

Bilag til Kræftplan II

Bilag 9.1 F Urinvejskræft

Overlæge Peter Iversen, Rigshospitalet (prostatakræft)
Overlæge Peter Thind, Rigshospitalet (blæretumorer)
Ledende overlæge Erik Højkjær Larsen, Aalborg Sygehus (nyrekræft)

Blæretumorer

Introduktion

Der påvises omkring 1600 nye tilfælde af blære tumorer pr år i Danmark. Antallet af blære tumorer ser ud til at være stabilt over de seneste år. I en nyere opgørelse fra Kræftens Bekæmpelse synes antallet af maligne blære tumorer at være svagt stigende gennem perioden fra 1981 til 1997. Da det totale antal blære tumorer har ligget stabilt omkring 1600 – 1700 pr år, må det antages at den påviste stigning skyldes forskelle i registrering af blære cancer gennem perioden. Dette understøttes af den forbedrede overlevelse gennem samme periode.

Halvdelen af alle blære tumorer vil være maligne på diagnose tidspunktet, og omkring halvdelen af de på diagnose tidspunktet benigne tumorer vil senere udvikle sig i malign retning. Internationalt betragtes alle blære tumorer som maligne og beskrives oftest som "superficial bladder cancer".

Overlevelsen påvirkes kun beskedent af benigne tumorer så længe de ikke progredierer, hvorimod maligne blære tumorer er særdeles aggressive med kraftig påvirkning af overlevelsen. Overlevelsen er naturligt stærkt korreleret til tumor stadie. Der er en stigende incidens med stigende alder.

Der synes at være en stærk korrelation mellem forekomst af blære cancer og tobaksrygning, således at rygning anses for ætiologisk faktor hos halvdelen af patienterne. Der synes ikke at være arvelige aspekter.

Behandlingen af blære cancer er primært en kirurgisk opgave. Patienter, der ikke herved opnår helbredelse, eller patienter der ikke kan opereres, tilbydes desuden onkologisk behandling i form af strålebehandling og/eller kemoterapi.

Prognosen er gradvist forbedret de seneste 20 år i takt med at sygdommen behandles mere kirurgisk aggressivt. Desuden er den kirurgiske behandling i tiltagende grad blevet kombineret med kemoterapi.

Organisation

Forebyggelse

Der foreligger ikke noget screeningsprogram for blære tumorer.

Udredning

Det hyppigste symptom ved blære tumor er hæmaturi, der optræder hos 80 – 90 % af patienterne. Omvendt findes blære tumorer hos 10 – 30 % af patienter med makroskopisk hæmaturi og omkring 5 -10 % af patienter med mikroskopisk hæmaturi og symptomer fra urinvejene.

Udredning består i røntgen undersøgelse af øvre urinveje samt cystoskopi. Påvisning af blære tumor fører til endoskopisk resektion af tumor. Herved fastlægges den histologiske klassifikation på det foreliggende grundlag, og desuden opnås definitiv behandling af de benigne tumorer samt omkring 25 % af de maligne tumorer (lav-risiko T1 tumorer).

Alle patienter med invasive tumorer, det vil sige alle maligne tumorer, tilrådes henvist til uro-onkologisk center med henblik på evaluering af indikationen for radikal kirurgisk behandling (cystectomi).

Udredningsprogrammet kan ofte vare flere måneder, på grund af delay mellem praktiserende læge, lokal urologisk afdeling og uro-onkologisk center.

Det må tilrådes at patienter mistænkt for blære tumor (alle patienter med hæmaturi jævnfør ovenstående) umiddelbart henvises til lokal urologisk afdeling, således at udredning og den primære behandling (TUR-B) kan være afsluttet indenfor få uger. Udredning med røntgen undersøgelse af øvre urinveje og primære endoskopi bør forløbe parallelt for at reducere tidsforbruget under udredning.

Lokal urologisk afdeling tilrådes at henvise til uro-onkologisk center umiddelbart når der påvises invasiv vækst. Eventuelle re-resektioner og røntgen diagnostisk udredning bør ligeledes forløbe parallelt med videre henvisning for at reducere tidsforbruget.

Afdelinger involveret i hæmaturi udredning bør reservere tider til disse patienter, både hvad angår billeddiagnostik og endoskopi.

Behandling

Den kurative behandling er helt overvejende kirurgisk. Benigne tumorer kan oftest behandles kurativt med endoskopisk kirurgi, eventuelt kombineret med intravesikal skyllebehandling (BCG vaccine eller kemoterapeutikum). De fleste maligne tumorer kræver radikal kirurgisk behandling i form af cystectomi og urinafledning.

Den endoskopiske behandling foregår på alle landets urologiske afdelinger. Den radikale kirurgiske behandling med cystectomi foregår på de 5 uro-onkologiske centre.

Det må anbefales, at der kun foretages cystectomi på de 5 uro-onkologiske centre, idet der kræves et relativt stort patientgrundlag for at opnå og vedligeholde den omfattende ekspertise og erfaring, som indgrebet nødvendiggør.

Patienter med lokal avanceret og metastatisk sygdom behandles i samarbejde med onkologisk ekspertise.

Opfølgning

Patienter med benigne blære tumorer følges i minimum 5 år.

Patienter med maligne blære tumorer følges livslangt.

Efter cystectomi følges patienter med T1 og T2 tumorer med hensyn til operations sequelae. Patienter med T3 og T4a tumorer og patienter med N+ sygdom følges desuden med regelmæssige CT-scanninger med henblik på at påvise recidiv.

Opfølgningen foregår primært på de uro-onkologiske centre samt efter aftale med de lokale urologiske afdelinger.

Multidisciplinære teams

Der foregår et nært samarbejde med patologer omkring vurdering af vævs præparaterne både efter endoskopisk resektion og efter cystectomi.

Endvidere findes et nært samarbejde med onkologer omkring patienter med lokal avanceret tumor og patienter med metastatisk sygdom.

Kliniske retningslinier

Der findes nationale guidelines for udredning og behandling af blære tumorer, og seneste revision heraf publiceres forventeligt april 2005.

Sygdomsudredning og stadieinddeling

De fleste patienter med makroskopisk hæmaturi henvender sig umiddelbart til praktiserende læge. Disse patienter bør uden forsinkelse henvises til urologisk afdeling og eventuelt tillige til røntgenudredning af øvre urinveje afhængig af lokale aftaler.

Lokale urologiske afdelinger bør uden særlig ventetid foretage cystoskopi af disse patienter. Påviste blære tumorer burde således kunne fjernes endoskopisk inden for få uger efter symptomdebut.

Påvises invasiv vækst bør patienterne henvises til uro-onkologisk center umiddelbart og uden afventning på videre diagnostisk udredning.

Kirurgisk behandling

Omkring halvdelen af patienterne kan radikal behandles endoskopisk. Dette foregår på lokal urologisk afdeling.

Den anden halvdel kræver vurdering på uro-onkologisk center med henblik på cystectomi.

Kirurgisk behandling i form af cystectomi tilbydes omkring 200-250 patienter årligt. Indgrebet er særdeles omfattende med stor risiko for komplikationer. Det er dokumenteret i flere amerikanske og engelske studier, at antallet af operationer både til den enkelte urolog og totalt i afdelingen er afgørende for at reducere såvel morbiditet som mortalitet. Indgrebet bør således kun foretages på de urologiske afdelinger tilknyttet uro-onkologiske centre således at antallet af indgreb på de enkelte afdelinger er tilstrækkeligt stort, både med hensyn til at opretholde den kirurgiske ekspertise og til at uddanne nye urologer indenfor dette felt.

Onkologisk behandling i relation til operation

De patienter der på grund af co-morbiditet ikke kan tilbydes cystectomi vurderes med henblik på strålebehandling.

Patienter med avanceret sygdom kan hverken tilbydes kirurgisk eller strålebehandling. Disse patienter vurderes med henblik på kemoterapi.

Behandling i postoperative fase

Endoskopisk resektion af en blære tumor kræver kun få dages indlæggelse og omkring en uges restitution. Cystectomi kræver derimod omkring 2 ugers indlæggelse og op til 3 måneders restitution. En del patienter kommer på af co-morbiditet og alder aldrig helt over indgrebet. Cystectomi er derfor et yderst resursekrævende indgreb, der i høj grad belaster de urologiske afdelinger, som foretager indgrebet.

Efterkontrol

Patienter med benigne blære tumorer kontrolleres initialt endoskopisk med ca. 4 måneders interval, senere kan intervallerne øges under forudsætning af recidivfrihed.

Patienter der har fået foretaget cystectomi kontrolleres 2 – 4 gange årligt de første år, derefter foretages årlige kontroller afhængig af sygdoms stadie og forløb.

Efteruddannelse

Beskrivelse af kompetencekrav for speciallæger med behandlingsansvar

Der er i dag ingen formelle krav til urologiske speciallæger der udfører cystectomi, men jævnfør ovenstående bør indgrebet udelukkende foretages på højt specialiserede urologiske afdelinger.

Uddannelsen af speciallæger med behandlingsansvar for blære cancer bør udelukkende foregå på uro-onkologiske centre. Grundet den aktuelle overenskomst for læger under uddannelse, ville det være ønskeligt hvis tilstedeværelsen i dag tiden kunne øges. Dette vil i så fald kræve ekstra resurser til udbetaling af overarbejde.

Monitorering

Organisatorisk

Dansk BlæreCancer Register (DBCR) har siden år 2000 løbende registreret alle patienter med påvist blære tumor. Der foreligger årlig rapport vedrørende overlevelse, overordnet såvel som vedrørende stadie og behandlingssted.

Monitorering vedrørende morbiditet og mortalitet i forbindelse med cystectomi er under udarbejdelse.

Datakilder

Indikatorer

Med henblik på at overvåge kvaliteten af diagnostik og behandling foreslås følgende indikatorer:

1. Tid fra første henvendelse til praktiserende læge til henvisning til udredning.
Standard: 1 dag.
2. Tid fra henvisning fra praktiserende læge til færdigt udredningsprogram
Standard: 3 uger
3. Tid fra henvisning fra praktiserende læge til primær behandling (TUR-B)
Standard: 6 uger
4. Tid fra primær behandling til henvisning til uro-onkologisk center
Standard: 2 uger
5. Tid fra henvisning til uro-onkologisk center til radikal behandling
Standard 4 uger
6. Efter radikal behandling: Overlevelse total og cancer specifik
7. Efter radikal behandling: Morbiditet og mortalitet

Forskning

Der pågår en række kliniske forskningsprojekter, både nationalt og internationalt. Desuden pågår enkelte internationale tværfaglige studier.

Perspektivering og anbefalinger til Kræftplan II

Prognosen for patienter med blære tumorer er forbedret beskedent de sidste 20 år, overvejende på grund af en betydelig mere aggressiv kirurgisk indsats.

Der forekommer fortsat et stort tidsmæssigt delay, især vedrørende henvisningsprocedurer. Det foreslås at henvisningsprocedurer gennemgås, således at patienterne ikke venter på undersøgelsesresultater inden henvisningen effektueres. Det anbefales at der reserveres tider på såvel urologiske som røntgendiagnostiske afdelinger til udredning af patienter med hæmaturi, samt at der sikres resurser på de uro-onkologiske afdelinger således at ventetiden på radikal kirurgisk behandling reduceres.

Den radikale kirurgiske behandling af blære tumorer (cystectomi) foreslås forbeholdt afdelinger, hvor antallet af opererede patienter som minimum udgør 11 pr. opererende kirurg, jævnfør amerikanske studier. Det må ligeledes være en betingelse af afdelingen er part i et uro-onkologisk center.

Nyrecancer

Introduktion:

I næsten alle opgørelser sker en sammenblanding af renalcellecarcinom og urotelderiveret cancer. Der er tale om to cancerformer med vidt forskellig tumorbiologi og behandlingsregime. Nedenstående omhandler således primært renallcellecarcinomet medens urotelderiveret sygdom behandles efter samme retningslinier som blærecancer.

Sygdomsforekomst:

Nyretumorer udgør ca. 3 % af cancere hos voksne. I 1997 diagnosticeres i Danmark 609 nye tilfælde af nyrecancer (renalcellecarcinom + urotelcancer) svarende til en aldersstandardiseret incidens på 10/100.000 for mænd og 5/100.000 for kvinder. I tiåret 1988 til 1997 diagnosticeredes gennemsnitsligt 478 renalcellecarcinomer om året svarende til en aldersstandardiseret incidens på 7/100.000 for mænd og 4/100.000 for kvinder. Hos 2 % af patienterne findes bilaterale tumorer. Incidensen stiger med alderen og 65 % af patienterne er over 50 år på diagnosetidspunktet. Ca. 20 % af patienterne har metastaser på diagnosetidspunktet. Epidemiologiske studier har vist, at nyrecancer er associeret med tobaksrygning og overvægt hos kvinder. Ca. 15 % af patienter i dialyse p.g.a. polycystisk nyresygdom udvikler papillært nyrecarcinom.

Mindre end 1 % af nyrecancere er arvelige. Ved den sjældne von Hippel-Lindau sygdom udvikler 20 – 40 % nyrecancer af clearcelletype. Skaden består i deletion eller translokation på den korte arm af kromosom nr. 3.

Prognosen er ikke forbedret indenfor de sidste 20 år. Andelen af incidentelt påviste nyrecancertilfælde er stigende i takt med den øgede anvendelse af nye billeddiagnostiske metoder. Dette kan muligvis på sigt forbedre prognosen

Organisation.

Patientforløb.

Forebyggelse:

Der foreligger ikke noget screeningsprogram for nyrecancer.

Udredning

Typisk har patienterne gået hjemme med symptomer gennem 3-6 måneder uden at søge læge. Ved ukarakteristiske symptomer hengår ofte yderligere 2-3 måneder hos egen læge inden henvisning til yderligere udredning.

Patienterne henvises fra primærsektoren til nærmere udredning af hæmaturi, smerter og/eller udfyldning i nyreregionen eller til udredning af mere uspecifikke symptomer som træthed, væggtab, påvirket almentilstand, anæmi, CRP forhøjelse. Ved hæmaturiudredning henvises til urologiske/kirurgiske afdelinger. Nogle steder foreligger billeddiagnostiske undersøgelser af øvre urinveje (urografi eller CT-urografi) på henvisningstidspunktet på baggrund af henvisning fra egen læge eller anden hospitalsafdeling. Andre steder er der tradition for at overlade denne udredning til den urologiske eller kirurgiske afdeling. Endelig kommer en del patienter ind via medicinske afdelinger til udredning af ukarakteristiske almensymptomer.

Makroskopisk hæmaturi bør altid betragtes som et så alvorligt symptom, at patienten indkaldes til billeddiagnostisk udredning indenfor 2 uger efter henvisning. Giver denne undersøgelse mistanke om nyretumor skal der indenfor yderligere 2 uger foretages supplerende diagnostik med enten CT eller MR-scanning af abdomen og thorax. Denne undersøgelse vil oftest være foranlediget af en klinisk afdeling, som enten direkte kan tage konsekvens af et positivt fund (urologiske og kirurgiske afdelinger) eller kan henvise patienten til relevant urologisk eller kirurgisk afdeling. Disse afdelinger vil typisk have 2-4 uger til at indkalde patienten til forundersøgelse og behandling – oftest kirurgi.

Behandling.

Den kurative behandling er helt overvejende kirurgisk. I enkelte tilfælde kan neoadjuvant immunoterapi være kurativ evt. suppleret med kirurgi. Resektion af solitære metastaser i kombination med nefrektomi kan være kurativ. Ellers er den onkologiske indsats overvejende palliativ og kan bestå i livsforlængende immunoterapi eller strålebehandling.

Den kirurgiske behandling foretages i dag på de 5 uro-onkologiske centre samt ca. 15 kirurgiske afdelinger med urologiske sektioner eller urologisk ekspertise. Behandlingen foregår i varierende tværfaglige teams bestående af urologer og anæstesiologer med tilhørende plejepersonale, radiologer, patologer og onkologer. Syv afdelinger kan i dag tilbyde laparoskopisk radikal nefrektomi som standardbehandling til egnede patienter. Resterende afdelinger foretager åben radikal nefrektomi. Nyrebevarende kirurgi på tumorer op til 4 cm synes at give resultater sammenlignelige med radikal nefrektomi.

Operable patienter med tumorer med ekstension til v. cava eller hjerte opereres i samarbejde med thoraxkarkirurger.

Nyere behandlingstiltag så som radiobølgeablation eller fokuseret ultralyd til behandling af små tumorer er endnu på eksperimentalstadiet.

Prognosen er afhængig af TNM-klassifikation, dysplasi-grad, histologisk type og patientens performancestatus.

Opfølgning / Efterkontrol.

Det er en forudsætning for kontrol, at der kan drages en behandlingsmæssig konsekvens. For T1 og visse T2 tumorer uden metastaser kan kontrol undlades. Resten kontrolleres halvårligt med klinisk undersøgelse, blodprøver, rtg thorax og ultralyd af abdomen alternativt CT-scanning til 2 års recidivfrihed og derefter årligt til 5 års recidivfrihed.

Cancerspecifik overlevelse efter nefrektomi for renalcelle karcinom relateret til TNM-klassifikationen.

Kilde: Kirurgisk Kompendium, bind 2, 3. udgave 2003, p 1255 - Gregers G. Hermann

Multidisciplinære teams:

Behandlingen bør varetages multidisciplinært med ugentlige konferencer med deltagelse af urologer, radiologer, patologer og onkologer, hvor behandlingsplan og kontrolregime fastlægges.

Indgreb som kræver ekstrakorporal cirkulation eller karkirurgisk ekspertise foretages i samarbejde med de thoraxkarkirurgiske afdelinger.

Rehabilitering foregår i samarbejde med Kræftens Bekæmpelse.

Palliativ indsats planlægges i samarbejde med Palliativ Team.

Kliniske retningslinier.

Sygdomsudredning og stadietinddeling

Den mest forsinkende faktor i forhold til tidligere diagnosticering ligger i dag hos patienten selv, som ikke reagerer på symptomer med henvendelse til praktiserende læge. Da symptomerne ofte er ukarakteristiske sker der også ofte en vis forsinkelse hos praktiserende læge inden patienten henvises til relevant undersøgelse. Hospitalsafdelingerne er i dag forpligtet af Indenrigsmisteriets behandlingsgarantier for cancerbehandling, men der er stadig problemer med at leve op til disse.

Udredningsprogrammet bør i dag omfatte urografi kombineret med ultralydsscanning af nyrer eller CT-urografi indenfor 14 dage. Der foreligger nu dokumentation for, at CT-urografi bør være førstevalg. Ved positivt fund foretages indenfor yderligere 14 dage supplerende 3-fase CT-scanning af abdomen m.h.p. metastasescreening, fastlæggelse af nyrefunktion og evt. tumorthromber. Endvidere rtg. eller CT af thorax. Histologisk biopsi fra tumor er kun indiceret, hvis de radiologiske fund ikke er entydige, hvis der overvejes nyrebbevarende behandling eller hvis patienten har metastaserende sygdom, hvor iværksættelse af immunoterapi kan blive aktuel. I disse tilfælde skal der også foreligge CT-scanning af cerebrum.

Klinisk TNM-klassifikation følger UICC's retningslinier fra 1997 og foretages på baggrund af kendskab til tumors størrelse, forekomst af lymfeknudemetastaser og fjermetastaser.

Histologisk klassifikation følger WHO's klassifikation og foreligger ofte først, når man har de nødvendige oplysninger fra nefrektomiopræparatet.

Gradering hviler på WHO's system fra grad I til III. Grad I er tumorer, der har den mindste grad af cellulær anaplasi, grad III den sværeste anaplasi og grad II midt mellem I og III.

Kirurgisk behandling.

Behandlingen af patienter med tumorer mellem 4 og 10-12 cm og uden metastaser er i dag enten laparoskopisk eller åben radikal nefrektomi med eller uden fjernelse af samsidige binyre. Ved bilaterale tumorer og unilaterale tumorer under 4 cm bør nyrebbevarende kirurgi enten laparoskopisk eller åbent overvejes. Resterende operable patienter tilbydes åben radikal nefrektomi. Syv afdelinger kan i dag rutinemæssigt tilbyde

laparoscopisk nefrektomi. Behandlingen af en-nyrede patienter, bilaterale tumorer og tumorer med tumorthrombeekstension til v. cava eller hjertet foregår på lands-landsdelsafdelingerne. Der foreligger ikke veldefinerede kvalitetskrav til kirurgien. Der foreligger heller ikke evidensbaserede tal for hvor mange operationer en afdeling eller kirurg skal have for at opfylde nærmere definerede kvalitetskrav. Der er dog efterhånden konsensus om, at en laparoscopisk urolog skal have mindst ét større laparoscopisk indgreb ugentligt, og at en cancerkirurg skal udføre mindst 20 nefrektomier (laparoscopisk eller åben) årligt.

Mulige Indikatorer

Onkologisk behandling i relation til operation:

Ved metastaserende sygdom er der i dag 2 behandlingsregimer:

1. Immunoterapi før evt. sekundær nefrektomi med den begrundelse at ca. 30 % af de patienter, der opereres før immunoterapi aldrig når frem til denne behandling p.g.a. komplikationer til operationen eller forværring af almentilstanden som følge af sygdomsprogression under det perioperative forløb.
2. Nefrektomi før immunoterapi med den begrundelse, at den cytoreduktive effekt af kirurgien fremmer virkningen af den immunmodulerende behandling.

Behandlingen foregår på såvel urologiske som onkologiske afdelinger.

Der er endnu intet svar på, hvilket regime der er bedst, men pågående internationale undersøgelser i EORTC regi forsøger at belyse dette. Behandlingen bør kun foregå i protokolleret regi. Den nye mere atraumatiske laparoskopiske teknik med deraf følgende reducerede perioperative morbiditet og rekonvalescens-tid bør have in mente i denne sammenhæng.

Immunoterapien giver komplette responsrater på ca. 5 % og partielle responsrater på 15-20 %.

Eksperimentel vaccinationsbehandling baseret på autologe tumorceller og allogene dendritiske celler pågår i kliniske forsøg.

Behandling i postoperativ fase:

Åben radikal nefrektomi kræver i reglen 1-2 ugers indlæggelse og en rekonvalescens-tid på ca. 8 uger. Laparoscopisk radikal nefrektomi halvrerer formentlig disse tider, men det er endnu ikke sikkert dokumenteret. Accellererede patientforløb ser også ud til at kunne nedbringe indlæggelsestiden væsentligt. Ekspertise i perioperativ smertebehandling har afgørende betydning i begge forløb.

Behandling under opfølgning / efterkontrol.

T1 sygdom udvikler metastaser hos 2-7 % af patienterne, T2 hos 14-23 %, T3 hos 35-55 %. Ved T3N1 sygdom udvikles yderligere metastaser hos 70-80 %. Metastaserne diagnosticeres hos 80-85 % indenfor 3 år efter nefrektomi og 90-95 % indenfor 5 år.

Den postoperative kontrol sigter til at opdage evt. recidiv eller metastasering så tidligt som muligt m.h.p. at iværksætte immunmodulerende behandling, kirurgisk resektion eller strålebehandling af lokalrecidiv eller resektion af solitære metastaser.

Efteruddannelse:

Kompetencekrav og efteruddannelseskrav til speciallæger med behandlingsansvar:

Den kirurgiske behandling varetages i dag af urologiske speciallæger. Der er ingen formelle volumen, kompetence eller efteruddannelseskrav til speciallæger, der udfører åbne radikale nefrektomier.

Derimod er der via arbejdsgruppe i DUS ved at blive opstillet krav til uddannelse og operationsvolumen for laparoskopiske urologer. Der er også opstillet et uddannelsesprogram med afsluttende certificering og krav til vedligeholdelse og efteruddannelse.

Centre, som fremover skal beskæftige sig med nefrektomi, skal mestre såvel den laparoskopiske som den åbne teknik. En vis centralisering er uundgåelig for at sikre de pågældende afdelinger det fornødne volumen. For at sikre kvalitet, kontinuitet og generationsskifte bør alle operationer udføres med deltagelse af læge under speciallægeuddannelse eller under efteruddannelse i nyrecancerkirurgi.

Centrene skal have en sådan kapacitet, at Sundhedstyrelsens krav til behandlingsgaranti kan opfyldes. Med baggrund i incidenstallene, at der skal 2-3 speciallæger til for at dække en funktion kontinuerligt, samt at der skal være et volumen på ca. 20 operationer pr. kirurg pr. år skal hvert center have et optageområde på ca. 500.000 patienter.

Alle nyhenviste patienter med nyrecancer bør drøftes på en ugentlig multidisciplinær konference med deltagelse af urolog, radiolog, patolog og onkolog for at sikre en optimal uro-onkologisk behandling.

Monitorering:

Der bør oprettes en klinisk database med det formål at sikre, ensarte og optimere kvaliteten af diagnostik, udredning og behandling af nyrecancer og opfylde de kvalitetsmål for god klinisk praksis, som er fastsat af DUS's retningslinier.

Der er via DUS nedsat en netværksgruppe med det formål at etablere en national struktur for nyrecancerbehandling i Danmark, herunder etablering af database, tværfagligt samarbejde og forskningsinitiativ. Dette arbejde skal bl.a. basere sig på anbefalinger fra KOF udvalget..

Indikatorer:

Med henblik på at overvåge kvaliteten af diagnostik og behandling foreslås følgende indikatorer og standarder fastlagt:

1. Tidsrum fra primær henvendelse til egen læge til henvisning til udredning. Standard: højst 4 uger.
2. Ventetid på evt. supplerende undersøgelser. Standard: højst 2 uger pr. undersøgelse.
3. Ventetid fra modtagelse af henvisning fra egen læge eller anden afdeling til forundersøgelse Standard: højst 2 uger.
4. Ventetid på operation, når operationstilbud er afgivet. Standard: højst 2 uger.
5. Andel af patienter opereret med laparoscopisk teknik. Standard 50 %.
6. Indlæggelsestid. Standard: højst 5 døgn for laparoscopi, højst 10 døgn for åben.
7. Andel af patienter med postoperative komplikationer. Standard: 15 %.
8. Andel af patienter, der kan stadieinddeles på klinisk-patoanatomisk basis. Standard: 95 %.
9. Andel af patienter, der bliver radikalt opereret. Standard: 70 %. Evt opdelt på stadier.
10. 30-dages perioperativ mortalitet efter elektiv kurativ kirurgi. Standard: 2 %.
11. Hyppighed af lokalrecidiv efter kurativ kirurgi. Standard: højst 10 %.
12. Hyppighed af fjernmetastaser efter kurativ kirurgi. Standard: 40 %.
13. 5-års cancerspecifik overlevelse efter kurativ kirurgi. Standard: T1: 83 %, T2: 57 %, T3: 42 %, T4: 28 %.
14. Patienter indgår i landsdækkende protokol. Standard: 80 %.
15. Tilbud om behandling ved recidiv. Standard: 90 %.

Forskning:

En række kliniske forskningsinitiativer er i gang indenfor nyrecancer rundt i landet.

1. Region Nord, Klinisk epidemiologisk afdeling, Aalborg og Århus: Klinisk epidemiologisk studie baseret på samkøring af data fra LPR og det patientadministrative system.
2. Rigshospitalet og Frederiksberg hospital, Urologisk afdeling: EORTC studie med nefrektomi kombineret med immunoterapi ved metastaserende sygdom.
3. Århus Universitetssygehus, Onkologisk afdeling: First line immunoterapi til patienter med metastaserende sygdom.
4. Odense Universitetshospital: Projekt m.h.p. påvisning af specifikke tumormarkører.
5. Rigshospitalet og Herlev Amtssygehus, Urologisk afdeling: Radio Frequency Ablation af mindre nyretumorer.

På baggrund af anbefalinger fra KOFF udvalget er der i Dansk Urologisk Selskabs regi etableret et nationalt forskningsforum m.h.p. etablering af en klinisk database og et nationalt kommunikerende forskningsnetværk.

Der er et ønske om en koordineret tværfaglig forskningsindsats på nyrecancerområdet.

Referencer:

Erik Højkjær Larsen, Poul Chr. Frimodt-Møller, Thomas Horn, Sven Dorph, Hans von der Maase, Klaringsrapport. Nyrecancer. Betænkning fra arbejdsgruppe nedsat af Dansk Urologisk Selskab, 2002. www.urologi.dk.

Gregers G. Hermann. Kirurgisk Kompendium, 3 udg., p1244-56.

Afslutning:

Perspektivering og anbefalinger til kræftplan II.

Prognosen for nyrecancer har ikke flyttet sig de sidste 20 år. Sygdommen diagnosticeres generelt for sent og med et betydeligt patientdelay. Folkeoplysning og øget sygdomsbevidsthed vil antagelig kunne rette op på nogle af disse forhold. Der er ikke belæg for nytte af screeningsprogrammer. Udredning og behandling vil kunne afkortes ved bedre tværfaglig koordinering og velbeskrevne patientforløb. Det kirurgiske traume, perioperative morbiditet og rekonvalescenstid er reduceret væsentligt ved indførelse af laparoscopisk nefrektomi. Denne behandling bør derfor tilbydes rutinemæssigt på centre, som behandler nyrecancer. Fremtidige centre for behandling af nyrecancer bør have et patientgrundlag på ca. 500.000 og en vis centralisering er derfor uundgåelig. En tværfaglig uro-onkologisk centerfunktion er afgørende for optimal kirurgisk- onkologisk behandling. Der er behov for oprettelse af landsdækkende database med fastlagte standarder til monitorering af behandlingskvalitet. En øget tværfaglig forskningsindsats er påkrævet for at forbedre prognosen.

Kirurgisk behandling af lokaliseret prostatacancer

Introduktion

Sygdomsforekomst

Prostatacancer (PC) er aktuelt den næsthøjest hyppigste kræftform hos danske mænd når der ses bort fra hudkræft. I 2002 blev 2033 nye tilfælde af PC diagnosticeret, kun 39 tilfælde færre end antallet af nye lungekræfttilfælde. Siden Cancerregistrets start i 1943 er incidensraten mere end tredoblet, og alene de sidste år er set en stigning på 50 %. Gennemsnitsalder ved diagnose er ca. 72 år. Den mest markante stigning i incidens er de senere år sket hos mænd under 70. Årsagerne til incidensøgningen er flere. En mindre del kan skyldes en uheldig udvikling i risikofaktorer, mens en ændret aldersfordeling med flere ældre, hvor risiko for PC er størst, kan forklare en del af den totale incidensstigning. En væsentlig faktor, som også forklarer den stejle stigning i incidens hos yngre mænd, er en øget opmærksomhed omkring PC og en stærkt øget brug af PSA (prostata specifikt antigen) i diagnostisk øjemed.

De seneste oplysninger om mortalitet er fra år 2000, hvor 1080 mænd i Danmark døde af PC. Mortalitetsraten er steget knap 50 % siden 1943. Danmark, Norge og Sverige har den højeste prostatacancermortalitet i verden. Årsagerne hertil er komplekse og dårligt belyst, men i sammenligning med amerikanske mortalitetsdata kan en væsentlig del af forklaringen være en mere aggressiv diagnostisk og terapeutisk strategi i USA, hvor PC- mortalitetsraten er faldet markant med mere end 17 % siden begyndelsen af 90'erne.

Ifølge anmeldelser til Cancerregistret var stadiefordelingen ved diagnose af PC i 5-års perioden 1998-2002:

	Alle	<70 år
Klinisk lokaliseret (cT1-2, N0/x, M0)	37%	44%
Regional (cT3-4, M0 og/eller N1, M0)	7.5%	11%
Metastatisk (M1)	26.5%	23%
Uoplyst	29%	22%

Organisation

Patientforløb

Forebyggelse

Kemoprævention:

Aktuelt findes ingen primær præventionsstrategi. Højt indtag af animalsk fedt synes at øge risiko for PC, ligesom asiatisk kost rig på sojaprotein og plantefibre (der i tarmen omdannes til såkaldte phyto-østrogener) synes at have en protektiv effekt. Blandt aktuelle kemopræventionsstudier har det amerikanske SELECT-studie, hvor en mulig præventiv effekt af Selen og E-vitamin undersøges, stor opmærksomhed.

Screening:

Epidemiologisk er PC en unik sygdom med en meget lang naturhistorie, der ofte spænder over flere decennier. Samtidig er der en meget høj prævalens af PC i den mandlige befolkning. Hos mænd over 50 vil mindst 40 % huse små cancere, der bortset fra størrelsen histologisk ikke er til at skelne fra de tumorer, der forårsager sygdom og død. Kun en brøkdel af disse mænd vil opleve PC morbiditet endside dø af sygdommen. Ved aggressiv diagnostik indebærer PC's epidemiologi således en ikke ubetydelig risiko for overdiagnostik og – behandling.

Prostata specifikt antigen (PSA) blev i 1989 godkendt af FDA (Food and Drug Administration) i USA til brug i diagnostik af PC. Umiddelbart herefter steg incidensen af PC i USA stejlt til en incidensrate på tæt ved 200 per 100.000. Siden 1992 er incidensen igen faldet til det nuværende niveau (Figur 1). Parallelt med incidensstigningen steg antallet af radikale prostatektomier og kurativt intenderede strålebehandlinger voldsomt. Aktuelt udføres omkring 100.000 radikale prostatektomier årligt i USA.

Denne aggressive diagnostiske og terapeutiske strategi hævdes at være forklaringen på et bemærkelsesværdigt fald i PC-mortalitet på 17,6 % i USA siden begyndelsen af 90'erne, og anvendelsen af årlig PSA baseret screening for PC anbefales af autoritative institutioner som American Cancer Society og American Urological Association. At PSA baseret screening per se fører til faldende mortalitet er dog ikke bevist, og store randomiserede befolkningsstudier pågår aktuelt i både USA og Europa. Disse studier vil indenfor en periode på 5-8 år kunne levere resultater, der vil kunne klarlægge hvorvidt PSA-baseret screening signifikant kan reducere PC mortaliteten samtidig med at studierne vil kunne kortlægge omkostningerne forbundet med en sådan mulig gevinst i form af ressourcer, komplikationer (f.eks. ved bioptering) og tab af livskvalitet hos den screenede population.

I Danmark har anvendelsen af PSA i diagnostik af tidlig PC indtil nu været begrænset. Den endnu ikke publicerede opdatering af den danske Prostatacancerbetænkning fraråder fortsat PSA baseret screening af den mandlige befolkning og fastholder, at PSA kun skal anvendes hos patienter med symptomer eller fund, der gør PC til en diagnostisk mulighed. En undtagelse er mænd med 2 eller flere nære slægtninge med PC, idet disse mænd har en risiko for PC på mere end 10 gange baggrundbefolkningens.

Der er dog ikke tvivl om, at bevidstheden om PC som en hyppig mandlig cancerform er stigende også i Danmark, og flere og flere tilfælde af PC diagnosticeres alene på grundlag af en forhøjet PSA, der oftere og oftere måles uden egentlig klar indikation. Incidensen af PC i Danmark er da også, som allerede nævnt, steget med knap 50 % indenfor en periode på mindre end 10 år, og dette er i alt væsentlighed sket i gruppen af mænd <70 år.

Udredning

Ved mistanke om PC bør patienten henvises til urologisk afdeling/urologisk speciallæge/kirurgisk afdeling mhp. biopsi og, såfremt PC bekræftes, relevant stadieinddeling

Behandling

Behandling af PC varetages af urologer. I sene faser af sygdommen samarbejdes ofte med smerteklinik og onkologisk afdeling omkring optimering af den palliative behandling. Har patienten klinisk lokaliseret PC og

er mulig kandidat til kurativ behandling henvises patienten til urologisk afdeling, som tilbyder radikal prostatektomi og i ø kan tilbyde udredning med lymfadenektomi inden eventuel strålebehandling som alternativ behandlingsstrategi.

Opfølgning / Efterkontrol

Patienten kontrolleres i urologisk regi, det første år i opererende afdeling, derefter på lokal urologisk afdeling.

Multidisciplinære teams

Nært samarbejde med patolog er nødvendig ved vurdering af biopsimateriale og operationspræparater. Den stejle stigning i antallet af biopsier (6-10 biopsier per gang) og operationer har medført en betydelig ekstra belastning for de involverede patologisk-anatomiske afdelinger.

Samarbejde med onkologiske afdelinger omkring patienter, der får udført radikal prostatektomi, indskrænker sig aktuelt til vurdering af indikation for strålebehandling for formodet lokalt recidiv.

Kliniske retningslinier

Der eksisterer ikke egentlige referenceprogrammer, men en Klaringsrapport med retningslinier for diagnostik, udredning og behandling er udarbejdet af et underudvalg under Uro-onkologisk Forum med urologisk, patologisk-anatomisk og onkologisk repræsentation. Den første Klaringsrapport er publiceret af UfL i 1999. En ny revideret forventes publiceret i første halvdel af 2005.

Sygdomsudredning og stadietinddeling

Mistanke om PC baseres typisk på enten symptomer, suspekt rektal eksploration, eller forhøjet PSA.

Diagnose be- eller afkræftes ved biopsi. Biopsi udføres langt de fleste steder transrektalt og ultralydsvejledt. Ofte tages 6-10 biopsier.

Ved diagnosen PC bør som minimum foreligge:

Histologisk gradering (WHO gradering eller Gleason score)

PSA

T – og M - kategori

T-kategori baseres på rektaleksploration, og M-kategori vurderes med isotop-knogleskintigrafi da knoglemetastaser er hyppigste form for fjerne metastasering.

Har patienten en lokaliseret PC og kan være kandidat til behandling med kurativt sigte, kan vurdering af T-kategori suppleres med transrektal ultralydskanning der muliggør ekstraprostatisk biopsier.

N-kategori kan undersøges med CT eller MR, men sensitiviteten af billeddannende undersøgelser er lav, og ved behov for optimal N-kategorisering (som f.eks. ved stillingtagen til ekstern strålebehandling med kurativt sigte) bør udføres lymfadenektomi.

Behandling

Endokrin terapi (elimination eller blokade af androgener) er første valg ved metastatisk sygdom (M1 og/eller N1) og anvendes også hyppigt ved lokal avanceret sygdom (T3-4) enten alene eller i kombination med ekstern strålebehandling.

Kirurgisk behandling med kurativt sigte (radikal prostatektomi) er derfor principielt forbeholdt gruppen af patienter med formodet lokaliseret (T1-2) sygdom. På grund af sygdommens lange naturhistorie (det ubehandlede forløb), vil radikal prostatektomi som hovedregel kun blive tilbudt patienter med mere end 10 års forventet overlevelse, og "målgruppen" for kirurgisk behandling af lokaliseret PC er derfor gruppen af patienter <70 år med klinisk lokaliseret PC.

Siden 1995 har man i Danmark tilbudt intenderet kurativ behandling til patienter med tidlig lokaliseret PC – oftest i form af radikal prostatektomi. I år 2004 er udført omkring 350 radikale prostatektomier på 7 afdelinger i Danmark. Strålebehandling, enten i form af ekstern bestråling eller brachyterapi (ét center), har også været anvendt, om end i betydeligt mindre omfang

Kirurgi – radikal prostatektomi

Patienter der tilbydes radikal prostatektomi efter udredning og grundig information indlægges dagen før planlagt operation. Præoperative forberedelser omfatter tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin og støttestrømper samt anlæggelse af epiduralkateter til postoperativ smertebehandling. Flere afdelinger tilbyder instruktion ved fysioterapeut i bækkenbundstræning i god tid inden operationen for at styrke bækkenbundsmuskulaturen og forkorte tiden til fuld urinkontinens efter operationen.

Radikal prostatektomi udføres i generel anæstesi og som et åbent retropubisk og ekstraperitonealt indgreb. Afhængig af prognostiske parametre gøres lymfadenektomi svarende til fossa obturatorius på begge sider. Hele prostata med vesikulæ seminalis fjernes og der udføres vesiko-uretral anastomose over indlagt uretralkateter. Operationsvarighed 1.5-3 timer.

På egnede patienter kan udføres uni- eller bilateralt nervesparende indgreb, hvor muligheden for bevaret erektil funktion er større.

Laparoskopisk radikal prostatektomi udføres mange steder i udlandet, men tilbydes ikke som rutinebehandling i Danmark aktuelt. Undersøgelser, der skal klarlægge, hvorvidt denne teknik bedrer cancerkontrol og/eller mindsker postoperativ morbiditet, afventes.

Radikal prostatektomi er en teknisk relativt krævende operativ procedure. Samtidig er patienterne, bortset fra deres lokaliserede PC, typisk i god fysisk form, ofte både professionelt og seksuelt aktive. Er operationen indiceret, følger implicit, at tumor er lille og lokaliseret, og at patienten derfor ville overleve længe uden tab af livskvalitet – også uden behandling. Alt dette tæller for en vis centralisering af indgrebet for at sikre fornøden ekspertise og rutinering af de opererende urologer.

Onkologisk behandling i relation til operation

Ingen

Behandling i postoperative fase

Gennemsnitslig indlæggelsestid er 4-6 dage. Epidural smertebehandling administreres de første dage. Uretral kateter fjernes ambulant efter 2-3 uger.

Behandling under opfølgning / efterkontrol

Der gives ingen umiddelbar adjuverende behandling undtagen i form af endokrin terapi ved påvisning af lymfeknudemetastaser. Histo-patologiske parametre som grad, tumorstørrelse, involvering af vesikulæ seminalis, samt resektionsrande har stor prognostisk værdi. Efterfølgende kontrol af patienten inklusiv PSA måling hver 3 måned det første år, derefter hver 6 måned. Ved PSA stigning, som repræsenterer recidiv, forsøges at skelne mellem lokalt recidiv svarende til prostatalejet og mikrometastasering. Ved førstnævnte kan overvejes strålebehandling; ved sidstnævnte vil endokrin behandling blive indiceret. Den optimale timing af endokrin behandling i denne situation er uafklaret og genstand for store kliniske undersøgelser.

Efteruddannelse

Beskrivelse af kompetencekrav speciallæger med behandlingsansvar

Den kirurgiske behandling varetages i dag af urologiske speciallæger. Der er ingen formelle volumen, kompetence eller efteruddannelsekrav til speciallæger, der udfører radikale prostatektomier.

Beskrivelse af efteruddannelse for speciallæger med behandlingsansvar

Der eksisterer aktuelt ingen formaliseret beskrivelse af nødvendig efteruddannelse for de urologiske speciallæger, der varetager kirurgisk behandling af patienter med lokaliseret PC

Monitorering

Organisatorisk

Ventetider:

- Henvielse til ambulant forundersøgelse
 - På diverse parakliniske undersøgelser
 - fra beslutning om operation til indkaldelse
- monitoreres løbende.

Generelt er det vanskeligt at overholde de politisk fastsatte ventetidsgarantier.

Indlæggelsestider og forbrug af ambulatoriekapacitet monitoreres løbende

Klinisk

På landsplan følges udvikling i incidens og mortalitet. Hvad angår incidens, følges alders- og stadiefordeling.

Der er ingen fastlagte indikatorer eller standarder for operativ behandling af lokaliseret prostatacancer. Mulige indikatorer omfatter:

- Fordeling af histologisk grad, præoperativ PSA og T-kategori samt alder
- Operationstid
- Hyppighed af uni- og bilateralt nervesparende indgreb
- Transfusionsbehov
- Indlæggelsestid
- Forekomst af erektil dysfunktion og urininkontinens*
- 5 og 10 års recidivfrihed
- Tid til biokemisk progression (PSA)
- Tid til metastaser
- Overlevelse (total og cancerspecifik)

*Forudsætter klare definitioner af disse postoperative bivirkninger

Forskning

Den kliniske forskningaktivitet er beskedent. Epidemiologisk forskning som udnytter danske registre har været udført de senere år. En række projekter kører i protokollerede regi. Koordineret tværfaglig forskningsindsats ønskelig.

På regionalt/nationalt plan er der behov for oprettelse af PC databaser, ligesom etablering af biobanker må have høj prioritet.

Perspektivering og anbefalinger til Kræftplan II

Organisatorisk perspektivering

Alle mænd med mistænkt PC bør henvises til udredning ved urolog. Alle patienter med påvist PC bør behandles og følges af urologer.

Antallet af urologiske afdelinger, der udfører radikal prostatektomi bør afpasses efter antallet af operationer. Et antal på 30 operationer årligt per opererende urolog må anses som et minimum for at vedligeholde fornøden ekspertise. Med et minimum på to opererende urologer per afdeling og et nødvendigt patientvolumen til uddannelse af nye operatører samt videreudvikling af den operative teknik, må et operationsvolumen på 100 radikale prostatektomier per år anses som et minimum.

Afsluttende bemærkninger

Sammenligner man med udviklingen i USA må en yderligere stigningen i incidensen af PC imnødeses. I den ekstreme situation, hvor de amerikanske rater "oversættes" til danske forhold, vil antallet af nye PC tilfælde stige til mere end 10.000 årligt (en 5-dobling i forhold til nu) i en periode for så formentlig igen at falde til omkring det halve. **Overføres den aktuelle amerikanske operationsaktivitet til danske forhold, betyder det at der skulle udføres ca. 4000 radikale prostatektomier årligt på danske urologisk afdelinger, altså mere end 11 gange så mange som der blev udført i 2004.**

Selvom disse tal måske reflekterer en ekstrem situation, bør de dog ikke ignoreres. Det faktum at PC incidensraten i Sverige, hvor PC diagnostik drives mere aggressivt, er dobbelt så stor som den danske trods nærmest identisk mortalitetsrate, viser, at den ovenfor beskrevne udvikling ikke er umulig.

Selv en mindre stigning i incidens og behandlingsaktivitet end det ovenfor skitserede vil have betydelige konsekvenser for det danske sundhedsvæsen, hvor der aktuelt ikke umiddelbart findes ressourcer til at håndtere en så markant udvidelse af diagnostisk og terapeutisk aktivitet indenfor en enkelt cancerform.

Der er derfor et stort aktuelt behov for at definere en national strategi for behandling af PC, hvor ressourcerne anvendes optimalt. Mens de overordnede mål naturligt er reduktion af PC mortalitet og morbiditet, er det med sygdommens epidemiologi in mente vigtigt, at disse mål nås med mindst mulig sygeliggørelse og tab af livskvalitet i den mandlige befolkning. Dvs. at overdiagnostik og specielt overbehandling samt behandlingsinducerede bivirkninger/komplikationer må holdes på et minimum. Velfungerende danske registre og mulighed for næsten komplet opfølgning af patienter understreget ønsket om en intensiveret national forskningsindsats, der kan bidrage med data, der sammen med resultaterne af en betydelig international forskningsaktivitet kan tilvejebringe den fornødne evidens for udformningen af sådan strategi.