

SAMENVATTING

Blaastumoren die zijn doorgroeid in de spier van de blaas noemen we spierinvasief. Deze tumoren gedragen zich zeer agressief en zijn vaak dodelijk. Dat komt doordat de kans groot is dat zij snel doorgroeien of zich verspreiden (metastaseren) in de lymfeklieren of in organen op afstand (lever, longen, botten) (**hoofdstuk 1**).

Deel I

Het in beeld brengen van de mate van lokale doorgroei en de aanwezigheid van lymfeklier- of afstandsmetastasen noemt men stadiëring. De stadiëring van spierinvasieve blaaskanker gebeurt standaard met een CT-scan van de thorax en het abdomen. Op CT wordt echter meer dan een kwart van de metastasen gemist en ook de lokale doorgroei is niet optimaal vast te stellen.

Positron emissie tomografie (PET) is een andere beeldvormingstechniek, waarbij een radioactieve tumortracer (FDG) wordt toegediend die op dezelfde manier als suiker in de cellen wordt opgenomen. Doordat kanker een verhoogde verbranding heeft, nemen de cellen de radioactieve stof op en wordt de kanker zichtbaar. Tegenwoordig wordt een PET-scan vaak gecombineerd met een CT-scan: PET/CT.

Het eerste doel van dit proefschrift was om te onderzoeken of PET/CT van toegevoegde waarde is bij het stadiëren van spierinvasieve blaaskanker.

Allereerst hebben we gekeken naar de blaastumor zelf. We weten dat FDG wordt uitgescheiden via de urine. Op het moment van de PET/CT-scan zit de blaas meestal vol met FDG-actieve urine, waardoor blaastumoren niet herkend kunnen worden. In **hoofdstuk 2 en 3** hebben we twee verschillende methoden getest met als doel de zichtbaarheid van blaastumoren te verbeteren. De eerste methode hield in dat we de blaas via een katheter spoelden en/of vulden met een zoutoplossing voordat de PET/CT-scan plaatsvond. We vonden dat de zichtbaarheid van de blaastumoren inderdaad verbeterde na spoelen en vullen. De methode had echter belangrijke praktische bezwaren; zo moest bij iedereen een transurethrale katheter geplaatst worden, gaf het vullen van de blaas veel klachten en was de procedure erg arbeidsintensief. De tweede methode hield in dat we de patiënten na het injecteren van de FDG extra vocht gaven samen met diuretica (plasmedicatie). Het doel was dan dat de FDG-actieve urine voor de scan werd uitgeplast. Ook door middel van deze methode konden de blaastumoren beter worden gezien dan bij de standaard scanmethode. Daarnaast was deze methode een stuk beter uitvoerbaar en minder invasief dan de eerste methode. Wel zagen we dat er bij ongeveer de helft van de patiënten er alsnog FDG-actieve urine aanwezig bleef in de blaas, wat leidde

tot foutpositieve en onduidelijke uitslagen. Daarom lijkt PET/CT vooralsnog te onnauwkeurig voor het in beeld brengen van blaastumoren, en derhalve niet van toegevoegde waarde voor de lokale stadiëring.

Vervolgens hebben we gekeken naar de lymfeklier- en afstandsmetastasen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat PET/CT beter is in het diagnosticeren van lymfeklier- en afstandsmetastasen van blaascarcinoom dan CT alleen. Of deze toegenomen diagnostische waarde ook van klinisch belang is, moet blijken uit de mate waarin de behandeling van blaaskankerpatiënten verandert door middel van PET/CT-beeldvorming. Dit onderzochten we in **hoofdstuk 4**. We vonden dat PET/CT in bijna een kwart van de patiënten additionele lymfeklier- of afstandmetastasen aantoonde die niet gevonden werden op conventionele CT's. Dit leidde tot een verandering van de behandeling van bijna 20% van de patiënten met spierinvasief blaascarcinoom: Meer patiënten werden op basis van de PET/CT-scan geselecteerd voor neoadjuvante chemotherapie en bij een ander deel bleek er onverwacht sprake van uitgebreide metastasering, waardoor geen curatieve behandeling meer mogelijk was. Daarnaast bleek een groep patiënten een tweede primaire tumor te hebben (bijvoorbeeld in de darm of in de slokdarm). De aanwezigheid van verdachte extravescicale laesies op PET/CT bleek ook een onafhankelijke voorspeller voor de overleving, beter dan enkel de geregistreerde metastasen op CT (**hoofdstuk 5**).

Tenslotte onderzochten we de betrouwbaarheid van de PET/CT voor het vaststellen van de respons op vier kuren neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met een lymfogeen gemetastaseerde spierinvasieve blaastumor (**hoofdstuk 6**). Dit was een pilotstudie met een klein aantal patiënten, waaruit we voorzichtig konden concluderen dat PET/CT potentieel zinvol is voor deze indicatie. Dit moet echter nog bevestigd worden in grotere series. Daarnaast zou het mooi zijn als al eerder, bijvoorbeeld na een of twee kuren, vastgesteld kan worden of een tumor chemosensitief is, zodat eerder gewisseld kan worden van chemotherapeutikum of in ieder geval van zinloze chemokuren kan worden afgezien.

Deel II

In het tweede deel van dit proefschrift evalueerden we verschillende aspecten van de behandeling van spierinvasief blaascarcinoom.

In hoofdstuk 7 en 8 betrof dit chirurgische aspecten. De standaard chirurgische behandeling van het spiervasief blaascarcinoom is een radicale cystectomie (verwijderen van de blaas). Bij mannen wordt daarbij tevens de prostaat verwijderd. Dit leidt vaak tot belangrijke seksuele functiestoornissen. In **hoofdstuk 7** beschreven we de langetermijnresultaten van een aangepaste operatietechniek waarbij de prostaat gespaard kan blijven: de prostaatsparende

cystectomie. Op basis van deze serie blijkt dat de oncologische resultaten na deze procedure relatief goed zijn (vergelijkbaar met die na een standaard cystectomie) en dat bij de meeste mannen de erecties behouden kunnen blijven. Derhalve lijkt de prostaatsparende cystectomie een oncologisch veilig alternatief met goede functionele resultaten. Wel is het belangrijk om van tevoren zeker te weten dat deze mannen geen prostaatkanker hebben of doorgroei van blaaskanker in de prostaat.

Bij een cystectomie worden altijd de omringende lymfeklieren verwijderd (bekkenklierdissectie). Bij een bekkenklierdissectie wordt het aantal verwijderde lymfeklieren als prognostische factor gezien en daarmee ook als kwaliteitsmaat voor de uitgevoerde dissectie. In een eerdere studie werd gevonden dat er grote verschillen bestonden in de lymfeklieropbrengst na bekkenklierdissectie, ondanks dat deze procedures door dezelfde chirurg bij vergelijkbare patiënten werden uitgevoerd. Mogelijk wordt dit verschil verklaard door verschillende pathologische technieken. Wij vonden in **hoofdstuk 8** dat het verschil in aantal gerapporteerde lymfeklieren geen duidelijke invloed had op de overleving. Op basis van deze bevindingen menen wij dat er eerst overeenstemming moet worden bereikt over de histopathologische beoordeling van de bekkenklierdissectiepreparaten alvorens het aantal lymfeklieren daadwerkelijk als prognostische factor en als kwaliteitsmaat voor chirurgie kan worden gebruikt.

Hoofdstuk 9, 10 en 11 gaan over neoadjuvante chemotherapie voor het spierinvasief blaascarcinoom. Neoadjuvante chemotherapie zorgt voor vermindering van de tumorlast en geeft overlevingswinst aan patiënten met spierinvasief blaascarcinoom. Veel patiënten komen, meestal door nierfunctiestoornissen, echter niet in aanmerking voor de standaard chemotherapieschema's die cisplatina bevatten. In **hoofdstuk 9** hebben we onderzocht of bij deze patiënten een minder toxisch schema, bestaande uit gemcitabine en carboplatin, kan worden overwogen als alternatief. Wij vergeleken een groep die een standaard cisplatinaschema kreeg met een groep patiënten die carboplatin kreeg en vonden vergelijkbare responsratio's en ziektevrije overleving. Op basis hiervan lijkt carboplatin-houdende neoadjuvante chemotherapie een redelijk alternatief voor blaaskankerpatiënten die niet in aanmerking komen voor cisplatina.

In **hoofdstuk 10** onderzochten we of neoadjuvante chemotherapie van invloed is op het vóórkomen van (occulte) lymfekliermetastasen. Daartoe onderzochten we in een cohort van blaaskankerpatiënten die op basis van beeldvorming geen lymfekliermetastasen leken te hebben, de aanwezigheid van lymfekliermetastasen in het dissectiepreparaat. We vergeleken dit aantal van de patiënten die neoadjuvante chemotherapie kregen met dat van patiënten die geen neoadjuvante chemotherapie kregen. We vonden dat er in de groep met neoadjuvante

chemotherapie minder vaak lymfekliermetastasen werden gevonden in het dissectiepreparaat. Deze data suggereren dat neoadjuvante chemotherapie naast invloed op de grootte van de tumor en op de overleving, ook van invloed is op het vóórkomen van lymfekliermetastasen.

In **hoofdstuk 11** werd de overleving van patiënten met lymfogeen gemetastaseerd blaascarcinoom onderzocht nadat zij behandeld waren met neoadjuvante chemotherapie. De overleving van deze patiënten blijkt over het algemeen slecht. Toch had een kwart van onze patiëntengroep een complete pathologische respons na neoadjuvante chemotherapie. Deze groep had ook een betere overleving dan de patiënten zonder complete respons. Dit onderzoek toont aan dat respons op neoadjuvante chemotherapie een voorspeller is voor overleving van patiënten met lymfogeen gemetastaseerd blaascarcinoom.

Deel III

Het derde deel van dit proefschrift bestaat uit een drietal andere blaaskankergerelateerde manuscripten. De definitieve diagnose blaascarcinoom wordt gesteld door middel van een transurethrale resectie van de blaastumor. Vaak wordt postoperatief een intravesicale chemotherapiespoeling gegeven. In **hoofdstuk 12** wordt een serie patiënten beschreven met extravasatie van de intravesicale chemotherapie na een transurethrale resectie. Hieruit blijkt dat deze extravasatie gepaard kan gaan met ernstige complicaties, zoals uitgebreide necrose, en dat het vaak lang duurt voordat de diagnose wordt gesteld, omdat men weinig bedacht is op deze complicatie.

Hoofdstuk 13 is een literatuurstudie naar de rol van biomarkers voor het voorspellen van de respons op neoadjuvante chemotherapie bij spierinvasief blaascarcinoom, en op intravesicale spoelingen voor niet-spierinvasief blaascarcinoom. Wat betreft het voorspellen van de respons van spierinvasief blaascarcinoom op neoadjuvante chemotherapie lijken moleculaire biomarkers potentieel zinvol. Tot op heden zijn de resultaten van de verschillende markers echter inconclusief en derhalve nog niet bruikbaar in de praktijk.

Tenslotte werden in **hoofdstuk 15** de resultaten van dit proefschrift bediscussieerd, geplaatst binnen de context van de huidige standaarden en werden er suggesties gedaan voor vervolgonderzoek.

Wat betreft de beeldvorming kunnen we concluderen dat deze cruciaal is voor de evaluatie van het spierinvasieve blaascarcinoom, vooral voor stadiëring en follow-up na behandeling. Hoewel er vooralsnog geen rol voor PET/CT weggelegd lijkt op het gebied van lokale stadiëring, wordt zijn rol bij het stadiëren van lymfeklier- en afstandsmetastasen steeds duidelijker en groter. Naast betere stadiëring biedt PET/CT mogelijkheden tot het beter bepalen van de optimale