

University of Groningen

Urothelial Cell Carcinoma

Leliveld-Kors, Anna

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2014

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Leliveld-Kors, A. (2014). *Urothelial Cell Carcinoma: Patterns of care and contemporary urography*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

chapter 8

Summary/
Samenvatting

8a

Summary

This thesis focuses on the outcome of diagnosis and treatment of urothelial cell carcinoma. Depending on the location it is mentioned bladder cancer respectively upper urinary tract tumor (UUTT).

The first part of this thesis attends to bladder cancer care in different regions of the Netherlands at the time that only European and American guidelines were available. The pattern of care for patients with high risk non muscle invasive bladder carcinoma (NMIBC) as well as muscle invasive bladder cancer (MIBC) are evaluated to assess the impact of patient-, tumor- and doctor-related factors on treatment choices and treatment outcome.

The second part of the thesis deals with the visualization of the upper urinary tract (UUT) with regard to the diagnosis and treatment of UUTT. The history and background of the different urographic techniques are discussed in detail. Throughout the last century various imaging modalities have been used, but today CT scanning with intravenous contrast (CTU) is most frequently used. Although not routinely performed in most urological clinics, retrograde ureteropyelography (RUP) still plays a significant role in our center, especially because of the excellent X-ray facilities during the last four decennia.

The first study evaluates the feasibility and efficacy of RUP in the diagnosis of UCC of the UUT and compares the grade of opacification of RUP with that of CTU. The second one focuses on the early detection of UUTT using RUP urography in patients with proven urothelial cell carcinoma.

Part I

Urothelial cell carcinoma of the bladder - Patterns of care in relation to outcome

The most important aim was to evaluate the treatment of bladder cancer in the Netherlands since the nineties of the last century. At that time recommendations with regard to adjuvant treatments after TUR in patients with NMIBC as well as with regards to radical cystectomy in case of high risk NMIBC or primary MIBC patients were more or less internationally accepted but not implemented throughout the whole Western world. Dutch guidelines came only available in 2009.

We analyzed three retrospective studies which focused on the patterns of care to patients with NMIBC and MIBC in two geographically separated Comprehensive Cancer Centers (CCC) in the Netherlands. These regions are covered by the Northern CCC and the Eindhoven Cancer Registry (ECR) and comprise twenty medium to large and five small community hospitals. The Dutch network and registry of histo- and cytopathology (the so-called PALGA) submits the reports of all diagnosed malignancies to the CCCs. The national hospital discharge databank completes case ascertainment. Registry personnel of the CCCs collect data on demographics, comorbidity, diagnosis, staging, treatments and follow up from the medical records, including the results of histopathological examinations and surgical reports.

In **Chapter 2** evaluates the pattern of care and the determining factors for the choice of treatment(s) in patients with newly diagnosed high risk NMIBC in the CCCs, in the period of 1997-2002, in relation to stage, sex, age, comorbidity, teaching hospital. After selection on tumor characteristics and completeness of data, a cohort of 412 patients from three teaching respectively 12 non-teaching hospitals was analyzed. Only 77 percent of these high risk bladder cancer patients received a form of adjuvant instillation therapy after transurethral resection (TUR) of their bladder tumor. No more than 34 percent was treated with intravesical induction therapy of Bacillus Calmette-Guérin or mitomycin. Increasing age and non-teaching hospital type were associated with less adjuvant treatments. These differences in treatments did neither significantly affect the 5-year recurrence free rates nor progression free survival rates.

Out of the same period of time and region a cohort of 548 patients with newly diagnosed MIBC was analyzed by a population based study described

in **Chapter 3**. To answer the question which factors contribute to the choice of treatment in MIBC patients the following variables were evaluated: sex, age, comorbidity and TNM stage. The consequences of treatment choices with regard of the outcome were assessed by the 5-year disease free survival (DFS) and the 5-year disease specific survival (DSS). Comparable to other studies only one third of the patients underwent the recommended treatment consisting out of radical cystectomy and urine diversion. TNM stage and age were identified as the most significant variables for this non-recommended treatment choices in twothird of the patients. Remarkably comorbidity did not contribute as much as these two factors. In those patients (n=205 out of 548) who actually underwent a radical cystectomy TNM stage, age as well as comorbidity were assessed as independent variables for DSS.

In **Chapter 4** the third population-based study of a large cohort of unselected patients with MIBC from the ECR region is described. The aim was to assess whether increasing age, Social Economic Status (SES) and the presence of serious comorbidity affect treatment choice and survival in a population-based series of patients with MIBC in the Netherlands. All included 2455 patients with MIBC were diagnosed and treated in the period 1997-2009, that is in a period that radical cystectomy was not limited to centers. SES was also addressed as a possibly influencing factor on the choice of treatment as well as the outcome. Higher age (≥ 75 years) and serious comorbidity were independent predictors for abstaining from cystectomy, where SES was not. The patients who underwent radical cystectomy, External Beam Radiation Therapy (EBRT) or Interstitial Radiotherapy (IRT) lived longer independent of age, SES, and serious comorbidity. Among these different treatment modalities radical cystectomy was associated with the best survival.

Part II

Urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract - The role of urography

UUTT can either be found as a primary solitary tumor or diagnosed synchronous at the presentation of a bladder tumor, or it can be metachronous during the follow-up of primary bladder cancer. Throughout the last century different imaging techniques have been used to visualize the UUT and UUTTs in particular. The basis for all these techniques is

urography. This means that at urography the lumen of the ureter and the pyelocalyceal system are filled (opacified) with contrast medium. Today the European guidelines recommend CTU as first choice imaging modality. CTU is presumed to have the best results in detecting tumors in the UUT. The aim of this part is to highlight the background of upper tract imaging in order to understand the specific choice for using primarily CTU. As there are not many studies on RUP, one of the alternative techniques, this was the immediate reason for further investigation on RUP and of detection of UUTTs in particular. The question was how the performance is of the RUP versus CTU in terms of opacification and detection of suspect lesions.

Chapter 5 provides an overview of the history of the urography of the upper tract. Its history starts with the invention of an tube like instrument to bring light into the bladder. By then the orifices of the ureters could be seen, while earlier only blind canalization was possible. About one century ago the discovery of X-ray combined with the use of contrast medium was a real breakthrough.

Depending on the indication (stones, tumors, external compression etc.) for imaging studies of the UUT one modality has a better performance over another. This chapter deals with imaging techniques particularly used in depicting lesions of the urothelium of the UUT. Today CTU is the first choice, but this may have serious consequences with regard of harm due to radiation exposure and the nephrotoxicity of intravenous iodine containing contrast. These disadvantages are also discussed in this chapter.

For depicting lesions in the calyces, the renal pelvis and the ureter complete internal coverage with contrast medium, opacification, is needed. The basic assumption in **Chapter 6** is that with a complete opacification more lesions of the upper tract will be diagnosed, maybe in an earlier phase. Is there a difference in the degree of opacification in between CTU and RUP, was the question. In this retrospective single center cohort study we used a semi-qualitative method to determine the grade of opacification in patients who had CTU as well as RUP in a retrospective single center cohort study. Considering the whole ureter RUP showed significantly better opacification than CTU, but there was no significant difference in the opacification grade of the renal pelvis. Unfortunately prospective comparative studies on RUP and CTU in UUTTs are very sparse.

Chapter 7 comprises a retrospective study on the performance of initial RUP in patients with pathologically proven UCC of their bladder and/or upper tract. Feasibility, sensitivity, specificity and accuracy of the RUP were assessed in 122 patients with a follow up of at least two years. RUP turned out to be a feasible technique and the initial RUP was very sensitive, and specific, and highly accurate for the early detection of UUTTs. In 11 patients a UUTT was detected without missing one. Furthermore the RUP was inconclusive in 20 patients.

RUP has the advantages that one needs no intravenous contrast and compared to CTU the radiation exposure is minimal. However, it is an invasive examination which gives no information about other anatomical structures than the ureter and the pyelocalyceal system. These issues should be discussed with the individual patient, especially while in our clinic the first RUP can be often combined with a TUR of the bladder tumor and in the follow up it can be easily combined with the repeated routine control cystoscopies.



Samenvatting

Dit proefschrift is gericht op de resultaten van diagnose en behandeling van urotheelcelcarcinoom (UCC). Afhankelijk van de locatie wordt urotheelcelcarcinoom blaaskanker respectievelijk hoge urineweg tumor (UUTT) genoemd.

Na een algemene inleiding over de diagnose en behandeling van UCC van de blaas en de hoge urinewegen (UUT) is het proefschrift opgedeeld in twee delen. Het eerste deel is gewijd aan de blaaskankerzorg binnen verschillende regio's in Nederland in een tijd dat er alleen Europese en Amerikaanse richtlijnen beschikbaar waren. De zorgpatronen van zowel patiënten met een zogenaamd hoog risico niet-spierinvasief blaascarcinoom (NMIBC) als van patiënten met spierinvasief blaascarcinoom (MIBC) zijn geëvalueerd teneinde te kunnen bepalen welke invloed patiënt, tumor en arts gerelateerde factoren hebben gehad op de behandelkeuzes en de behandeluitkomsten.

In het tweede deel van het proefschrift wordt vooral de toepassing van urografie met betrekking tot het opsporen en behandelen van UCC van de hoge urinewegen behandeld. De geschiedenis en achtergrond van de verschillende urografische technieken worden in detail besproken. Sinds de dertiger jaren van de vorige eeuw zijn er verscheidene soorten beeldvormende technieken gebruikt maar tegenwoordig wordt de computertomografie scan met urografische fase (CTU), na het inspuiten van intraveneus contrast, het meest frequent gebruikt. Alhoewel niet routinematig in de meeste urologische praktijken gebruikt, speelt het retrograde ureteropyelogram (RUP) een belangrijke rol. Dat heeft vooral te

maken met de uitstekende toegang tot röntgen faciliteiten gedurende de afgelopen vier decennia.

In twee studies wordt de uitvoerbaarheid en de efficiëntie van de RUP bij het stellen van de diagnose UCC van de UUT nagegaan. In de eerste wordt de mate van opacificatie van RUP met die van de CTU vergeleken en in de tweede de nauwkeurigheid van RUP bij het vroegtijdig opsporen van UUTTs geëvalueerd.

Deel I

Urotheelcelcarcinoom van de blaas - Zorgpatronen in relatie tot uitkomst

Het belangrijkste doel was om de behandeling van blaaskanker in verschillende regio's in Nederland sinds de negentiger jaren te evalueren. In die tijd werden aanbevelingen ten aanzien van aanvullende behandeling na de endoresectie bij patiënten met NMIBC en na de radicale cystectomie in geval van hoog risico NMIBC weliswaar internationaal min of meer geaccepteerd, maar over het algemeen niet geïmplementeerd. De Nederlandse richtlijn ten aanzien van de behandelingen van blaascarcinoom kwam pas in 2009 beschikbaar. Wij hebben drie retrospectieve studies verricht waarin de zorgpatronen van patiënten met NMIBC en MIBC in twee geografisch verschillende Integrale Kanker Centrum (IKC) regio's in Nederland werden geanalyseerd. Deze regio's bestonden uit de Integraal Kankercentrum Noord-Nederland en de Eindhovense IKC en omvatten samen twintig middelgrote tot grote en vijf kleine algemene ziekenhuizen.

Het Nederlandse registratienetwerk van histo- en cytopathologie (de zogenoemde PALGA) doet verslag van alle gediagnosticeerde maligniteiten aan de IKC's. De Nederlandse 'Hospital Discharge Databank' vult de gegevens aan. Vervolgens verzamelt speciaal hiertoe opgeleid personeel van de IKC data over demografie, comorbiditeit, diagnose, staging, behandelingen en follow up uit de statussen, inclusief de verslagen van histopathologisch onderzoek en operatieverslagen.

In **Hoofdstuk 2** hebben we de zorgpatronen uit de periode van 1997-2002 van patiënten met primair gediagnosticeerd hoog risico NMIBC uit de regio van het Integraal Kankercentrum Noordoost Nederland geëvalueerd. Factoren die de keus voor behandelingen bepaalden zoals geslacht, leeftijd, comorbiditeit en al dan niet opleidingsziekenhuis werden geanalyseerd.

Na de selectie van patiënten op basis van de tumorkarakteristieken en op volledigheid van de gegevens kon een cohort van 412 patiënten uit drie opleidings- respectievelijk 12 niet-opleidingsziekenhuizen worden geanalyseerd. Slechts 77 percent van de hoog risico blaaskanker patiënten kreeg na de endoresectie van de tumor aanvullende blaasinstillaties toegediend. Slechts 34 procent werd behandeld met intravesicale inductie van Bacillus Calmette-Guérin of intravesicale mitomycine toedieningen. Hogere leeftijd en niet-opleidingsziekenhuis bleken geassocieerd met minder of geen aanvullende behandelingen. Deze verschillen kwamen echter niet significant tot uitdrukking in meer 5-jaars recidieven of een afname in progressie vrije overlevingscijfers.

In **Hoofdstuk 3** hebben we uit dezelfde periode 1997-2002 een cohort van 548 patiënten met primair gediagnosticeerd MIBC geëvalueerd en beschreven in een observationele studie. De vraag was welke factoren bepalend waren bij de keuze van behandeling van patiënten met MIBC. Hiervoor werden de volgende variabelen geëvalueerd: geslacht, leeftijd, comorbiditeit en het TNM stadium. Als uitkomstmaat voor de behandelkeuzes werden de 5-jaars ziektevrije overleving en de 5-jaars ziekte specifieke overleving bepaald. De gouden standaard bij de behandeling van patiënten met het MIBC, de radicale cystectomie, werd slechts bij één derde van de patiënten gevolgd.

TNM stadium en leeftijd bleken als meest significante variabelen om af te wijken van de aanbevolen behandelkeuze bij de overige van de patiënten. Opmerkelijk genoeg bleek de factor comorbiditeit er minder toe te doen dan de twee voornoemde variabelen. Bij de patiënten (n=205 van de 548) die een cystectomie ondergingen waren zowel het TNM stadium, leeftijd als comorbiditeit onafhankelijke variabelen met betrekking tot de ziekte specifieke overleving.

In **Hoofdstuk 4** wordt een groot cohort van ongeselecteerde patiënten met MIBC uit de regio van de Eindhovense IKC beschreven. Het doel van de studie was om vast te stellen of hogere leeftijd, sociaal economische status (SES) en de aanwezigheid van comorbiditeit bepalende factoren zouden kunnen zijn voor zowel de keuze van behandeling als in de overleving van patiënten met MIBC in deze regio. Alle 2455 patiënten werden gediagnosticeerd en behandeld in de periode van 1997 tot 2009, waarin de radicale cystectomie nog niet gecentraliseerd was. Een hogere SES bleek

zowel een grotere kans te geven op het ondergaan van een cystectomie als een grotere kans op een betere overleving nadien. Leeftijd boven de 75 jaar en ernstige comorbiditeit waren onafhankelijke voorspellers voor het afzien van cystectomie. De patiënten die radicale cystectomie, uitwendige radiotherapie of inwendige radiotherapie ondergingen leefden langer onafhankelijk van leeftijd, SES en ernstige comorbiditeit. Van de genoemde behandelmodaliteiten was cystectomie geassocieerd met de beste overleving.

Deel II

Urotheelcelcarcinoom van de hoge urinewegen – De rol van urografie

Een UUTT kan als primaire solitaire tumor voorkomen maar ook als UUTT ten tijde van de eerste presentatie van een blaaskanker. Een UUTT kan ook worden ontdekt in de loop van de follow up van primair hoog risico NMIBC of MIBC. De afgelopen honderd jaar zijn er verscheidene beeldvormende technieken gebruikt om de UUT in beeld te brengen en UUTTs in het bijzonder. Al deze technieken zijn gebaseerd op urografie. Dit betekent dat tijdens een dergelijk onderzoek het lumen van de ureter en het pyelocalcieel systeem zijn gevuld (geopacificeerd) met contrastvloeistof.

Tegenwoordig wordt in de Europese richtlijn CTU aanbevolen als eerste keus beeldvormende techniek. Van de CTU wordt aangenomen dat deze de beste resultaten geeft met betrekking tot het opsporen van tumoren in de UUT. Het tweede gedeelte van het proefschrift is vooral bedoeld om de beeldvorming van de UUT nader toe te lichten om de specifieke keuze voor CTU beter te begrijpen. Er zijn nauwelijks studies zijn waarin de betrouwbaarheid van de RUP, één van de alternatieven voor CTU, bij het opsporen van UUTT onderzocht is.

Hoofdstuk 5 biedt een overzicht van de geschiedenis van de urografie van de UUT. De uitvinding van een instrument om de urethra te kunnen sonderen en de ontwikkeling van op elektriciteit werkend licht leidden tot de cystoscoop. Vanaf dat moment konden de ureter- uitmondingen in de blaas worden waargenomen terwijl eerder slechts blinde katheterisatie mogelijk was. Iets meer dan een eeuw geleden leidde de ontdekking van röntgenstralen gecombineerd met het gebruik van contrastvloeistof tot een wezenlijke doorbraak in de beeldvorming van de urinewegen.

Afhankelijk van de indicatie (stenen, tumor, hydronefrose etc.) kiest men anno 2014 voor beeldvormend onderzoek. Dit hoofdstuk gaat over beeldvormende technieken die afwijkingen van het urotheel van de UUT

kunnen weergeven. Het steeds wijder verbreid gebruik van de CTU als eerste keuze kan schadelijke gevolgen met zich meebrengen, onder andere voor wat betreft de blootstelling aan in potentie carcinogene röntgenstraling en nefrotoxische eigenschappen van intraveneus toegediend contrastmiddel. Deze nadelen worden ook in dit hoofdstuk nader toegelicht besproken.

Om afwijkingen in de kelken, het nierbekken en de ureter af te beelden is een volledige intraluminale vulling met contrast (opacificatie) nodig. De aanname in **Hoofdstuk 6** is dat er met volledige opacificatie meer laesies in de UUT kunnen worden gediagnosticeerd en wellicht in een vroeger stadium. De vraag was of er een verschil is in de mate van opacificatie tussen CTU en RUP. In deze retrospectieve 'single center cohort' studie hebben we gebruik gemaakt van een semi-kwalitatieve methode om de mate van opacificatie vast te stellen bij patiënten die zowel een CTU als een RUP hadden ondergaan. De gehele ureter toonde bij RUP een significante hogere opacificatie dan bij CTU maar er kon geen verschil worden aangetoond in de mate van opacificatie van het pyelocalcieel systeem. Helaas zijn er nauwelijks prospectief vergelijkende studies van de RUP met de CTU beschreven.

Hoofdstuk 7 omvat een retrospectieve studie waarin de resultaten van een initiële RUP bij patiënten met een pathologisch bewezen UCC van hun blaas en/of UUT wordt nagegaan. Bij 122 patiënten, met een follow up duur van minstens twee jaar, werden de uitvoerbaarheid, sensitiviteit, specificiteit en accuratesse van de RUP vastgesteld. RUP bleek een goed uitvoerbare techniek. Het resultaat van de RUP bleek bij 20/122 patiënten niet voldoende om conclusies uit het onderzoek te trekken. De initiële RUP bleek zeer sensitief en specifiek met een hoge accuratesse voor de vroege opsporing van UUTTs. Bij 11/102 patiënten met een afwijkende RUP werd een UUTT vastgesteld.

RUP heeft de voordelen dat er geen intraveneus contrast nodig is en dat de blootstelling aan röntgenstralen minimaal is ten opzichte van CTU. RUP is echter wel een invasief onderzoek dat geen informatie geeft over anatomische structuren anders dan de intraluminale urinewegen. Genoemde aspecten zouden moeten worden besproken met de individuele patiënt. Temeer daar waar in onze kliniek de initiële RUP eenvoudig kan worden gecombineerd met de endoresectie van een blaastumor alsmede gedurende de follow up met de herhaaldelijke controle cystoscopieën.