididymo-orchitis	Stop met intravesicale behandeling.
	Verricht een orchidectomie in geval van abces of uitblijven van reactie op behandeling.
Systemische bijwerkingen	
Algehele malaise, koorts	Lost meestal op binnen 48 uur, met of zonder antipyretica.
Artralgie en/of artritis	Zeldzame complicatie en veronderstelde auto-immuun reactie.
	Artralgie: behandel met NSAIDs.
	Artritis: behandel met NSAIDs.
	Indien geen of onvoldoende reactie: vervolg met corticosteroïden, hoge dosis chinolonen of tuberculostatica.
Aanhoudende koorts (>38.5°C, gedurende >48 uur)	Stop definitief met BCG instillaties.
	Zet direct het volgende onderzoek in: urinekweek, bloedonderzoek, X-Thorax.
	Start direct met meer dan 2 antibiotica terwijl het diagnostisch traject loopt.
	Consulteer een specialist op het gebied van TBC-infecties (bijvoorbeeld een arts microbioloog of specialist infectieziekten).
BCG sepsis	Preventie: start BCG ten minste 2 weken post-TURT (indien er geen tekenen of symptomen van hematurie zijn).
	Stop direct BCG-toedieningen.
	Bij ernstige infectie: - Geef hoog gedoseerd chinolonen of isoniazide, rifampicine en ethambutol 1.2 gram per dag gedurende 6 maanden; - Geef in vroege fase hoog gedoseerd corticosteroïden, zo lang de symptomen blijven bestaan. Overweeg empirisch niet-specifiek antibiotische therapie tegen Gram-negatieve bacteriën en/of Enterococcus.
Allergische reacties	Geef antihistaminica en anti-inflammatoire medicatie.
	Overweeg hoge dosis chinolonen of isoniazide en rifampicine bij persistente symptomen.
	Stel intravesicale behandeling uit tot dat de reacties verdwenen zijn.

Behandeling na falen intravesicale therapie met BCG

Categorie	Aanbevolen behandeling	GR
BCG-ongevoelige tumor	1. Radicale cystectomie 2. Blaas sparende therapie bij patiënten die geen cystectomie kunnen ondergaan	B
HG-recidief na BCG	1. Radicale cystectomie 2. Herhaal BCG (inductieschema) 3. Blaassparende therapie	C
Niet-HG recidief na BCG voor primair intermediair risico tumoren	1. Herhaal BCG of intravesicale chemotherapie 2. Radicale cystectomie	C

Radicale cystectomie

Aanbevelingen

C	Overweeg een onmiddellijke radicale cystectomie bij patiënten die in de hoogste risicocategorie voor progressie vallen (zie tabel 6.1).
----------	---

B	Radicale cystectomie is geïndiceerd als BCG behandeling gefaald heeft.
----------	--

Hoofdstuk 7 Behandeling van spierinvasief blaascarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de aangewezen behandeling voor spierinvasief blaascarcinoom?

Om deze uitgangsvraag te beantwoorden zijn de volgende subvragen geformuleerd:

- Wat is de aangewezen behandeling na falen van (conservatieve) behandeling van niet-spier invasief blaascarcinoom?
- Wanneer is neo-adjuvante chemotherapie geïndiceerd?
- Wanneer is radiotherapie geïndiceerd?
- Bij welke patiënt en op welk moment is radicale cystectomie en urine derivatie geïndiceerd?
- Wanneer kan gebruik worden gemaakt van laparoscopische/robot-geassisteerde laparoscopische cystectomie?
- Bij welke patiënten zijn seksualiteit sparende technieken geïndiceerd?

Achtergrond

Het soort tumor bepaalt welke behandeling(en) er mogelijk is (zijn), waarbij een spierinvasief blaascarcinoom een andere behandelstrategie vraagt dan een niet-spierinvasief blaascarcinoom. Deze uitgangsvraag geeft inzicht in verschillende behandelstrategieën, waarbij ook in wordt gegaan op het behandelen van gemetastaseerde blaascarcinoom.

Aanbevelingen

Patiënten die falen op (conservatieve) behandeling niet-spierinvasief blaascarcinoom

C	Overweeg directe radicale behandeling voor alle patiënten met een T1 tumor met hoog risico op progressie (dat wil zeggen hooggradig, multifocaal, aanwezigheid van CIS en tumorgrootte zoals opgenomen in de EAU richtlijn voor niet-spierinvasief blaas carcinoom).
----------	--

B	Bied radicale behandeling aan bij alle patiënten met een T1 tumor die falen op intravesicale behandeling.
----------	---

CIS = carcinoma in situ

Neo-adjuvante chemotherapie

A	Pas cisplatin-bevattende neo-adjuvante chemotherapie toe bij patiënten met een T2-T4a, cN0M0 blaascarcinoom.
----------	--

A	Zie af van neo-adjuvante chemotherapie bij patiënten die niet fit zijn voor op cisplatin gebaseerde combinatie chemotherapie.
----------	---

Preoperatieve radiotherapie

A	Zie af van preoperatieve radiotherapie om overleving te verbeteren.
----------	---

Radicale cystectomie en urine derivatie

B	Stel cystectomie niet langer uit dan drie maanden na de diagnose omdat dit het risico op progressieve en carcinoom-specifieke mortaliteit verhoogt.
B	Informeer de patiënt, voorafgaande aan cystectomie, volledig over de voordelen en de mogelijke risico's van alle mogelijke alternatieven, en het uiteindelijke besluit dient te berusten op een evenwichtige discussie tussen patiënt en uroloog.
B	Bied een orthotope blaasvervanging (mits geen tumor in de urethra of op het sneevlak van de urethra), een ileum conduit of een continent katheteriseerbaar stoma (indianapouch) aan aan mannelijke en vrouwelijke patiënten die geen contra-indicaties hebben
C	Overweeg "Fast track" maatregelen om de tijd tot darmherstel bevorderen. Preoperatieve darmvoorbereiding is niet noodzakelijk.
C	Overweeg radicale cystectomie bij T2-T4a, NOM0 en hoog risico niet-spierinvasief blaascarcinoom (zoals boven vermeld).
A	Verricht een extended lymfeklierdissectie als integraal onderdeel van de cystectomie.
B	Spaar de urethra als de sneevlakken vrij zijn van tumor. Als er geen blaas vervanging wordt aangesloten moet de urethra regelmatig worden gecontroleerd.

Laparoscopische cystectomie /robot-geassisteerde laparoscopische cystectomie

C	Informeer de patiënt over de voor- en nadelen van open radicale cystectomie en robot-geassisteerde radicale cystectomie zodat de juiste procedure gekozen kan worden.
B	De werkgroep adviseert om gespecialiseerde centra te selecteren voor het uitvoeren van radicale cystectomie en robot-geassisteerde radicale cystectomie.
C	Overweeg de mogelijkheid van een neoblaas na een robot-geassisteerde radicale cystectomie. Monitor de uitkomsten na een en robot-geassisteerde radicale cystectomie.

Seksualiteit sparende technieken bij mannen

2B	Bied technieken aan die behoud van seksueel functioneren mogelijk maken aan mannen die gemotiveerd zijn om hun seksuele functie te behouden, aangezien de meerderheid hier baat bij heeft.
-----------	--

2A	Selecteer patiënten gebaseerd op: <ul style="list-style-type: none"> – orgaan-beperkte ziekte; – afwezigheid van elke soort van tumor op het niveau van de prostaat, urethra of blaashals.
-----------	--

C	Bied niet standaard een cystectomie met behoud van seksueel functioneren aan ter behandeling van spierinvasief blaascarcinoom.
----------	--

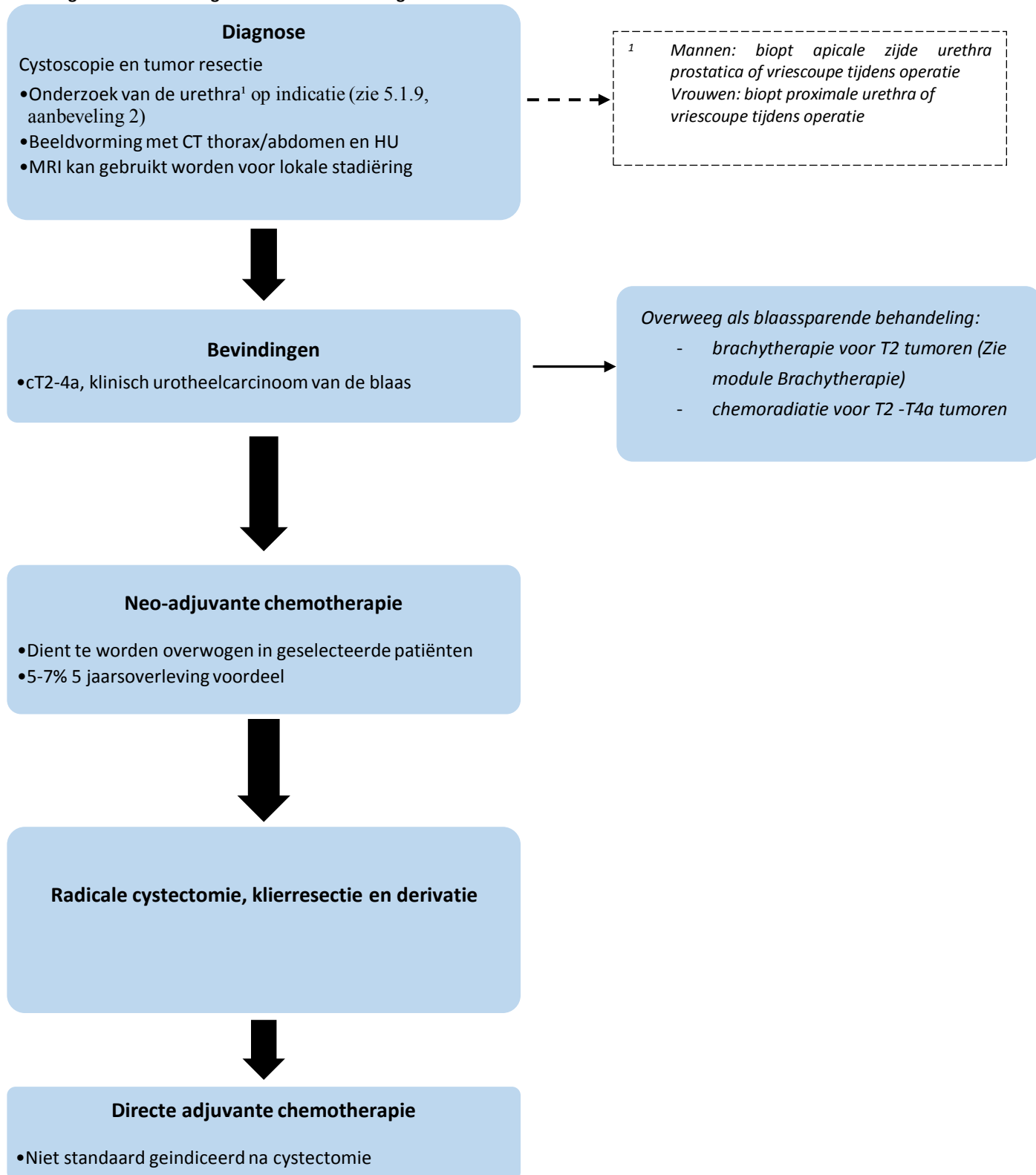
Seksualiteit sparende technieken bij vrouwen

3C	Bied technieken aan die behoud van seksueel functioneren mogelijk maken aan vrouwen die gemotiveerd zijn om hun seksuele functie te behouden, aangezien de meerderheid hier baat bij heeft.
-----------	---

C	Selecteer patiënten gebaseerd op: <ul style="list-style-type: none"> – orgaan-beperkte ziekte; – afwezigheid van elke soort van tumor op het niveau van de urethra of blaashals.
----------	--

C	Bied niet standaard een cystectomie met behoud van seksueel functioneren aan ter behandeling van spierinvasief blaascarcinoom.
----------	--

Figuur 7.1 Stroomdiagram voor de behandeling van T2-T4a N0M0 urotheelcarcinoom van de blaas



CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; HU = hoge urinewegen

Tumor kan niet curatief verwijderd worden

B	Overweeg het uitvoeren van een palliatieve cystectomie bij patiënten met symptomen van een lokaal uitgebreide tumor.
----------	--

TURT

B	Uitvoeren van alleen een transurethrale resectie van een invasieve blaastumor (TURT) is bij de meeste patiënten geen curatieve optie.
----------	---

Uitwendige radiotherapie

B	Indien voor een blaaspurende behandeling wordt gekozen, is de eerste keus een combinatie van radiotherapie en chemotherapie of in geselecteerde gevallen een combinatie van uitwendige bestraling met brachytherapie
----------	--

Chemotherapie bij spier invasieve blaastumoren

A	Behandel gelokaliseerd blaascarcinoom primair niet enkel met chemotherapie
----------	--

Multi-modaliteitsbehandeling bij spier invasief blaascarcinoom

B	Bied multi-modaliteits behandeling als alternatief aan bij geselecteerde en goed geïnformeerde patiënten, met name indien cystectomie niet tot de mogelijkheden behoort.
----------	--

Adjuvante chemotherapie

A	Gebruik adjuvante chemotherapie, indien mogelijk, alleen binnen de setting van klinische trials.
----------	--

C	Overweeg het gebruik van adjuvante combinatie chemotherapie met cisplatinum bij patiënten met pT3-4 en/of pN+ blaascarcinoom indien geen neoadjuvante chemotherapie is gegeven.
----------	---

Gemetastaseerd blaascarcinoom

Eerstelijns behandeling voor patiënten met een goede conditie (fitte patiënten)

A	Gebruik een combinatie schema met cisplatinum, zoals GemCis, Paclitaxel GemCis, accelerated MVAC (accMVAC) of hoge dosis accelerated MVAC met G-CSF.
----------	--

Eerstelijns behandeling voor patiënten die geen cisplatinum kunnen krijgen (niet fitte patiënten)

B	Behandel patiënten: <ul style="list-style-type: none">- die geen cisplatinum- kunnen krijgen (niet fitte patiënten)- met een performance score van 2- met een verminderde nierfunctie- die een verminderde nierfunctie hebben én 0 of 1 slechte prognostische factoren volgens Bajorin hebben bij voorkeur met chemotherapie combinaties met carboplatin, bij voorkeur gemcitabine/carboplatin.
----------	--

Tweedelijnsbehandeling

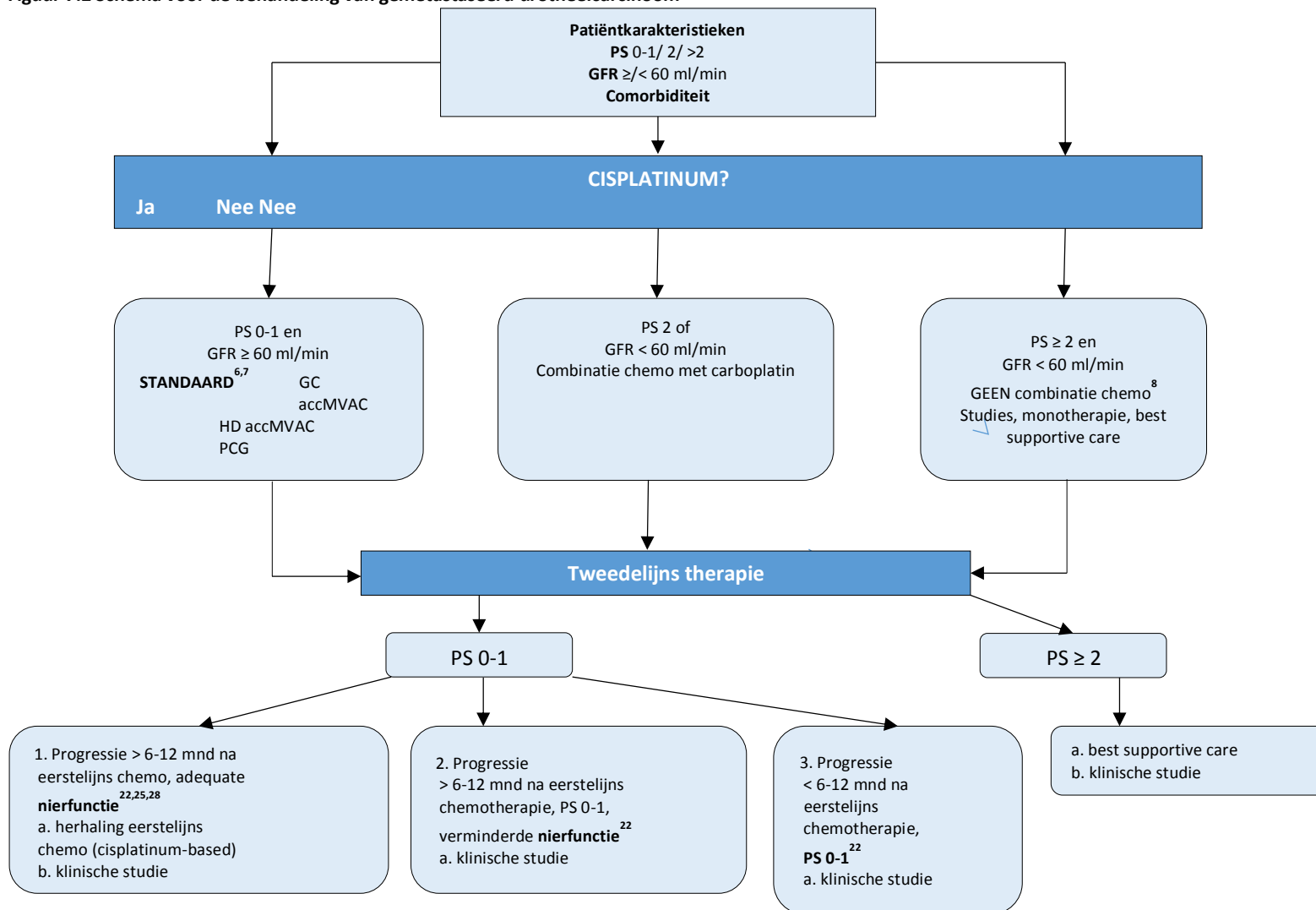
C	Er is geen standaard tweedelijnsbehandeling voor gemetastaseerd blaascarcinoom. Als alternatief kunnen patiënten behandeld worden in klinische trials.
----------	--

B	Overweeg zoledronine zuur of denosumab bij de behandeling van botmetastasen.
----------	--

Gebruik van biomarkers

C	Gebruik geen biomarkers in de dagelijkse klinische praktijk, aangezien biomarkers nog geen overtuigend aangetoonde waarde hebben voor het voorspellen van het ziektebeloop, noch bij het kiezen of vervolgen van de behandeling bij patiënten met een spierinvasief blaascarcinoom.
----------	---

Figuur 7.2 Schema voor de behandeling van gemetastaseerd urotheelcarcinoom



Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

B	Gebruik gevalideerde vragenlijsten om de kwaliteit van leven van patiënten met spierinvasief blaascarcinoom te beoordelen.
C	Bied een continente urinederivatatie aan (orthotoop of continent catheteriseerbaar stoma), tenzij er duidelijke contra-indicaties zijn zoals comorbiditeit, tumorkarakteristieken of onvermogen een dergelijke derivatie te verzorgen.
C	Betracht preoperatieve informatie, patiëntselectie, operatieve technieken en zorgvuldig postoperatieve follow-up controles als basis voor goede lange termijn resultaten.
C	Moedig patiënten aan om actief deel te nemen aan de besluitvorming. Heldere en uitgebreide informatie over alle potentiële voor- en nadelen moeten worden besproken, zodat een weloverwogen beslissing kan worden genomen.

Hoofdstuk 8 Vervolgbehandeling blaascarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de vervolgbehandeling bij blaascarcinoom?

Hiertoe zijn de volgende sub-vragen geformuleerd:

Niet-spierinvasief blaascarcinoom:

- Wat is de vervolgbehandeling na TURT?

Spierinvasief blaascarcinoom:

- Wat is de vervolgbehandeling bij recidieven?

Achtergrond

Elke patiënt moet na de behandeling een monitor-schema krijgen opgesteld om recidief of progressie te kunnen volgen. Het doel van deze uitgangsvraag is om inzicht te geven in de frequentie en duur van vervolgbehandelingen voor niet-spierinvasieve en spierinvasieve blaascarcinomen.

Aanbevelingen

Niet-spierinvasief blaascarcinoom

Follow-up na TURT

A	Baseer de follow-up van Ta, T1 tumoren en CIS op reguliere cystoscopieën.
C	Plan bij patiënten met laag-risico Ta- niet-spier invasief blaascarcinoom een cystoscopie na drie maanden. Indien negatief, de volgende negen maanden later en daarna jaarlijks gedurende vijf jaar.
C	Plan bij patiënten met hoog-risico niet-spier invasief blaascarcinoom een cystoscopie en urine cytologie na drie maanden. Indien negatief, de volgende twee jaar elke drie maanden een cystoscopie en urine cytologie; van twee tot vijf jaar elk half jaar een cystoscopie en urine cytologie en daarna jaarlijks.
C	Bedenk voor patiënten met intermediair-risico niet-spier invasief blaascarcinoom een follow-up schema met cystoscopie en urine cytologie dat tussen dat van de laag-risico en hoog-risico niet-spier invasief blaascarcinoom patiënten in zit. Dit is min of meer gebaseerd op persoonlijke en subjectieve factoren.
C	Controleer jaarlijks de hoge urine wegen met behulp van CTU bij patiënten met hoog-risico niet-spier invasief blaascarcinoom.
B	Plan een cystoscopie met blaasbiopten als bij cystoscopie verdachte afwijkingen in de blaas worden gezien of als de urine cytologie positief is.

C	Overweeg bij CIS random bipten of bipten met behulp van PDD na intravesicale behandeling (na drie of zes maanden).
----------	--

B	Plan bij patiënten met positieve cytologie zonder dat er in de blaas duidelijke afwijkingen te zien zijn: random bipten of bipten met behulp van PDD (als de apparatuur hiervoor aanwezig is) en onderzoek mogelijke locaties buiten de blaas (bijvoorbeeld met behulp van CTU, biopt urethra prostatica).
----------	--

PDD: photodynamic diagnosis; CIS=carcinoma in situ; CTU=computed tomography urography

Spierinvasief blaascarcinoom

C	Bespreek patiënten indien nodig in een multi-disciplinair overleg zoals beschreven in het SONCOS normeringsrapport (SONCOS, 2016).
----------	--

Specifieke locaties van recidieven

Locatie recidief	Conclusie	LE	Aanbeveling	GR
Lokaal recidief	Slechte prognose			
	Therapie toegespitst op de individuele patiënt op basis van lokale uitgebreidheid van de tumor	2b	Radiotherapie, chemotherapie en eventueel operatie zijn opties voor therapie, als mono- of multimodaliteitstherapie. Na blaassparende behandeling: bij een niet-spierinvasief recidief kan blaasinstillatie worden overwogen; bij spierinvasief een salvage cystectomie.	C
Metastase	Slechte prognose	2b	Chemotherapie is eerste keus. Overweeg metastasectomie in individuele gevallen bij solitaire metastase	C
Recidief in hoge urinewegen			Zie EAU-richtlijn 'Tumoren hoge urinewegen'	
Secundair urethracarcinoom	Stadiering en therapie zoals voor een primair urethracarcinoom	3	Lokale conservatieve therapie is mogelijk voor niet-invasieve tumoren	C
			Als dit de enige invasieve tumorlocalisatie is, moet een urethrectomie worden overwogen	B
			Urethraspoelingen en cytologie zijn niet aanbevolen	A

Literatuur

SONCOS 4^e normeringsrapport 2016. <http://www.soncos.org/Home.html>.

Hoofdstuk 9 Module Brachytherapie

Leeswijzer

Onderstaande conceptringtekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar tabbladen zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de bijlagen aan het einde van de hoofdtekst.

Uitgangsvraag

Wat is de positie van brachytherapie bij de behandeling van patiënten met een invasief blaascarcinoom?

Inleiding

De huidige standaard behandeling voor het invasieve (cT1-4aN0M0) urotheelcarcinoom van de blaas is een radicale cystectomie met eventueel perioperatieve chemotherapie. Chemoradiatie van de blaas is een geaccepteerd alternatief in een geselecteerde patiëntengroep die goed geïnformeerd is.

Daarnaast wordt in Nederland en mindere mate België en Frankrijk ook brachytherapie van de blaas (voorafgegaan door externe radiotherapie) toegepast. Deze behandeling is gereserveerd voor een selecte groep van patiënten met invasief urotheelcarcinoom. De inclusie criteria zijn cT1-3N0M0, solitair urotheelcarcinoom met een tumordiameter van minder dan drie tot vijf cm en niet gelegen ter plaatse van de blaashals en/of trigonum van de blaas. De techniek wordt beschreven in Bos (2014) en Koning (2012). Lokale controle van de tumor vijf jaar na behandeling wordt bereikt in 73 tot 89% van deze zorgvuldig geselecteerde patiënten groep. De voordelen van brachytherapie zijn behoud van de blaas en de hoge locale dosis die ter plaatse van het tumorbed gegeven kan worden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van brachytherapie vergeleken met cystectomie bij patiënten met een invasief blaascarcinoom?

P: Patiënten met invasief blaascarcinoom T1 en T2

I: Brachytherapie

C: Cystectomie

O: mortaliteit/overleving, blaas-behoud, recidief, complicaties.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit/overleving, blaas-behoud, recidief en complicaties (een) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is op 27 augustus 2015 met relevante zoektermen gezocht naar gerandomiseerde niet-gerandomiseerde studies, gecontroleerde en ongecontroleerde studies over Brachytherapie vanaf 1980. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 403 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend onderzoek, een studiepopulatie van tenminste 20 deelnemers van volwassen leeftijd met een invasief blaascarcinoom (T1-T2) waarbij brachytherapie werd vergeleken met cystectomie. De volgende uitkomstmaten dienden gerapporteerd te worden: mortaliteit/overleving, recidief en complicaties. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie elf studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens negen studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de retrospectieve studie van Nieuwenhuijzen, 2005 werden 108 patiënten die behandeld waren met brachytherapie (192Iridium) vergeleken met 77 patiënten die een radicale cystectomie hadden ondergaan. De twee groepen waren beperkt vergelijkbaar: in de cystectomie-groep werden patiënten geïncludeerd waarbij de tumordiameter niet bepaald was (54 patiënten, 70%), terwijl in de brachytherapie-groep de patiënten een tumor van maximaal vijf centimeter hadden (vijf patiënten hadden een tumor waarbij de diameter niet was bepaald, 5%). Verder verschilden de groepen ook enigszins in stadium van de tumor (de brachytherapie-groep had significant meer patiënten met een T2-tumor ten opzichte van de cystectomiegroep). In de brachytherapie-groep hadden alle patiënten één tumor, in de cystectomie-groep had 78% (n=60) van de patiënten meerdere tumoren. De patiënten die een cystectomie hadden ondergaan waren niet geschikt voor behandeling door middel van brachytherapie, voornamelijk omdat ze meervoudige tumoren hadden. De studie gaf weinig toelichting op de follow-up van patiënten, waardoor er veel gecensureerde data waren tussen de tijdsintervallen in de overlevingscurve zonder dat duidelijk is waarom deze patiënten niet meer gevolgd werden in de tijd. De mediane follow-up was 54 maanden in de brachytherapie-groep (range 1 tot 178 maanden) en 24 maanden in de cystectomie-groep (range van 1 tot 174 maanden); voor patiënten die nog leefden aan het eind van de studie was de follow-up 68 maanden in de brachytherapie-groep en 30 maanden in de cystectomie-groep.

In de retrospectieve case-control studie van Van der Steen-Banasik, 2009 werden 76 patiënten die behandeld waren met brachytherapie (192Iridium) vergeleken met 65 patiënten die een radicale cystectomie hadden ondergaan. De patiënten in de controlegroep (cystectomie) voldeden aan het criterium dat ze ook brachytherapie

hadden kunnen ondergaan. Zodoende bestonden beide groepen uit patiënten met tumoren kleiner dan vijf centimeter. De brachytherapie-groep hadden 80% een cT2 tumor ten opzichte van 100% in de cystectomiegroep; 20% had een T1 met graad 3 tumor in de brachytherapie-groep ($p=0.00$). In de cystectomie-groep hadden alle patiënten een enkelvoudige tumor, in de brachytherapie-groep had 12% een meervoudige tumor ($p=0.004$). De gemiddelde leeftijd bij de start van de behandeling was 68.3 jaar met een standaarddeviatie van 8,9 in de brachytherapie-groep en 63,3 met een standaarddeviatie van tien jaar in de cystectomie-groep ($p=0,002$). De mediane follow-up was 5,7 jaar in de brachytherapie-groep en 5,1 jaar in de cystectomie-groep. Ook in deze studie werd niet duidelijk hoeveel censored data er tussen de tijdsintervallen waren en waarom deze patiënten niet meer gevolgd werden in de tijd.

Resultaten

Overleving

In de studie van Nieuwenhuijzen, 2005 werd een gecorrigeerde algehele-overleving gevonden van 65% na vijf jaar in de brachytherapie groep en 62% in de cystectomiegroep (geen p-waarde gerapporteerd); na tien jaar was dit respectievelijk 53% en 51% (geen p-waarde gerapporteerd). De correctiefactoren waren: leeftijd, tumor stadium (T1 vs. T2), lymfeklieren (Nx vs. N0), graad van de tumor, enkelvoudige vs. meervoudige tumor. De gecorrigeerde ziekte-specifieke overleving was 75% na vijf jaar in de brachytherapie-groep en 66% in de cystectomie-groep (geen p-waarde gerapporteerd); na tien jaar was dit respectievelijk 70% en 66% (geen p-waarde gerapporteerd).

In de studie van Van der Steen-Banasik, 2009 werd een algehele-overleving gevonden van 57% na vijf jaar en in de brachytherapie-groep en 52% in de cystectomiegroep; na tien jaar was dit respectievelijk 33% en 42% ($p=0,7$). De ziekte-specifieke overleving was na vijf jaar 71% in de brachytherapie-groep en 60% in de cystectomie-groep; na tien jaar was dit 66% respectievelijk 57% ($p=0,12$). De algehele-overleving werd gecorrigeerd voor leeftijd, maar dit had geen significante invloed op de overlevingspercentages. De niet-gecorrigeerde overlevingspercentages zijn te vinden in de evidence-tabellen.

Recidief

In de studie van Nieuwenhuijzen, 2005 trad bij 23 van de 108 patiënten (21,3%) in de brachytherapie-groep een recidief op. De gemiddelde tijd tot het optreden van een recidief was 20 maanden. Zeven patiënten (6,5% van het totaal) hadden een oppervlakkig recidief (Ta/Tis/T1) en zestien patiënten (14,8% van het totaal) een spier-invasief recidief. De studie rapporteerde geen informatie over recidief voor de cystectomie-groep.

In de studie van Van der Steen-Banasik, 2009 trad er bij 35 patiënten (46%) van de brachy-therapiegroep een recidief op. Bij 25 patiënten betrof dit een lokaal recidief. Hiervan waren er veertien patiënten die een recidief op een tweede locatie hadden, negen hadden een 'true-in implant recidief' en twee hadden een geïsoleerde urethra recidief.

In de cystectomie-groep traden er bij 22 patiënten recidieven op, de meeste recidieven werden binnen twee jaar vastgesteld, met een range van 1 tot 51 maanden. Zeven

patiënten ontwikkelden alleen een lokaal recidief, negen patiënten een metastase en zes patiënten hadden een lokaal recidief in combinatie met een metastase. Er werd geen statistische analyse uitgevoerd om de groepen te vergelijken voor deze uitkomstmaat.

Complicaties

Complicaties werden alleen in de studie van Van der Steen-Banasik, 2009 gerapporteerd.

In de brachytherapie-groep traden er bij 13 patiënten (17%) acute toxiciteit op (binnen drie maanden) en bij acht patiënten (11%) late toxiciteit (na drie maanden).

In de cystectomie-groep hadden 47 patiënten (72%) last van complicaties. Acute toxiciteit kwam voor bij 34 patiënten (52%) en late toxiciteit (na drie maanden) werd gezien in 30 patiënten (52%). Er werden geen p-waardes gerapporteerd om de groepen te vergelijken.

Hieronder is nog een korte beschrijving van een aantal complicaties gegeven, het gaat om het aantal gevallen, het is niet altijd duidelijk om hoeveel patiënten het ging (soms traden er meerdere complicaties per patiënt).

In de Brachytherapie-groep was er één geval van postoperatieve ileus en één geval van pneumonie. Twee patiënten werden psychotisch door de behandeling en één patiënt moest een laparotomie ondergaan naar aanleiding van het bloeden van de blaas. Deze complicaties traden allemaal binnen drie maanden op.

In de cystectomie-groep waren meer complicaties te vinden: zeven keer binnen drie maanden was er sprake van sepsis, drie keer van een bloeding, vier keer een geval van postoperatieve ileus. Twee keer kwam er later dan drie maanden na de behandeling een postoperatieve ileus voor.

De specifieke complicaties van beide groepen zijn terug te vinden in de evidence tabel.

Blaasbehoud

In de studie van Van der Steen-Banasik, 2009 behielden 52 patiënten hun blaas (67% van de brachytherapie-groep).

In de studie van Nieuwenhuijzen, 2006 behield 92% van de 'long-term survivors' hun blaas in de brachytherapie-groep. Na tien jaar na de behandeling waren er nog 19 mensen over in deze groep, dus dat zou betekenen dat het gaat om 17 patiënten, maar dit werd niet duidelijk gerapporteerd in de studie.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is gestart op lage bewijskracht vanwege de observatieve studie-opzet. Vervolgens is dit met één niveau verlaagd naar zeer lage bewijskracht gezien de bias ten gevolge van indirectheid (verschillen tussen de patiëntgroepen), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en de beperkingen in onderzoeksofzet (weinig informatie over censored data en follow-up van patiënten).

Conclusies

Ze er laag GRADE	<p>Overleving</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat brachytherapie, eventueel gevolgd door cystectomie, resulteert in vergelijkbare ziekte-specifieke overleving en overall overleving in vergelijking met radicale cystectomie in geselecteerde patiënten.</p> <p><i>Bronnen (Nieuwenhuijzen, 2005; Van der Steen-Banasik, 2009)</i></p>
Ze er laag GRADE	<p>Recidief</p> <p>Over het algemeen is er onvoldoende informatie beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van recidieven. Bij zorgvuldig geselecteerden patiënten is er geen significant verschil tussen beide behandelmodaliteiten gevonden.</p> <p><i>Bronnen (Nieuwenhuijzen, 2005; Van der Steen-Banasik, 2009)</i></p>
Ze er laag GRADE	<p>Complicaties</p> <p>Er zijn aanwijzingen uit één studie dat naast de acute toxiciteit ook de late toxiciteit minder is bij brachytherapie dan bij radicale cystectomie.</p> <p><i>Bronnen (Van der Steen-Banasik, 2009)</i></p>

Overwegingen

Naast de bovenstaande vergelijkende studies, zijn er nog enkele niet-vergelijkende studies te noemen om de toepasbaarheid van brachytherapie te laten zien. De grootste Nederlandse multi-center serie (n=1040) over brachytherapie werd in 2012 gepubliceerd (Koning, 2012). De vijf-jaar-cijfers uit deze studie zijn als volgt: 75% recidief-vrij, 74% metastase-vrij, 61% ziekte vrij, 62% algehele overleving. In de meeste instituten werd daarbij gestreefd naar een zo radicale mogelijk resectie middels TURB. Een systematische review over de resultaten van brachytherapie gepubliceerd in 2014 liet zien dat wederom voor een goed geselecteerde groep patiënten met invasief blaascarcinoom, de overall survival tenminste gelijk is aan radicale cystectomie (Bos, 2014). Alhoewel de protocollaire inclusie voor brachytherapie tumoren tot 5 cm bedroeg, blijken de studieresultaten voornamelijk beperkt te zijn tot tumoren van maximaal 3 cm.

Brachytherapie voor de behandeling van het invasieve blaascarcinoom wordt wereldwijd met uitzondering van Nederland zeer weinig toegepast. Vanwege de strenge selectie criteria om in aanmerking te komen voor brachytherapie, is een vergelijking met de standaard behandeling (radicale cystectomie) onmogelijk en de literatuur hierover is ook zeer beperkt. Er kunnen dan ook slechts voorzichtige conclusies met lage bewijslast over de toepasbaarheid van brachytherapie getrokken worden. Alles bij elkaar zijn de cijfers die er zijn over overleving, recidieven en toxiciteit, zeker niet ongunstig voor brachytherapie ten opzichte van de standaard behandeling, radicale cystectomie in een

zeer geselecteerde patiëntengroep. De werkgroep geeft aan dat een tumor met een diameter van maximaal 3 cm het meest toegankelijk lijkt voor brachytherapie. Voor tumoren tussen 3 en 5 cm dient de indicatie en technische haalbaarheid voor brachytherapie individueel te worden afgewogen.

Aanbevelingen

Pas brachytherapie alleen toe bij patiënten die voldoen aan de volgende criteria:

- invasieve blaastumor, maximaal 3 cm diameter, solitaire tumor, buiten trigonum/blaashals;
- gestadieerd als cT1-3aN0M0 urotheelcarcinoom.

Pas geen brachytherapie toe bij patiënten met CIS en/of ernstige mictieklachten.

Geldigheid en Onderhoud

De search zal jaarlijks herhaald worden en zo nodig wordt de literatuursamenvatting en tekst bijgewerkt.

Literatuur

- Bos MK, Marmolejo RO, Rasch CR, et al. Bladder preservation with brachytherapy compared to cystectomy for T1-T3 muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2014;6(2):191-9
- Koning CC, Blank LE, Koedooder C, et al. Brachytherapy after external beam radiotherapy and limited surgery preserves bladders for patients with solitary pT1-pT3 bladder tumors. *Annals of Oncology*. 2012;23(11):2948-53.
- Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LM, et al. Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy; a single institution experience. *European Urology*. 2005;48(2):239-45.
- Van der Steen-Banasik E, Ploeg M, Witjes JA, et al. Brachytherapy versus cystectomy in solitary bladder cancer: a case control, multicentre, East-Netherlands study. *Radiotherapy & Oncology*. 2009;93(2):352-71

Bijlage 1 Afkortingenlijst

Afkorting	Omschrijving
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
CI	Confidence Interval
CIS	Carcinoma In Situ
CT	Computertomografie
CTU	Computed Tomography Urogram
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GC	Gemcitabine plus Cisplatin;
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GFR	Glomerular Filtration Rate
GR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HD	High Dosis
HU	Hogere urinewegen
ISUP	International Society of Urologic Pathologists
KWF	Koninging Wilhelmina Fonds Kankerbestrijding
LE	Level of evidence
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MVAC	Methotrexate (M), Vinblastine (V), Adriamycin (A), Cisplatin (C)
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
NVU	NEDerlandse Vereniging voor Urologie
NVvP	Nederlandse Vereniging voor Pathologie
NVvR	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie
PCG	Paclitaxel, Cisplatin, Gemcitabine
PDD	Photodynamic Diagnosis;
PICO	Patient Intervention Comparison Outcome
PS	Performance Status;
SKMS	Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
TNM	Tumor Nodes Metastases
TURT	Trans Urethrale Resectie van een Blaastumor
WHO	World Health Organization

Bijlage 2 Methodiekbeschrijving

Stappenplan vertalen en aanpassen EAU richtlijnen:

Na de voorbereidingsfase werden de volgende stappen gevolgd om de richtlijn te vertalen en het Nederlandse perspectief te integreren.

AGREE II

De EAU richtlijnen werden door twee adviseurs uit de Nederlandse werkgroep onafhankelijk van elkaar gescoord m.b.v. het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010). AGREE II is een internationaal breed geaccepteerd instrument waarmee de kwaliteit van de internationale richtlijn kan worden bepaald, door middel van het scoren van de richtlijn op zes domeinen: 'scope and purpose', 'stakeholder involvement', 'rigour of development', 'clarity of presentation', 'applicability', 'editorial independence'. De AGREE II scores zijn op te vragen bij het Kennisinstituut.

Beoordelen kwaliteit searches

Om te bepalen hoe recent de zoekstrategie van de EAU richtlijnen was en wat de kwaliteit van de zoekstrategieën was, heeft de werkgroep de searches opgevraagd bij de EAU. Het bleek lastig om alle searches te achterhalen. Bij het maken van de EAU-richtlijn werd een brede scopingsearch uitgevoerd. Bij het onderwerp seksualiteit sparende technieken bij mannen en vrouwen werd een nieuwe search uitgevoerd inclusief informatie over de selectie van artikelen. Van de brede searches bleek geen informatie beschikbaar over de selectie van artikelen. De werkgroep besloot om de aanbevelingen over te nemen en geen aanvullende searches uit te voeren, aangezien dit teveel tijd in beslag zou nemen en dit niet in de projectaanvraag was voorzien. De EAU is bezig met een verbeterproces rondom de searches en studietoetsing, waardoor de updates van de EAU-richtlijnen hier meer informatie over zullen bevatten.

Vertaling aanbevelingen

De werkgroepleden vertaalden per module in duo's de aanbevelingen uit de EAU richtlijnen naar het Nederlands. De vertaalde aanbevelingen werden plenair bediscussieerd en besproken tijdens de vergaderingen van de werkgroep.

Raamwerk vaststellen

De werkgroep besloot om de losse richtlijnen over spierinvasief en niet-spierinvasief blaascarcinoom samen te voegen tot één richtlijndocument. Om tot een geheel te komen besloot de werkgroep per onderwerp een uitgangsvraag op te stellen, omdat deze uitgangsvragen ontbreken in het EAU format. Verder werden er inleidende teksten geschreven.

Bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Ten

aanzien van het onderwerp brachytherapie werd een uitgangsvraag geformuleerd met bijpassende wetenschappelijke zoekvraag en PICO.

Richtlijnteksten vertalen

De werkgroep vertaalde relevante onderdelen van de richtlijnen, dat wil zeggen de aanbevelingen en relevante tabellen en flowcharts. Gedurende deze 'ontwikkelfase' werden verschillende plenaire werkgroepbijeenkomsten gepland om de voortgang en inhoud van de teksten te bespreken. Gezien de grote hoeveelheid achtergrondinformatie en de verwevenheid van evidence en overige overwegingen in de richtlijnteksten werd besloten deze teksten niet geheel te vertalen.

Patiëntenperspectief

Om het Nederlandse patiëntenperspectief te integreren in de richtlijn, werden twee focusgroepen gehouden: één met patiënten met niet-spierinvasief blaascarcinoom en één met patiënten met spierinvasief blaascarcinoom. Een verslag hiervan (zie bijlage 3 en 4) is besproken in de werkgroep waarbij werd beoordeeld of aanbevelingen dienden te worden toegevoegd of aangepast.

Toevoegen van overwegingen per uitgangsvraag

De werkgroep vertaalde relevante onderdelen van de richtlijnen, dat wil zeggen de aanbevelingen en relevante tabellen en flowcharts. Gedurende deze 'ontwikkelfase' werden verschillende plenaire werkgroepbijeenkomsten gepland om de voortgang en inhoud van de teksten te bespreken. Gezien de grote hoeveelheid achtergrondinformatie en de verwevenheid van evidence en overige overwegingen in de richtlijnteksten werd besloten deze teksten niet geheel te vertalen. De werkgroep heeft er voor gekozen alleen de relevante onderdelen van de richtlijnen te vertalen. Er werden dan ook geen paragrafen met overige overwegingen toegevoegd. De werkgroep veranderde de aanbevelingen wel indien dit op basis van een aanvullende overweging relevant was (zie stap herformuleren aanbevelingen).

Herformuleren aanbevelingen

De vertaalde aanbevelingen werden geherformuleerd met de Nederlandse situatie als uitgangspunt. Hierbij werden toevoegingen gedaan op basis van de uitkomsten van de focusgroep met patiënten. In sommige gevallen bleken aanbevelingen niet relevant voor de Nederlandse situatie en werden ze weggelaten. Tevens werden de nieuwste aanbevelingen uit de update van de EAU richtlijnen uit 2016 vertaald, besproken en opgenomen in deze Nederlandse versie van de richtlijn.

Conceptrichtlijn vaststellen en commentaarfase

Na het vertalen van de relevante onderdelen van de richtlijn en de aanbevelingen en het aanvullen van de richtlijn met relevante onderwerpen, stelde de werkgroep de conceptrichtlijn vast.

De conceptringlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep.

Commentaren verwerken

Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep.

Autorisatie

De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Verantwoording richtlijnmethodiek EAU - richtlijnen

De richtlijnen van de EUA worden jaarlijks geüpdatet. In de laatste versies die voor dit richtlijndocument (2016) zijn gebruikt zijn alle artikelen gepubliceerd in 2014 en 2015 meegenomen. Voor elk onderwerp is een literatuursearch uitgevoerd naar level 1 originele en review artikelen (randomized controlled trials [RCTs], systematic reviews [SRs], and meta-analyses of RCTs) in de databases Medline, Web of Science, en Embase. Deze zijn te vinden in bijlage 5 (niet-spieerinvasief blaascarcinoom) en 6 (spierinvasief blaascarcinoom).

De kracht van het wetenschappelijk bewijs werd gewaardeerd (Level of Evidence).

1a: Systematic reviews (with homogeneity) of randomized controlled trials
1b: Individual randomized controlled trials (with narrow confidence interval)
1c: All or none randomized controlled trials
2a: Systematic reviews (with homogeneity) of cohort studies
2b: Individual cohort study or low quality randomized controlled trials (e.g. <80% follow-up)
2c: "Outcomes" Research; ecological studies
3a: Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3b: Individual case-control study
4: Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
5: Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

De sterkte van de aanbeveling (grading of recommendations) werd gewaardeerd aan de hand van tabel B2.1.

B2.1 Graad van aanbeveling

Graad	Aanbevelingen
A	Op basis van goede klinische studies waaronder ten minste één gerandomiseerde studie.
B	Op basis van goed uitgevoerde klinische studies, maar zonder gerandomiseerde studies.
C	Aanbevolen ondanks het ontbreken van klinisch onderzoek van goede kwaliteit.

DE EAU-richtlijn werd naar drie onafhankelijke experts gestuurd ter commentaar.

Verantwoording module Brachytherapie

AGREE

Deze module is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreetrust.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op de 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen (www.zorginstituutnederland.nl).

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

De adviseur heeft de concept-uitgangsvraag opgesteld en deze met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvraag heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep welke verschillen zij klinisch relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Vervolgens werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> - er is veel vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.
Matig	<ul style="list-style-type: none"> - er is matig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> - er is beperkt vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is waarschijnlijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> - er is weinig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de conclusie is zeer onzeker.

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen.

Literatuur

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.

Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.]

Bijlage 3 Verslag Focusgroep Niet-spieerinvasief blaascarcinoom

Datum: Woensdag 1 juli 2015, 19.00 tot 20.30

Plaats: Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht

Deelnemers: Elf patiënten, twee naasten, prof. dr. F. Witjes (uroloog; werkgroepvoorzitter), Pieter Broos (adviseur, Kennisinstituut), Hilde Vreeken (adviseur, Kennisinstituut).

1. Opening

Prof. Dr. Witjes heet iedereen van harte welkom.

2. Achtergrond en doel van de bijeenkomst

Na de huishoudelijke mededelingen licht heer Witjes kort de achtergrond van de richtlijn en het doel van de bijeenkomst toe.

De Europese richtlijnen vormen de basis voor een nieuwe Nederlandse richtlijn. De werkgroep zal de richtlijn dit jaar afronden. De werkgroep bestaat uit leden uit alle relevante specialismen: urologie, interne geneeskunde, pathologie, radiotherapie.

De richtlijn beschrijft de best mogelijke behandeling van blaaskanker. Dit betreft de huidige stand van de wetenschap, maar ook de best mogelijke organisatie van zorg: zoals de optimale samenwerking tussen zorgverleners, en goede informatievoorziening naar de patiënt. Centraal staat verbetering van de zorg: het gaat om de patiënt. Om te zien of en hoe optimale zorg kan worden geboden, wil de werkgroep dit voorleggen aan patiënten en partners. Daarom worden er twee focusgroepen gehouden met verschillende ernst van ziekten, invasief en niet-invasief blaaskanker.

Doel van de bijeenkomst is het bespreken en bediscussiëren ervaringen met zorg rondom blaaskanker. Hierbij is patiënt aan het woord, de werkgroep voorzitter en adviseurs zullen vooral luisteren. Tijdens de bijeenkomst komen onder andere de volgende vragen aan de orde:

- Welke verwachtingen heeft u van uw behandelaar ten aanzien van de diagnostiek, behandeling, voorlichting en begeleiding?
- Wat zijn mogelijkheden tot verbetering van het behandeltraject?
- Welke knelpunten heeft u ervaren? En welke goede/positieve punten heeft u ervaren, die zeker behouden moeten worden?

Alle informatie wordt verwerkt in een anoniem verslag. Deze wordt rondgestuurd naar de deelnemers ter commentaar en wordt als bijlage aan de richtlijn toegevoegd. Alle informatie wordt meegenomen in de verdere ontwikkeling van de richtlijn.

3. Voorstelronde

Iedereen stelt zich even kort voor, vertelt waar hij/zij vandaan komt en kort het verloop en behandeling van de aandoening.

4. Groepsgesprek

Tijdens het gesprek worden ervaringen in drie verschillende fases besproken: diagnose, behandeling en vervolgbehandeling. Per fase worden zowel negatieve als positieve ervaringen en verbeterpunten besproken.

DIAGNOSE

Huisarts

Er worden tijdens de bijeenkomst ervaringen uitgewisseld over de verwijzing van de huisarts naar de specialist:

- De verwijzing door de huisarts gaat niet altijd goed. Zo is een patiënt niet doorverwezen door huisarts, maar zelf naar de specialist gegaan. Hij had pijn bij het plassen, maar geen bloed in urine, wel bloedcellen. De patiënt dacht zelf aan gruis. Pas na derde keer heeft hij verwijzing gekregen naar de uroloog.
- Patiënten geven aan dat zij het belangrijk vinden dat de huisarts ze informeert over de mogelijke diagnoses bij de klachten. Soms wordt er wél gezegd dat het mogelijk blaaskanker kan zijn. Patiënten vinden het belangrijk dat de huisarts de patiënt erop attendeert dat het ernstig kan zijn.
- Het is erg prettig dat de huisarts op de hoogte is van de situatie met behulp van een elektronische directe lijn waarmee de huisarts het ziekenhuisdossier kan inzien.

INFORMATIE

Informereren over behandelopties

Er zijn veel verschillende typen van oppervlakkig blaascarcinoom, met daardoor ook veel verschillende vormen van behandelingen. Patiënten geven aan dat de informatie over de koppeling tussen diagnose en behandeling mist: 'wat gaan we doen, wat kunnen we doen, waarom jij niet en andere patiënt op de kamer wel'. Patiënt hebben de wens om beter te worden geïnformeerd over:

- welke behandeling de patiënt nodig heeft/krijgt,
- waarom wel/geen chemo
- duur van de behandeling

Patiënten hebben graag een overzicht van de behandelopties met alle voor- en nadelen. Er wordt voorgesteld om aan de hand van een schema (A4tje) met alle verschillende mogelijkheden uitleggen aan patiënt en aanwijzen wat voor deze specifieke patiënt van toepassing is.

De patiënten geven aan dat collegiale toetsing in een multidisciplinair overleg erg fijn is. Bij twijfel over stadium T1/T2, dit in teamverband bespreken. Dit geeft de patiënt een veilig gevoel.

Informatie over bijwerkingen van spoelingen

Er is geen informatie over bijvoorbeeld de bijwerkingen van spoelingen, etc. Er is vooral veel informatie over het verwijderen van de blaas, maar weinig informatie te vinden over deze vorm van blaaskanker. Een patiënt heeft bijvoorbeeld veel mitomycin gekregen en hiervan veel klachten gehad, bijvoorbeeld spijsvertering. Een andere patiënt heeft TBC gekregen van de BCG-behandeling. Graag ontvangen patiënten meer informatie over mogelijke bijwerkingen. Momenteel worden er in de regio Rotterdam

enquêtes afgenomen over hoe het nu gaat met patiënten op het gebied van bijwerkingen, functioneren en klachten. Patiënten vinden dit een heel goed initiatief.

Variatie in informatie

Patiënten geven aan dat er voldoende informatie verkrijgbaar is over spoelingen. Contact met de oncologisch verpleegkundige is hierbij heel fijn. Wel wordt er opgemerkt dat er veel variatie is in informatie, bijvoorbeeld tussen ziekenhuizen. Het zou erg fijn zijn als de informatie over spoelingen hetzelfde is in heel Nederland. Zelfs binnen een ziekenhuis geven verschillende verpleegkundigen ook niet altijd dezelfde informatie. Eenduidigheid zou fijn zijn.

Informatie van internet

Informatie zoeken op internet is heel lastig. De website www.kanker.nl is wel fijn. Voorgesteld wordt om de patiënt een lijstje met 'goede' websites mee te geven.

BEHANDELING

Meekijken bij cystoscopie

Vaak vraagt de uroloog of patiënt wil meekijken bij cystoscopie. De patiënten geven aan dat bij eerste cystoscopie het heel belangrijk is om eerst uit te leggen waar je naar moet kijken en wat te zien en erop attenderen dat het beeld vertekent door de vergroting.

BCG-tekort

De BCG wordt besproken. Momenteel zijn BCG-spoelingen beperkt leverbaar, dit wordt door artsen heel verschillend aangepakt en geeft onrust onder patiënten. Dhr. Witjes licht kort de achtergrond van het BCG tekort toe. Een alternatieve behandeling kan zijn het gebruik van mitomycin. Ook zijn er mogelijkheden om efficiënter om te gaan met BCG zijn door een kleinere dosis per spoeling (1/3 van de gebruikelijke hoeveelheid) te gebruiken. Er wordt gevraagd naar een nieuw onderzoek waarin m.b.v. genetisch testen van tevoren kan worden voorspeld wie baat heeft bij BCG. Dit is echter heel lastig en onvoldoende bewezen (slechts een studie). Hopelijk komt er binnen nu en een paar jaar meer informatie over het in kaart brengen van gehele genoom en daarmee voorspellen van de beste behandeling per patiënt. Hierop wordt gevraagd of je als patiënt hieraan kan bijdragen, door bijvoorbeeld deelname aan groot wetenschappelijk onderzoek. Dit is wel heel kostbaar en duurt lang, het geeft op de korte termijn geen oplossing.

Prognose

Er wordt opgemerkt dat er veel onzekerheid heerst over de prognose. Patiënten zouden daarom wel vaker willen testen. Dhr. Witjes geeft aan dat door middel van het in kaart brengen van risicofactoren het risico zo goed mogelijk wordt ingeschat.

Urinetest versus cystoscopie

Aanwezigen geven aan dat de zekerheid die een cystoscopie geeft opweegt tegen de last. Patiënten willen veel zekerheid. Ook is het fijn om even contact te hebben met de behandelend uroloog. Cystoscopie kan alleen worden vervangen door een urinetest wanneer deze 100% zekerheid heeft.

Wisselende personeel

Patiënten hebben steeds verschillende urologen, nooit dezelfde mensen. Elk onderzoek weer een andere arts. Een van de patiënten moet zelf telkens weer zijn comorbiditeit

benadrukken. Vooral in grote ziekenhuizen zijn er vaak nieuwe mensen (bijvoorbeeld medisch specialisten in opleiding).

Een patiënt stelt voor om, als er een nieuwe arts in dienst komt, dit graag eerst samen bespreken, want er moet wel een klik zijn tussen arts en patiënt.

Ondersteunend personeel/ oncologisch verpleegkundige

Ondersteunend personeel is heel fijn. Informatie over verloop van behandeling, prognose. Er is veel mogelijkheid om vragen te stellen aan de assistent tijdens de spoeling. Dit wordt unaniem als zeer prettig ervaren.

Nazorg

Er is, zeker in het begin, veel onzekerheid en angst rondom de cystoscopieën. Na verschillende 'goede' cytoscopiën komt er meer gerustheid en ebt de angst wat weg, maar dit heeft tijd nodig.

Lotgenotencontact

In de beginfase hebben sommige patiënten behoefte aan lotgenotencontact, bijvoorbeeld via 'leven met blaaskanker'. Voor anderen is de website www.kanker.nl voldoende. Ook wordt opgemerkt dat men het gevoel van onmacht met behulp van sport kan omzetten in kracht. Een evenement zoals 'Alpe d'HuZes' geeft verbondenheid onder elkaar.

5. Rondvraag

Tot slot worden een aantal tips uitgewisseld. Het innemen van een paracetamol voorafgaand aan cystoscopie maakt de behandeling comfortabeler. Van te voren weinig drinken zodat je het goed binnen kan houden. En een kwartier voor het uitplassen veel water drinken zodat het verdunt en uitplassen beter/comfortabeler gaat.

6. Sluiting en vervolg

Dhr. Witjes bedankt alle deelnemers voor hun komst en input en sluit vervolgens de bijeenkomst. Het verslag wordt iedereen toegestuurd ter commentaar. Alle opmerkingen worden besproken in de richtlijnwerkgroep. Het verslag wordt bij de richtlijn gepubliceerd.

Bijlage 4 Verslag focusgroep Spierinvasief blaascarcinoom

Datum: Woensdag 1 juli 2015, 17.00 tot 18.30

Plaats: Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht

Aanwezig: Acht patiënten, vier naasten, prof. dr. F. Witjes (uroloog; werkgroepvoorzitter), Pieter Broos (adviseur, Kennisinstituut), Hilde Vreeken (adviseur, Kennisinstituut).

1. Opening

Prof. dr. Witjes heet iedereen van harte welkom.

2. Achtergrond en doel van de bijeenkomst

Na de huishoudelijke mededelingen licht heer Witjes kort de achtergrond van de richtlijn en het doel van de bijeenkomst toe.

De Europese richtlijnen vormen de basis voor een nieuwe Nederlandse richtlijn. De werkgroep zal de richtlijn dit jaar afronden. De werkgroep bestaat uit leden uit alle relevante specialismen: urologie, interne geneeskunde, pathologie, radiotherapie.

De richtlijn beschrijft de best mogelijke behandeling van blaaskanker. Dit betreft de huidige stand van de wetenschap, maar ook de best mogelijke organisatie van zorg: zoals de optimale samenwerking tussen zorgverleners, en goede informatievoorziening naar de patiënt. Centraal staat verbetering van de zorg: het gaat om de patiënt. Om te zien of en hoe optimale zorg kan worden geboden, wil de werkgroep dit voorleggen aan patiënten en partners. Daarom worden er twee focusgroepen gehouden met verschillende ernst van ziekten, invasief en niet-invasief blaaskanker.

Doel van de bijeenkomst is het bespreken en bediscussiëren ervaringen met zorg rondom blaaskanker. Hierbij is patiënt aan het woord, de werkgroepvoorzitter en adviseurs zullen vooral luisteren. Tijdens de bijeenkomst komen onder andere de volgende vragen aan de orde:

- Welke verwachtingen heeft u van uw behandelaar ten aanzien van de diagnostiek, behandeling, voorlichting en begeleiding?
- Wat zijn mogelijkheden tot verbetering van het behandeltraject?
- Welke knelpunten heeft u ervaren? En welke goede/positieve punten heeft u ervaren, die zeker behouden moeten worden?

Alle informatie wordt verwerkt in een anoniem verslag. Dit wordt rondgestuurd naar de deelnemers ter commentaar en wordt als bijlage aan de richtlijn toegevoegd. Alle informatie wordt meegenomen in de verdere ontwikkeling van de richtlijn.

3. Voorstelronde

Iedereen stelt zich even kort voor, vertelt waar hij/zij vandaan komt en kort het verloop en behandeling van de aandoening.

4. Groepsgesprek

Tijdens het gesprek worden ervaringen in drie verschillende fases besproken: diagnose, behandeling en vervolgbehandeling. Per fase worden zowel negatieve als positieve ervaringen en verbeterpunten besproken.

DIAGNOSE EN VASTSTELLEN VAN BEHANDELPLAN:

Verwijderen prostaat/baarmoeder bij cystectomie

Het is verschillende patiënten onduidelijk waarom bij een blaasverwijdering altijd de prostaat eruit moet. Witjes licht toe dat dit een afweging is om de prostaat/baarmoeder te behouden versus de hogere kans op recidief. Het behouden van deze organen tijdens de cystectomie wordt alleen in het AVL in Amsterdam en in het Radboud UMC in Nijmegen gedaan¹. Verschillende patiënten geven aan dat de afweging over het wel of niet behouden van de prostaat nooit met de hen is besproken. Patiënten willen hier graag over meedenken en meebeslissen. Ook willen patiënten dat de mogelijkheid van een zenuw sparende operatie bespreken.

De eventuele reisafstand is voor de patiënt geen probleem.

Patiënt informeren

Er zijn zeer wisselende ervaringen, op sommige plekken is er veel goede begeleiding, maar er zijn ook negatieve ervaringen. Op de vraag welke informatie naar de patiënt van belang zijn komen de volgende antwoorden:

- Wel hoop geven, maar geen valse hoop. Zeggen waar het op staat. Wees eerlijk, onzekerheid wegnemen. Niet afgezwakt.
- Relatie arts-patiënt op gelijkwaardige basis, niet hiërarchisch. Vertrouwen is van groot belang, wanneer er vertrouwen is dan kan de patiënt ook beter omgaan met complicaties.
- Praten met patiënt, niet over patiënt. Het gaat erom dat je het gevoel hebt dat het draait om de patiënt.
- Alleen adequate informatie verstrekken, richten op informatie over de situatie/operatie van de patiënt. Niet uitweiden over wetenschappelijk onderzoek of andere statistieken en studies die niet van belang zijn.
- Betrek de partner bij het slechtnieuwsgesprek! Dit is zeer belangrijk, de partner is de spreekbuis van de patiënt.
- Direct contact met oncoloog en uroloog is zeer belangrijk. Er moet een klik zijn tussen patiënt en uroloog, dit is zeer belangrijk.
- Patiënt begeleiden, patiënt meenemen in het proces en voldoende informeren.
- Afspraken nakomen. Bijvoorbeeld over het wachten op de uitslag, van belang dat wanneer de patiënt is beloofd de uitslag te geven, dit ook doen, niet telkens verschuiven.
- Juiste informatie naar de huisarts.
- Verpleegkundige heeft een zeer belangrijke rol, bereikbaarheid met een rechtstreeks nummer. Korte lijnen met verpleegkundige worden zeer gewaardeerd.

¹ N.a.v. de commentaarfase is deze voetnoot toegevoegd aan de notulen: Prostaat / baarmoedersparende c.q. seksualiteit sparende cystectomie wordt ook in het LUMC te Leiden uitgevoerd.

- Er is al veel informatie (zie internet) beschikbaar. De hoeveelheid info is geen probleem, maar wel is veel info al verouderd. De website: www.kanker.nl is erg fijn.

Second opinion

Onder de deelnemers hebben veel patiënten een second opinion nodig gehad. Zij vinden het zeer spijtig dat de eerste behandelaar onvoldoende was. Bij een second opinion is goed overleg tussen de betrokken artsen erg prettig en noodzakelijk.

Sommige patiënten hebben zelf om een second opinion moet vragen. Patiënten waarderen het als artsen, bij onduidelijkheid, zelf de mogelijkheid van een second opinion aanbieden. Een van de patiënten geeft het voorbeeld dat hij het ene moment gezond werd verklaard en de volgende week 'opgegeven' met minder dan een jaar te leven. Nadat deze patiënt zelf een second opinion had aangevraagd heeft de nieuwe arts wel behandeling gegeven en dat gaat nu erg goed.

BEHANDELING:

Perifeer ziekenhuis

Zowel over academische als perifere ziekenhuizen worden positieve ervaringen gedeeld. Patiënten zijn in een perifeer ziekenhuis zeer snel geholpen. Maar ook zijn er zeer positieve ervaringen met grote ziekenhuizen. Patiënten vinden het prima om voor de follow-up weer terug te gaan naar het perifeer ziekenhuis na een behandeling in bijvoorbeeld een academisch centrum.

Wisselende artsen

Patiënten zien verschillende urologen, verschillende artsen bij controles en andere arts die opereert, maar dat is niet erg.

Robot-geassisteerde operatie

Bij patiënten is het onduidelijke waarom soms wel en soms niet met een robot wordt geopereerd. Dit geeft veel verwarring en onrust. Dhr. Witjes vertelt dat het effect van de robot onduidelijk is, er zijn zowel positieve als negatieve ervaringen. Hij heeft zojuist een subsidie ontvangen om een grote vergelijkende studie op te zetten naar de effectiviteit van robotcystectomie.

Blaasspoelingen

Patiënten vinden het prettig dat de blaasspoeling en uitslag alles op 1 dag is.

NA DE BEHANDELING

Functioneren

Patiënten willen meedenken en meebeslissen over de keuze voor een neoblaas of stoma. Deze keuze is lastig, maar het is erg fijn om zelf te kunnen kiezen. Het aanbieden van contact met een ervaringsdeskundige en het kunnen uitproberen van de stoma wordt gewaardeerd. Patiënten willen na de keuze voor neoblaas graag de mogelijkheid van de stoma nog hebben.

Patiënten werden goed voorbereid op het functioneren van en met een stoma. Er is vooraf veel informatie gegeven over stomazorg (technieken). In het natraject is er echter bij sommige patiënten wel veel onduidelijkheid geweest. Eén patiënt had bijvoorbeeld geen informatie gekregen over het afbouwen van de katheterisatie. Vragen die hierbij spelen zijn; is dit een taak van thuiszorg, moet de patiënt hier zelf over nabellen? Ook

willen patiënten graag meer informatie over ontstekingen aan de stoma. Dit is voor patiënten erg angstig.

Psychosociaal welzijn

Patiënten geven aan dat er behoefte is aan psychosociale nazorg naast de technische begeleiding mist de begeleiding bij het omgaan met de nieuwe situatie. De patiënt kan 'een leegte' ervaren na het ontslag. De fysieke conditie is weg en de partner heeft een rol van verzorger gekregen i.p.v. partner. Een oncologisch/urologisch verpleegkundige of GZ-psycholoog zou hierbij kunnen helpen. Ook het revalidatieprogramma 'Herstel en balans' voor mensen met klachten na kanker is door andere patiënten zeer positief ervaren. Aspecten die hierin zijn behandeld zijn: hoe pas je weer aan, en kom je in nieuwe situatie. Patiënten geven aan hier graag door arts op geattendeerd te worden. Indien patiënt hier behoefte aan heeft kan de behandelend arts de patiënt hiernaar doorverwijzen.

Sporten samen met lotgenoten wordt door sommige patiënten prettig ervaren.

5. Rondvraag

Rondvraag: heeft nog op/aanmerkingen of aanvullingen; hoe heeft u het gesprek ervaren, bent u tevreden, wellicht heeft u nog tips voor ons?

6. Sluiting en vervolg

Dhr. Witjes bedankt alle deelnemers voor hun komst en input en sluit vervolgens de bijeenkomst. Het verslag wordt iedereen toegestuurd ter commentaar. Alle opmerkingen worden besproken in de richtlijnwerkgroep. Het verslag wordt bij de richtlijn gepubliceerd.

Bijlage 5 Zoekverantwoording EAU Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines

EAU Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel scope search for their 2016 print.

Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <May 2015>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to May 2015>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Embase <1974 to 2015 July 01>

Search Strategy:

1 exp bladder tumor/ (113220)
2 exp Urinary Bladder Neoplasms/ (113220)
3 exp transitional cell carcinoma/ (35340)
4 (bladder adj3 (cancer* or carcin* or malig* or tumor* or tumour* or neoplas* or papilloma)).tw,kw. (96445)
5 or/1-4 (142653)
6 (muscle adj2 (invasive or invasion)).tw,kw. (10664)
7 ((T2* or T3* or T4* or N1 or N2 or N3 or M1) adj3 (cancer* or carcin* or malig* or tumor* or tumour* or neoplas* or papilloma)).tw,kw. (37032)
8 ((high or higher) adj grad* adj3 (cancer or carcin* or neoplas* or tumor* or tumour* or maglin* or papilloma)).tw,kw. (29316)
9 exp advanced cancer/ (55096)
10 exp metastasis/ or exp Neoplasm Metastasis/ (603268)
11 exp tumor invasion/ (16106)
12 (metastatic or metastasis or metastases).tw,kw. (810170)
13 ((advanced or inoperable or unopera* or unresectable or nonresect* or non resect*) adj5 (cancer* or carcin* or malig* or tumor* or tumour* or neoplas* or papilloma)).tw,kw. (256032)
14 or/6-13 (1242902)
15 5 and 14 (39888)
16 limit 15 to yr="2014 -Current" (5125)
17 limit 16 to english language [Limit not valid in CDSR; records were retained] (4926)
18 ((exp animals/ or exp nonhuman/ or exp animal experiment/) not humans/) or ((rats or mice or mouse or cats or dogs or in vitro or cell lines) not (human* or men or women)).ti. (10375235)
19 17 not 18 (4788)
20 (children/ not adult/) or ((children or pediatric* or paediatric*) not (aged or adult* or men or women)).ti. (2262575)
21 19 not 20 (4774)
22 case report/ or case reports/ or ((case report or case series) not (literature review or systematic review)).ti. (3834231)
23 21 not 22 (4445)
24 note/ or editorial/ or letter/ or Comment/ or news/ (3536601)
25 23 not 24 (4285)
26 (Systematic review or meta-analysis).tw,pt. (267382)
27 Meta analysis/ (152624)
28 (Medline or Embase or Cochrane).tw. (197558)
29 random:.mp. or randomized controlled trial.pt. (2669340)
30 clinical trial:.mp. or controlled clinical trial.pt. (2198749)
31 double-blind:.mp. or placebo:.tw. or blind:.tw. (1015338)
32 prospective*.tw. (1253710)
33 exp cohort analysis/ or exp Cohort Studies/ (1764847)
34 (cohort* adj3 (study or studies or analy*)).tw. (314467)
35 (followed or follow up).tw. or exp follow up/ or exp Follow-Up Studies/ (3771040)
36 exp longitudinal study/ or exp Longitudinal Studies/ (274006)
37 comparative study/ or controlled study/ or major clinical study/ (8289676)
38 longitudinal.tw. (361037)
39 ((evaluat* or multicenter) adj3 (studies or study)).tw. (840485)
40 ((population or hospital) adj based).tw. (234291)
41 (groups or trial* or controlled or compar*).tw. (12458143)
42 or/26-41 (20655273)
43 25 and 42 (3383)
44 conference abstract.pt. (1895912)

45 43 not 44 (2288)
46 remove duplicates from 45 (1571)
47 non muscle invasive bladder cancer.ti. (1479)
48 46 not 47 (1453)
49 limit 48 to ed=20140401-20150702 use prnz [Limit not valid in CCTR,CDSR,Embase; records were retained] (106)
50 limit 48 to em=201413-201527 [Limit not valid in CCTR,CDSR,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained] (1220)
51 limit 48 to dd=20140401-20150702 use oemz [Limit not valid in CCTR,CDSR,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained] (1029)
52 limit 48 to yr="2014 -Current" use cctr (23)
53 limit 48 to yr="2014 -Current" use coch (6)
54 or/49-53 (1316)

Bijlage 6 Zoekverantwoording EAU Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines

EAU Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel scope search for their 2016 print.
(Combined search with the Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract Guidelines)

Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <May 2015>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to May 2015>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Embase <1974 to 2015 July 01>

Search Strategy:

1 exp non muscle invasive bladder cancer/ (1198)
2 exp bladder tumor/ or exp Urinary Bladder Neoplasms/ (113220)
3 (bladder adj3 (cancer* or carcin* or malig* or tumor* or tumour* or neoplas* or papilloma)).tw,kw. (96445)
4 exp transitional cell carcinoma/ (35340)
5 or/2-4 (142653)
6 ((non-muscle or nonmuscle or non muscle) adj3 invasive).tw,kw. (4544)
7 exp carcinoma in situ/ (39766)
8 ((urothelial or urothelium) adj3 (cancer or carcin* or neoplas* or tumor* or tumour* or maglin* or papilloma)).tw,kw. (21205)
9 ((low risk or superficial or early) adj3 (cancer or carcin* or neoplas* or tumor* or tumour* or maglin* or papilloma)).tw,kw. (135620)
10 (NMIBC or (non adj2 invasive) or carcinoma in situ or CIS).ti,ab. (359754)
11 ((Ta or T1 or TIS or G1 or G2 or G3) adj3 (cancer or carcin* or neoplas* or tumor* or tumour* or maglin* or papilloma)).tw,kw. (20523)
12 ((low grade or lower grade) adj3 (cancer or carcin* or neoplas* or tumor* or tumour* or maglin* or papilloma)).tw,kw. (17455)
13 or/6-12 (559232)
14 5 and 13 (37503)
15 1 or 14 (37616)
16 limit 15 to yr="2014 -Current" (4723)
17 limit 16 to english language [Limit not valid in CDSR; records were retained] (4569)
18 ((exp animals/ or exp nonhuman/ or exp animal experiment/) not humans/) or ((rats or mice or mouse or cats or dogs or in vitro or cell lines) not (human* or men or women)).ti. (10375235)
19 17 not 18 (4452)
20 (children/ not adult/) or ((children or pediatric* or paediatric*) not (aged or adult* or men or women)).ti. (2262575)
21 19 not 20 (4427)
22 case report/ or case reports/ or ((case report or case series) not (literature review or systematic review)).ti. (3834231)
23 21 not 22 (4209)
24 note/ or editorial/ or letter/ or Comment/ or news/ (3536601)
25 23 not 24 (3999)
26 (Systematic review or meta-analysis).tw,pt. (267382)
27 Meta analysis/ (152624)
28 (Medline or Embase or Cochrane).tw. (197558)
29 random:.mp. or randomized controlled trial.pt. (2669340)
30 clinical trial:.mp. or controlled clinical trial.pt. (2198749)
31 double-blind:.mp. or placebo:.tw. or blind:.tw. (1015338)
32 prospective*.tw. (1253710)
33 exp cohort analysis/ or exp Cohort Studies/ (1764847)
34 (cohort* adj3 (study or studies or analy*)).tw. (314467)
35 (followed or follow up).tw. or exp follow up/ or exp Follow-Up Studies/ (3771040)
36 exp longitudinal study/ or exp Longitudinal Studies/ (274006)
37 comparative study/ or controlled study/ or major clinical study/ (8289676)
38 longitudinal.tw. (361037)
39 ((evaluat* or multicenter) adj3 (studies or study)).tw. (840485)
40 ((population or hospital) adj based).tw. (234291)
41 (groups or trial* or controlled or compar*).tw. (12458143)
42 or/26-41 (20655273)

43 25 and 42 (3220)
44 conference abstract.pt. (1895912)
45 43 not 44 (2167)
46 remove duplicates from 45 (1401)
47 limit 46 to ed=20140401-20150702 use prnz [Limit not valid in CCTR,CDSR,Embase; records were retained] (99)
48 limit 46 to em=201413-201527 use oomezd [Limit not valid in CCTR,CDSR,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained] (905)
49 limit 46 to dd=20140401-20150702 use oomezd [Limit not valid in CCTR,CDSR,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained] (986)
50 limit 46 to yr="2014 -Current" use cctr (16)
51 limit 46 to yr="2014 -Current" use coch (7)
52 or/47-51 (1122)

Bijlage 7 Bijlagen bij module brachytherapie

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Bos, 2014	Groepeert niet-vergelijkende studies over cystectomie en over brachytherapie (t1-t3) waarna de behandelingen worden vergeleken; geen juiste vergelijking voor de uitgangsvraag
Colvett, 1996	Review, geen systematic review
De Neve, 1992	Oude behandelmethode (caesium naalden) die niet meer wordt toegepast
Smith, 2013	Comprehensive review
Hulshof, 2013	Geen primair onderzoek of systematic review
Koning, 2012	Geen vergelijkend onderzoek
van der Veen, 2001	Narrative review
Pernot, 1996	Geen vergelijkend onderzoek
van der Werf-Messing, 1983	Geen vergelijkend onderzoek

5

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1980-aug. 2015 Engels, Nederlands	1 exp Urinary Bladder Neoplasms/ or exp transitional cell carcinoma/ (49952) 2 (bladder NEAR/3 (cancer* or carcin* or malig* or tumor* or tumour* or neoplas* or squamous)).ti,ab,kw. (41075) 3 1 or 2 (59549) 4 limit 3 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (41251) 9 Brachytherapy/ (16391) 10 (Brachytherap* or ICBT).ti,ab,kw. (13339) 11 9 or 10 (19985) 12 4 and 11 (204) 13 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (249387) 14 12 and 13 (5) 15 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*:.ab,ti or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1512514) 16 12 and 15 (30) 17 14 or 16 (32) – 31 uniek	403

	18 12 not 17 (172) 169 uniek
Embase (Elsevier)	'bladder tumor'/exp OR 'transitional cell carcinoma'/exp OR (bladder NEAR/3 (cancer* OR carcin* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR squamous)):ab,ti AND ('brachytherapy'/exp OR brachytherap*:ab,ti OR icbt:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [1980-2015]/py NOT 'conference abstract':it AND 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it) OR 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (66) – 42 uniek Overig (238) – 161uniek

Evidence tabel

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Nieuwenhuijzen, 2005	<p><u>Type of study:</u> retrospective study</p> <p><u>Setting:</u> Department of Urology/Radiology general hospital</p> <p><u>Country:</u> Netherlands</p> <p><u>Source of funding:</u> Not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> -Patients treated between 1988-2003 - patients with clinical stage T1G3 and T2 tumours with a diameter ≤5 cm - Up to 1997 stage T3a (tumour invades in deep muscle). From 1997 onwards, T3a became T2b.All stages were converted to the 2002 TNM-system of the International Union Against Cancer, so a T3a tumour before 1997 is included in the analysis as T2 tumour. -tumors with unknown</p>	Brachytherapy with ¹⁹² Iridium. The mean application time was 71 h ranging from 36 –102 h and the mean dose rate was 59 cGy/h ranging from 40–110 cGy/h.	Pelvic iliac lymphadenectomy with a radical cystectomy and urinary diversion. The neighbouring organs, (prostate and seminal vesicles in males, uterus and adnexa in females) were also removed in most cases.	<p><u>Length of follow-up:</u> Median (range) I: 54 months (1-178) C: 24 (1-174)</p> <p>For patients still alive the median follow-up was: I: 30 months C: 68 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 56 % up to 5 years</p>	<p><u>Survival:</u> The 5/10 year overall survival rates I: 62%/50% C: 67%/58% (p = 0.67).</p> <p>The 5/10 year disease specific survival rates I: 73%/67% C: 72%/72% (p = 0.28).</p> <p>The adjusted 5/10 year overall survival rates I: 65%/53% C: 62%/51% Hazard ratio for treatment type (cystectomy vs. brachytherapy, overall survival): (95%CI) 1.6 (0.7 – 3.6)</p> <p>Adjusted 5/10 year disease specific survival rates</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> This study does not provide evidence regarding survival against the use of bladder preservation with brachytherapy for patients with solitary, T1–T2 invasive bladder cancer of <_5 cm diameter, seeking bladder-sparing alternatives to radical</p>

		<p>diameter were included in the cystectomy group if applicable</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> For cystectomy: Patients who had previous irradiation for bladder cancer or neoadjuvant chemotherapy were excluded from analysis</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 108 C: 77</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age: median (range) I: 63 (31-88) C: 63 (36-84) P=0.79</p> <p>Gender (%male) I: 82% C: 81% P=0.78</p> <p>T-stage: T1: I: 16% C: 84% T2: I: 36% C: 64% P=0.002</p>			<p>83% up to 10 years Reasons: not reported (probably because people died)</p> <p>Control: Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>I: 75%/70% C: 66%/66% Hazard ratio for treatment type (cystectomy vs. brachytherapy, disease specific survival): (95%CI) 2.0 (0.8 – 5.1)</p> <p><u>Recurrence within 20 months (mean):</u> I: 23/108: 7 superficial (Ta/Tis/T1), 16 muscle invasive</p>	<p>cystectomy</p> <p><u>Comments:</u> Patient selection: In total 77 cystectomy patients were selected. They were no candidates for brachytherapy for the following reasons; multiple bladder tumours (60), previous irradiation (3), patients' choice (2), tumour location not suitable (3), inadequate bladder capacity (2), unknown (7)</p> <p>Brachytherapy included only those patients with solitary tumours, whereas the majority of the cystectomy patients had multi-focal tumours.</p>
--	--	--	--	--	---	--	--

		<p>Tumor diameter < 3cm: I: 72% C: 23%</p> <p>3-5cm: I: 23% C: 14%</p> <p>Unkown: I: 5% C: 70% P=0.000</p> <p>Number of tumours: Solitary: I: 100% C: 22%</p> <p>Multiple: I: 0% C: 78% P<0.001</p> <p>N-stage and Grade were not different between groups.</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Significant differences were observed in tumour stage distribution (T1 vs. T2), tumour multiplicity (solitary vs. multiple) and tumour diameter.</p>					<p>Furthermore, the brachytherapy group included only tumours smaller than 5 cm. Because tumour diameter is not a diagnostic criterion in the work-up for cystectomy, for the majority of the cystectomy group the tumour diameter was unknown.</p> <p>Furthermore, little information was given about censored data, therefore, interpretation of the survival rates is difficult.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

<p>Van der Steen-Banasik, 2009</p>	<p><u>Type of study:</u> Case-control study</p> <p><u>Setting:</u> Registration files from 2 general hospitals and 1 university hospital</p> <p><u>Country:</u> Netherlands</p> <p><u>Source of funding:</u> Not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Brachytherapy: solitary T1, Grade 3 or T2 tumours < 5 cm in patients fit for surgery and with sufficient bladder function, matched with controls from the same geographical area</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Cystectomy: patients who received either pre-cystectomy radiotherapy or neoadjuvant chemotherapy</p> <p><u>N total at baseline:</u> I: 76 C: 65</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age at start treatment: mean (SD) I: 68.3 (8.9) C: 63.3 (10) P=0.002</p> <p>% Male: I: 88% C: 80% (not sign.)</p> <p>%cT2 tumors: I: 80% (20% T1 grade 3</p>	<p>Brachytherapy with ¹⁹²Iridium (prospective selection of cases 1983-2002).</p>	<p>Radical cystectomy (retrospective file study for controls from the period 1991-2001 elective for brachytherapy)</p>	<p><u>Length of follow-up in years</u> Median (range) I: 5.7 (0.2-21.4) C: 5.1 (0.04-16.8)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) 1 (1%) Reasons not reported</p> <p>Control: N (%) 0 (0%)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> See lott-to-follow-up</p>	<p><u>Survival</u> 5-/10-year overall survival (OS): I: 57%/33% C: 52%/42%. p=0.7</p> <p>Hazard ratio for treatment type (overall survival): (95%CI) 1.18 (0.72 – 1.91)</p> <p>Hazard ratio for age at start treatment(overall survival): (95%CI) 1.06 (1.03-1.08)</p> <p>5-/10-year disease specific survival (DSS) I: 71% /66% C: 60%/57% p = 0.12</p> <p>Hazard ratio for treatment type (disease specific survival): (95%CI) 1.86 (0.94 – 3.65)</p> <p>OS scaled at age 66 at start treatment adjusted for age: no significant difference between the two groups.</p> <p><u>Recurrences</u> I: 46% (n=35) within 30 months after treatment. Subgroups (number of patients) Local bladder recurrence: 25 True-in implant recurrence: 9 Second bladder locations: 14 Isolated urethral recurrences: 2</p> <p>C: 34% (n=22). Time to development of recurrences ranged between 1 and 51</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> A selected group of patients can benefit from an organ sparing procedure by means of a brachytherapy-based combined treatment. The results of our retrospective study suggest that brachytherapy is effective and safe in this selected patient population.</p> <p><u>Comments:</u> Although all patients had tumours smaller than 5 cm, the patient groups were not comparable at baseline. Furthermore, little information was given about censored data, therefore, interpretation of</p>
------------------------------------	---	--	---	--	---	--	---

		<p>tumor) C: 100% P=0.00</p> <p>Multiplicity: I: 12% C: 0% P=0.004</p> <p>Grade 2/3 I: 25% C: 0% (not sign.)</p> <p><u>Comparable</u> at <u>baseline?</u> Significant differences were observed in age, cT2 tumours and multiplicity.</p>			<p>months with a majority of recurrences within 2 years after cystectomy. Subgroups (number of patients): Local recurrence: 7 Distant metastases only: 9 Local recurrence combined with distant metastases: 6</p> <p><u>Adverse events</u> Intervention: Acute toxicity was observed in 13 patients (17%). Eight cases of symptomatic late toxicity were observed.</p> <p>Table 4 Adverse events (acute and late) after brachytherapy, graded using the Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of adverse event</th> <th>Number of events observed <3 months + grade</th> <th>Number of events observed >3 months + grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bleeding</td> <td>1**</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ileus</td> <td>1*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wound problems: infection</td> <td>5*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wound problems: urine leakage due to catheter obstruction</td> <td>2*</td> <td>1**</td> </tr> <tr> <td>Cardiac failure</td> <td>1***</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pneumonia</td> <td>1*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Urethra stricture requiring surgery</td> <td></td> <td>1**</td> </tr> <tr> <td>Painful urethra requiring 5-month catheter</td> <td></td> <td>1*</td> </tr> <tr> <td>Fistula</td> <td></td> <td>5*</td> </tr> <tr> <td>Temporary psychotic</td> <td>2*</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* Grade 1-2. ** Grade 3. *** Grade 4.</p> <p>Control: Cystectomy-related adverse events were seen in a total of 47 patients (72%). Acute toxicity (<3 months after cystectomy) was observed in 34 patients (52%) and late toxicity (>3 months after cystectomy) was seen in 30 patients (46%).</p> <p><u>Bladder sparing</u> I: 51/76 (67%) preserved their bladder</p>	Type of adverse event	Number of events observed <3 months + grade	Number of events observed >3 months + grade	Bleeding	1**		Ileus	1*		Wound problems: infection	5*		Wound problems: urine leakage due to catheter obstruction	2*	1**	Cardiac failure	1***		Pneumonia	1*		Urethra stricture requiring surgery		1**	Painful urethra requiring 5-month catheter		1*	Fistula		5*	Temporary psychotic	2*		<p>the survival rates is difficult.</p>
Type of adverse event	Number of events observed <3 months + grade	Number of events observed >3 months + grade																																					
Bleeding	1**																																						
Ileus	1*																																						
Wound problems: infection	5*																																						
Wound problems: urine leakage due to catheter obstruction	2*	1**																																					
Cardiac failure	1***																																						
Pneumonia	1*																																						
Urethra stricture requiring surgery		1**																																					
Painful urethra requiring 5-month catheter		1*																																					
Fistula		5*																																					
Temporary psychotic	2*																																						

						<p>Table 3 Adverse events (acute and late) after cystectomy, graded using the Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of adverse event</th> <th>Number of events observed <3 months</th> <th>Number of events observed >3 months + grade (CTC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bleeding</td> <td>3[*]</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Ileus</td> <td>4, 2×[*] and 2×^{**}</td> <td>2^{**}</td> </tr> <tr> <td>Urinary tract infection</td> <td>7[*]</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Leakage anastomosis intestine</td> <td>4, 1×[*], 3×^{**}</td> <td>1^{**}</td> </tr> <tr> <td>Wound problems</td> <td>5, 1×[*], 4×^{**}</td> <td>1^{**}</td> </tr> <tr> <td>Sepsis</td> <td>7, 6×[*] and 1×^{***}</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Perforation of intestine requiring surgery</td> <td>3^{**}</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Stoma problems</td> <td>2, 1×[*] and 1×^{**}</td> <td>4^{**}</td> </tr> <tr> <td>Ureter/ureter anastomosis problems</td> <td>2^{**}</td> <td>6, 4×[*] and 2×^{**}</td> </tr> <tr> <td>Urethra anastomosis problems requiring catheter</td> <td>2^{**}</td> <td>2^{**}</td> </tr> <tr> <td>Leakage pouch</td> <td>–</td> <td>1^{**}</td> </tr> <tr> <td>Abscess pelvis requiring drainage</td> <td>1^{**}</td> <td>1^{**}</td> </tr> </tbody> </table> <p>[*] Grade 1–2. ^{**} Grade 3. ^{***} Grade 4.</p>	Type of adverse event	Number of events observed <3 months	Number of events observed >3 months + grade (CTC)	Bleeding	3 [*]	–	Ileus	4, 2× [*] and 2× ^{**}	2 ^{**}	Urinary tract infection	7 [*]	–	Leakage anastomosis intestine	4, 1× [*] , 3× ^{**}	1 ^{**}	Wound problems	5, 1× [*] , 4× ^{**}	1 ^{**}	Sepsis	7, 6× [*] and 1× ^{***}	–	Perforation of intestine requiring surgery	3 ^{**}	–	Stoma problems	2, 1× [*] and 1× ^{**}	4 ^{**}	Ureter/ureter anastomosis problems	2 ^{**}	6, 4× [*] and 2× ^{**}	Urethra anastomosis problems requiring catheter	2 ^{**}	2 ^{**}	Leakage pouch	–	1 ^{**}	Abscess pelvis requiring drainage	1 ^{**}	1 ^{**}	
Type of adverse event	Number of events observed <3 months	Number of events observed >3 months + grade (CTC)																																												
Bleeding	3 [*]	–																																												
Ileus	4, 2× [*] and 2× ^{**}	2 ^{**}																																												
Urinary tract infection	7 [*]	–																																												
Leakage anastomosis intestine	4, 1× [*] , 3× ^{**}	1 ^{**}																																												
Wound problems	5, 1× [*] , 4× ^{**}	1 ^{**}																																												
Sepsis	7, 6× [*] and 1× ^{***}	–																																												
Perforation of intestine requiring surgery	3 ^{**}	–																																												
Stoma problems	2, 1× [*] and 1× ^{**}	4 ^{**}																																												
Ureter/ureter anastomosis problems	2 ^{**}	6, 4× [*] and 2× ^{**}																																												
Urethra anastomosis problems requiring catheter	2 ^{**}	2 ^{**}																																												
Leakage pouch	–	1 ^{**}																																												
Abscess pelvis requiring drainage	1 ^{**}	1 ^{**}																																												

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

5

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Nieuwenhuijzen, 2005	Likely, brachytherapy included only those patients with solitary tumours, whereas the majority of the cystectomy patients had multi-focal tumours. Furthermore, the brachytherapy group included only tumours smaller than 5 cm; for the majority of the cystectomy group the tumour diameter was unknown.	Unclear, data about follow-up in the control group were not reported and no explanation was given about censored data in the intervals of the survival analysis.	Unlikely, clear outcome measures were reported (survival, recurrence)	Unlikely, multiple proportional hazard analysis has been applied.
Van der Steen-Banasik, 2009	Likely, although all patients had tumours smaller than 5 cm, there were still differences between groups due to tumour staging, multiplicity and age. To make a valid	Unclear, no explanation was given about censored data in the intervals of the survival analysis.	Unlikely, clear defined outcome measures (survival, recurrence, adverse events)	Unlikely, multiple proportional hazard analysis has been applied.

	comparison, preoperative clinical staging and not the pathologic stage available after cystectomy was used to compare the two treatment groups.			
--	---	--	--	--

- 5
1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
 2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
 3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
 4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.