Een tweede transurethrale resectie bij niet-invasief (Ta) hooggradig urotheelcelcarcinoom? Een retrospectieve multicenteranalyse

Gaby van Ek¹ · Tim Buddingh² · Erik van Genne³ · Catharina Goossens-Laan⁴ · Nicole Verweij⁴ · Joost Egberts⁵ · Pieter Groenendijk⁵ · John van der Hoeven¹ · Jaap van der Laan² · Jasper Tijsterman^{1,2} · Oscar Brouwer^{2,6}

Published online: 7 January 2019
© The Author(s) 2018

Samenvatting

Adequate stadiëring bij blaascarcinoom is van wezenlijk belang voor het verdere behandelbeleid. De NVU-richtlijn (2016) adviseert een re-TURT bij alle T1- én alle hooggradige (graad 3) tumoren. In de meest recente EAU-richtlijn is dit aangepast tot alleen T1-tumoren, mits er musculus detrusor in het preparaat zit. Dit retrospectieve multicenteronderzoek onderzocht de waarde van een re-TURT bij het hooggradig pTa-urotheelcelcarcinoom (UCC). In totaal werden in vijf centra 65 patiënten geïnccludeerd. In deze studie zijn niet meer tumorrecidieven geconstateerd bij de patiënten bij wie geen re-TURT werd verricht. Was er wél een re-TURT verricht, dan leidde dit geen enkele maal tot upstaging (pT1 of hoger). Deze resultaten ondersteunen de aanpassing in de nieuwste EAU-richtlijnen niet standaard een re-TURT te verrichten bij hooggradige pTa-tumoren van de blaas, mits zich in de initiële resectie musculus detrusor in het preparaat bevindt.

Trefwoorden niet-invasief blaascarcinoom · hooggradig blaascarcinoom · pTaG3 · re-TURT

The value of repeat transurethral resection in non-invasive (Ta) high-grade bladder cancer; a retrospective multicenter analysis

Abstract

Accurate staging is of importance in bladder cancer as it determines disease management. The most recent Dutch guidelines recommend re-TURT in case of all T1 and high-grade (HG) tumours (including Ta), where the most recent updated EAU guidelines only recommend a re-TURT for T1 bladder cancer, provided that musculus detrusor is found in the initial resection specimen. This multicentre retrospective study analysed the value of re-TURT for TaHG bladder tumours. A total of 65 patients were included in five centres. No difference was observed in recurrence/progression rate between the centres that performed a re-TURT routinely and the centres that did not. If a re-TURT was performed, no upstaging occurred in any of the patients. These results support the adjustments in the EAU guidelines to not routinely perform a second TURT in patients with a TaHG tumour, provided that musculus detrusor is present in the initial resection specimen.

Keywords non muscle invasive bladder carcinoma · highgrade bladder carcinoma · pTaG3 · re-TURT

✉ dr. Oscar Brouwer
o.brouwer@nki.nl

¹ afdeling Urologie, Reinier de Graaf Ziekenhuis, Delft, Nederland

² afdeling Urologie, Haga Ziekenhuis, Den Haag, Nederland

³ afdeling Urologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Nederland

⁴ afdeling Urologie, Alrijne Hospital, Leiden, Nederland

⁵ afdeling Urologie, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, Nederland

⁶ afdeling Urologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, Nederland

Introductie

Bij de stadiëring van blaascarcinomen wordt volgens de laatste WHO-richtlijn een onderscheid gemaakt tussen spierinvasief blaascarcinoom (T2–4, ca. 30%) en niet-spierinvasief carcinoom dat zich beperkt tot het urotheel (carcinoma in situ (CIS) of Ta) of doorgroeit tot in de lamina propria (T1) [1, 2]. Daarnaast wordt de tumor histologisch ingedeeld: waar voorheen alleen werd gesproken over graad 1 t/m 3 (waarbij graad 3 volgens de WHO staat voor slechte differentiatie), worden tumoren nu ook geclassificeerd als papillair urotheelneoplasma met laagmaligne kenmerken (PUNLMP), laaggradig (LG) en hooggradig (HG) [2, 3].

Bij alle blaascarcinomen bestaat de initiële behandeling in principe uit een transurethrale resectie van de tumor (TUR), met als doel zo radicaal mogelijk de tumor(en) te verwijderen en representatief materiaal te verkrijgen voor pathologische (PA) bevestiging en stadiëring [4]. Een tweede TUR (re-TUR) wordt geadviseerd na een incomplete eerste resectie of indien er geen musculus (m.) detrusor aanwezig was in het PA-specimen (behalve bij Ta-laaggradige tumoren of alleen CIS) [5–7]. De huidige Nederlandse richtlijn adviseert nog om de TUR te herhalen bij alle hooggradige Ta- of T1-tumoren. Tot op heden was dit ook het advies in de Europese richtlijn. In de EAU-richtlijn van 2017/2018 is echter het advies om een re-TUR te verrichten bij hooggradige pTa-tumoren echter vervallen (mits er m. detrusor aanwezig is in het initiële PA-preparaat). Deze wijziging wordt niet expliciet toegelicht in de bijbehorende tekst. De meeste studies naar de waarde van een re-resectie na initiële TUR onderzochten met name hooggradige T1-tumoren [8–10]. Deze retrospectieve multicenterstudie onderzocht de waarde van de routine re-TUR bij hooggradige Ta-blaascarcinomen.

Materiaal en methode

Patiëntenselectie en dataverzameling

Dit retrospectieve onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met vijf centra: Alrijne Ziekenhuis (Leiderdorp/Leiden), Haaglanden Medisch Centrum (Den Haag), Haga Ziekenhuis (Den Haag), het Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) en Reinier de Graaf Gasthuis (Delft). In drie van deze centra werd routinematig een re-TUR verricht na een hooggradige pTa-blaastumor, conform de huidige Nederlandse richtlijn en de vorige Europese richtlijnen. In de andere centra werd niet routinematig een re-TUR verricht (conform de huidige Europese richtlijn). In alle centra kon afgeweken worden van het beleid indien de operateur dit nodig achtte.

Patiënten die tussen januari 2015 en december 2016 een TUR hadden ondergaan in verband met een hooggradig pTa-blaascarcinoom werden geïncludeerd. Ook patiënten die eerdere episodes van blaascarcinoom hadden gehad werden geëxcludeerd, evenals patiënten bij wie de resectie door de operateur als irradicaal was beschreven. Een re-TUR werd gedefinieerd als een nieuwe TUR zonder tussenliggende cystoscopie of blaasinstillaties. Als datum van laatste follow-up werd de laatste cystoscopie of de (meest recente) TUR genomen. De primaire uitkomstmaat was het percentage tumorrecidieven en progressie in de routine re-TUR-centra versus die in de niet-routine re-TUR-centra. Secundaire uitkomstmaat was de pathologie-uitslag van de re-TUR-preparaten in alle deelnemende centra.

Data-analyse en interpretatie

Analyse van de data vond plaats met IBM SPSS statistiek 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Rapportage van niet-normaal verdeelde data vond plaats met de mediaan en de interkwartielrange (IQR). De verdelingen tussen twee groepen is vergeleken met de chikwadraattoets, maar als $n < 5$ is de Fisher-exacttest gebruikt. De recidiefrije overleving is weergegeven met Kaplan-Meier-curves. Het verschil in overleving is getoetst met de log-rank test, waarbij een p -waarde $< 0,05$ als statistisch significant is beschouwd.

Tabel 1 Kenmerken van patiënten in centra die niet routinematig vs. wel routinematig een re-TUR verrichten

	niet routinematig <i>n</i> (%)	wel routinematig <i>n</i> (%)
totaal aantal patiënten	33	32
re-TUR	3 (9,1)	23 (71,9)
PA initiële TUR: m. detrusor aanwezig	15 (45,5)	26 (81,3)
eenmalig mitomycine/epirubicine	15 (45,5)	23 (71,9)
mito/epi-spoelschema	8 (24,2)	0
BCG-spoelschema	9 (27,3)	26 (81,3)

Tabel 2 Histopathologie van alle re-TURT-preparaten in alle centra

aantal preparaten <i>n</i> (%)	26 (40)
interval tot re-TURT (dagen)	mediaan 40,5 (IQR 34–49, max. 123)
<i>PA re-TURT</i>	<i>n</i> (%)
– geen maligniteit	20 (76,9)
– pTa laaggradig	1 (3,8)
– pTa hooggradig	3 (11,5)
– CIS	2 (7,7)

CIS carcinoma in situ, IQR interkwartielrange

Tabel 3 Oncologische uitkomsten, ingedeeld naar centra die niet routinematig vs. wel routinematig een re-TURT verrichten

	niet-routinematig <i>n</i> (%)	wel routinematig <i>n</i> (%)	<i>p</i> -waarde
follow-up	20,6 maanden (3,2–33,2)	21,2 maanden (5,1–36,3)	
lokaal recidief	8 (24,2)	8 (25,0)	1,00
<i>PA-recidief</i>			
– CIS	2 (6,0)	3 (9,4)	0,59
– pTa laaggradig	3 (9,1)	2 (6,3)	0,59
– pTa hooggradig	2 (6,0)	2 (6,3)	1,00
– pT1 hooggradig	1 (3,0)	0 (0,0)	0,30
– pT2 hooggradig	0 (0,0)	1 (3,1)	0,30

Resultaten

Onderzoekspopulatie

Tussen 2015 en 2016 werden binnen de vijf deelnemende centra in totaal 96 patiënten gediagnosticeerd met een hooggradige pTa-blaastumor. 26 patiënten werden geëxcludeerd, omdat zij een eerdere episode van blaaskanker hadden door gemaakt. Nog eens 5 patiënten werden geëxcludeerd, omdat de initiële TURT als niet-radicaal werd beschreven. Dit resulteerde in 65 geïncludeerde patiënten. In totaal werden 33 van de geïncludeerde patiënten geopereerd in een centrum waar niet-routinematig een re-TURT werd verricht. In deze groep werd alsnog driemaal een re-TURT verricht (9,1%). 32 patiënten werden geopereerd in een centrum waar routinematig een re-TURT werd verricht. Van deze groep ondergingen 23 patiënten een re-TURT (71,9%).

Er waren enkele duidelijke verschillen tussen de twee groepen (tab. 1). Bij patiënten die niet-routinematig een re-TURT kregen, was minder vaak m. detrusor aanwezig in de initiële TURT. Zij kregen postoperatief minder vaak een mitomycine- of epirubicineblaasspoeling en nadien werd minder vaak gestart met BCG-blaasinstillaties.

Uitkomsten

In alle vijf centra samen werd bij 26 patiënten een re-TURT verricht (tab. 2). Bij 20 patiënten (76,9%) werd geen maligniteit meer gevonden, bij twee vond upstaging plaats naar

CIS (7,7%), maar dit zorgde niet voor veranderingen in het directe vervolgbeleid (BCG-spoelschema). Bij geen enkele patiënt vond upstaging plaats naar T1 of hoger.

De oncologische uitkomsten van patiënten die niet routinematig vs. wel routinematig een re-TURT kregen, zijn weergegeven in tab. 3. De mediane follow-up was 20,6 maanden (range 3,2–33,2) in de niet-routine re-TURT-groep en 21,2 maanden (range 5,1–36,3) in de wel-routine re-TURT-groep en het aantal tumorrecidieven was in beide groepen 8 (24,2% resp. 25,0%; $p = 1,00$). In de wel-routine re-TURT-groep vertoonde 1 patiënt met een recidief progressie naar een spierinvasieve tumor (T2, 3%). In de niet-routine re-TURT groep was er ook 1 patiënt met progressie (T1; 3,1%; $p = 0,30$). De recidiefvrije overleving in beide groepen verschilde niet van elkaar ($p = 0,836$) (fig. 1).

Discussie

In deze studie werden niet meer tumorrecidieven geconstateerd bij patiënten met een hooggradig pTa-blaascarcinoom bij wie niet routinematig een re-TURT werd verricht. Bij patiënten die wel een re-TURT ondergingen, leidde de re-TURT niet eenmaal tot upstaging naar een infiltratieve tumor (pT1 of hoger). Er was geen verschil in recidief-/progressiekans tussen beide groepen.

Zoals eerder beschreven, kunnen de tumorkarakteristieken en volledigheid van de initiële TURT ook een reden zijn om een re-TURT te verrichten. In sommige gevallen besluit de operateur/behandelaar om op grond van deze as-

pecten, in combinatie met leeftijd en comorbiditeit van de patiënt, af te wijken van de normale praktijkvoering: wel of niet routinematig een re-TURT. Hierdoor zouden de resultaten zowel positief als negatief kunnen worden beïnvloed als de ingeschatte prognose bij de beslissing wordt betrokken. Om deze mogelijke selectiebias te minimaliseren is ervoor gekozen een vergelijking te maken tussen centra die wel routinematig een re-TURT verrichten en de centra die dit niet doen, in plaats van te kijken naar alleen wel of geen re-TURT.

Deze studie heeft een aantal beperkingen, waardoor de resultaten met voorzichtigheid dienen te worden geïnterpreteerd. Zo betreft het een retrospectieve studie met een relatief kleine studiepopulatie en korte follow-up. Opmerkelijk is ook dat in de centra waarin niet routinematig een re-TURT werd verricht minder vaak een postoperatieve mitomycine- of epirubicineblaasspoeling werd gegeven en dat nadien minder vaak gestart werd met BCG-blaasinstillatie (om onduidelijke redenen). Een andere mogelijke confounder is dat een deel van de patiënten in de niet-routine reTURT-groep wel een re-TURT onderging en andersom. Hoewel dit een afspiegeling is van de dagelijkse praktijk, kan het de interpretatie van de conclusies wel bemoeilijken.

De rationale achter het verrichten van een re-TURT bij Ta- en T1-tumoren is een definitieve stadiëring te verkrijgen en eventuele resterende tumor te verwijderen. Eerdere studies beschrijven dat in geval van re-TURT, bij 17–41% van de Ta-tumoren en 33–55% van de T1-tumoren residuale tumor wordt gevonden in het tweede PA-specimen [6–8, 11].

Hierbij vindt bij T1-tumoren tot in 0–32% van de gevallen upstaging plaats; bij de Ta-tumoren belooft dit 0–8% [12].

Ook in deze studie werd bij het merendeel van de re-interventies geen residuale tumor meer gevonden (76,9%) en de keren dat dit wel gebeurde, was er bij geen enkele patiënt sprake van upstaging naar T1 of hoger. Bij slechts twee patiënten vond upstaging plaats naar CIS (hiervan was er bij 1 patiënt sprake van focaal CIS).

Het achterwege laten van de re-TURT bij de Ta-patiënten heeft, behalve kostenbesparing en een kortere wachttijd voor de T1-patiënten, als mogelijk voordeel dat de Ta-patiënten geen onnodige vertraging oplopen en eerder aan hun BCG-spoelschema kunnen beginnen. Daar staat tegenover dat eventuele persisterende resttumor, door het achterwege laten van de re-TURT, het effect van het BCG-spoelschema mogelijk negatief beïnvloedt.

In deze studie is ervoor gekozen patiënten bij wie de eerste TURT als irradicaal werd beschreven door de operateur, te excluseren. In de meeste studies is een irradicale TURT geen exclusie criterium en wordt deze categorie patiënten niet apart beschreven in de resultaten, wat mogelijk een verklaring is voor het hogere percentage residuale tumor bij re-TURT in sommige studies.

De aanwezigheid van m. detrusor in het preparaat speelt bij pT1-tumoren een belangrijke rol, aangezien dit kenmerk van het preparaat vereist is om het onderscheid te kunnen maken tussen T1- en T2-tumoren [13]. Tevens is aangetoond dat de afwezigheid van m. detrusor in het initiële PA-specimen de kans op resttumor vergroot en de BCG-

Figuur 1 Recidiefvrije overleving na een re-TURT in de centra die niet routinematig vs. wel routinematig een re-TURT verrichten. De recidiefvrije overleving in beide groepen verschilde niet van elkaar ($p=0,836$)

respons kan verlagen [14, 15]. Zodoende wordt de afwezigheid van m. detrusor gezien als harde indicatie voor het verrichten van een re-TURT. Aanvullend zijn er enkele studies die beschrijven dat indien er wél m. detrusor aanwezig is bij de initiële TURT, het herhalen van deze ingreep geen grotere overlevingskans geeft bij T1-tumoren [10, 16]. Dit biedt mogelijk ruimte voor discussie over de indicatie voor een re-TURT bij T1-tumoren, indien er bij de eerste (macroscopisch radicale) TURT voldoende m. detrusor aanwezig is. In deze studie was er bij de patiënten bij wie geen m. detrusor aanwezig was in het initiële preparaat, ook geen sprake van een verhoogde kans op het vinden van residuale tumor bij de re-TURT. De studiepopulatie is echter te klein om hier conclusies aan te verbinden.

Ondanks de hier genoemde beperkingen is deze multicenterstudie een van de weinige waarbij de onderzoeksvraag en focus gericht zijn geweest op specifiek hooggradige pTa-tumoren van de blaas. Om een definitief antwoord te kunnen geven op de vraag wat de waarde is van een re-TURT bij hooggradige Ta- (en T1-) tumoren op recidievrije, progressievrije en uiteindelijk algehele overleving, is een goede prospectief gerandomiseerde trial nodig (RCT), en deze ontbreekt tot op heden. Wel is recentelijk een systematische review gepubliceerd naar de waarde van de re-TURT bij hooggradige Ta- en T1-tumoren door Cumberbatch et al. [12]. Ook in deze analyse werd geen duidelijk relatie gevonden tussen een tweede TURT bij Ta-tumoren en de kans op ziekteprogressie. Wel werden er meer recidieven gezien in de niet-re-TURT-groep, maar dit verschil was verreweg het grootste bij T1-tumoren (en was er slechts 1 studie die Ta-tumoren bij het onderzoek betrof) [12]. Daarom concludeerden ook de auteurs van deze RCT dat er een tekort is aan RCT's en dat er grotere prospectieve studies nodig zijn alvorens er definitieve en harde uitspraken gedaan kunnen worden over de waarde van re-TURT bij hooggradige pTa-tumoren van de blaas.

Conclusie

Er zijn in deze studie niet meer tumorrecidieven geconstateerd bij patiënten met een hooggradige pTa-tumor bij wie niet routinematig een re-TURT werd verricht dan bij patiënten bij wie dit wel het geval was. Het wel verrichten van een re-TURT leidde niet eenmaal tot upstaging naar een infiltratieve tumor (pT1 of hoger). Deze resultaten ondersteunen de aanpassing in de nieuwste EAU-richtlijnen om niet standaard een re-TURT te verrichten bij hooggradige pTa-tumoren van de blaas, mits er m. detrusor aanwezig is in het initiële PA-preparaat.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatuur

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, Rhijn BW van, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013;64(4):639–53.
2. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 7e druk. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.
3. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol*. 2007;51(4):889–97. discussion 97–8.
4. Kramer MW, Altieri V, Hurler R, Lusuadi L, Merseburger AS, Rassweiler J, et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus*. 2017;3(6):567–76.
5. Brausi M, Collette L, Kurth K, Meijden AP van der, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002;41(5):523–31.
6. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1):433–7.
7. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*. 2006;175(5):1641–4.
8. Vasdev N, Dominguez-Escrig J, Paez E, Johnson MI, Durkan GC, Thorpe AC. The impact of early re-resection in patients with pT1 high-grade non-muscle invasive bladder cancer. *Ecanermedalscience*. 2012;6:269.
9. Hashine K, Ide T, Nakashima T, Hosokawa T, Ninomiya I, Tera-moto N. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. *Urol Ann*. 2016;8(1):10–5.
10. Angulo JC, Palou J, Garcia-Tello A, Fata FR de, Rodriguez O, Villavicencio H. Second transurethral resection and prognosis of high-grade non-muscle invasive bladder cancer in patients not receiving bacillus Calmette-Guerin. *Actas Urol Esp*. 2014;38(3):164–71.
11. Lazica DA, Roth S, Brandt AS, Bottcher S, Mathers MJ, Ubrig B. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor: a 4.5-year period at a single university center. *Urol Int*. 2014;92(2):131–5.
12. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kas-souf W, Jubber I, et al. Repeat transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2018;73(6):925–33.
13. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol*. 2004;45(3):257–66.

14. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*. 2005;174(6):2134–7.
15. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*. 1999;162(1):74–6.
16. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Oderda M, Serretta V, et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*. 2016;118(1):44–52.

Gaby van Ek, MSc anios urologie

dr. Tim Buddingh aios urologie

drs. Erik van Gennepe uroloog

dr. Catharina Goossens-Laan uroloog

Nicole Verweij verpleegkundig specialist urologie

Joost Egberts, MSc anios urologie

dr. Pieter Groenendijk uroloog

drs. John van der Hoeven uroloog

drs. Jaap van der Laan patholoog

drs. Jasper Tijsterman uroloog

dr. Oscar Brouwer uroloog