

## **Chapter 11:**

### **Summary / Samenvatting**

---



## Summary

---

In the Netherlands radical cystectomy is the gold standard treatment for therapy resistant superficial bladder cancer and muscle invasive bladder cancer. In addition to oncological outcome, quality of life issues gained increasing importance in the treatment of bladder cancer with new interest in bladder sparing strategies and operative techniques improving functional outcome. Nerve sparing surgery made it feasible to restore the lower urinary tract with improved continence rates and maintained sexual function after cystectomy, but despite nerve sparing, the results with respect to preserving potency often do not meet the expectations. An alternative might be a prostate sparing cystectomy in suitable patients. The major critic on organ preserving approaches and prostate sparing cystectomy in muscle invasive bladder cancer is the fear of compromising oncological results, both in terms of local recurrence and mortality. This thesis describes the results of the applied treatments for bladder cancer in the region of greater Amsterdam, and explores the oncological and functional results after dissimilar treatment strategies (cystectomy, prostate sparing cystectomy, and bladder sparing modalities) for different types and stages of bladder cancer.

**Chapter 1** contains a general introduction on the treatment of bladder cancer and describes the outline of the thesis.

In **chapter 2** we describe a population based study of survival and the local recurrence rate (LRR) after cystectomy of all patients diagnosed with bladder cancer between 1988 and 2001 in the region of greater Amsterdam, which covers a population of 2.84 million people. Data were retrieved from the Amsterdam Cancer Registry. For all patients who underwent a cystectomy between 1988 and 1997, information on local recurrence and the vital status was collected from the medical records. Five-year relative survival for all bladder cancer cases combined (n=8,321) was 75%. For clinical stage 0-a this was 99%, decreasing to 85% for stage 0-is and 82% for stage I, and to 44%, 28% and 9% for stages II, III and IV, respectively. Five-year relative survival after cystectomy was 81%, 44% and 23% for stages II, III and IV, respectively. The LRR after cystectomy (n=566) was 19% for all cases and institutions combined. The LRR increased with higher pT-stages and reached 11%, 23% and 31% for stage II, III and IV respectively, and was slightly lower in oncological centres (18%) than in community hospitals (20%), but this difference is not significant. These survival figures are higher than the European average, but below the figures for the United States. Only one in three stage II-III patients was treated with cystectomy which is remarkably low in view of the consensus in the Netherlands that cystectomy is the preferred treatment for stage II-III bladder cancer. After cystectomy, a local recurrence occurred in one out of five patients, and prognosis for these patients is poor. Despite this, a relative high stage-specific survival is experienced after cystectomy.

Staging the disease according to TNM classification plays a key role in therapeutic strategy and prognosis. Lymph node metastases are the most important prognostic variable in determining the outcome after cystectomy. In **chapter 3** we describe the effect of neoadjuvant chemotherapy (MVAC) in 52

patients with histologically proven positive lymph nodes, treated with MVAC and post-chemo surgery in case of partial or complete response. Nine patients received less cycles than they were planned for because of drug related toxicity, and twelve patients did not undergo post-chemo surgery (because of no response, irresectable tumour despite PR, or not fit due to MVAC-related toxicity). Complete response (CR), partial response (PR) and stable/progressive disease (SD) was attained in 29%, 57% and 14%, and resulted in a 5-year survival of 42%, 19% and 0% respectively. Objective response (HR=4.1), especially complete response (HR=8.0), was independently associated with survival. The prognostic values of lymph node status and bladder-tumour status after MVAC were evaluated separately: a tumour-negative bladder combined with tumour-negative nodes was associated with improved survival (HR=4.4), as was a tumour-negative lymph node region in the presence of residual bladder disease (HR=2.8). All patients with post-chemo tumour-positive nodes died within two years. In the resected specimens residual disease was found in 4/15 clinically complete responders, while no tumour could be detected in 3/29 patients clinically assessed as partial responders. So bladder cancer with involved lymph nodes is responsive to MVAC, albeit at the cost of considerable toxicity. This response is associated with improved survival, and these data suggest that lymph node status after MVAC is more important than local tumour status in this aspect. Post-chemo surgery in this series appeared, in the absence of reliable non-invasive methods, the most adequate method of response evaluation, and leads in limited partial responders to long-term progression free survival.

Apart from stage and grade the histological subtype is important in defining the definite treatment strategy. Small cell carcinoma is a rare and distinct histological entity, characterised by an aggressive clinical course with early metastasised spread and dismal prognosis. In **chapter 4** we evaluate the feasibility and efficacy of a therapeutic algorithm for the management of small cell carcinoma (SCC) of the bladder. This algorithm is derived from treatment protocols of small cell lung cancer (SCLC) based on a two-stage system of limited and extensive disease. Over a period of 10 years, 25 consecutive patients with SCC of the bladder were defined as having limited disease or extensive disease in analogy to SCLC. Patients with limited disease were eligible to systemic chemotherapy and sequential radiotherapy with curative intent. Patients unfit for chemotherapy were offered salvage cystectomy for large symptomatic tumours or radiotherapy in the absence of local symptoms. Patients with extensive disease were offered palliative chemotherapy. Seventeen patients (68%) had limited disease and 8 (32%) extensive disease, with a survival of 12 months (range 4-84 months) versus 5 months (range 2-17 months). Nine patients (52%) with limited disease could not undergo chemoradiation because of reduced performance, progression or drug-related death. Regardless of tumour stage, overall survival of patients receiving chemotherapy (n =13: 10 limited and 3 extensive disease) was 15 months (range 4-52 months) versus 4 months (range 2-84 months) for patients who did not receive chemotherapy (n =12: 7 limited and 5 extensive disease) (p 0.003). None of the patients who died of disease, died of locoregional tumour progression. These data underline the poor prognosis of SCC of the bladder, which may only be influenced by extent of the disease at

diagnosis and combination chemotherapy. Chemo-radiation based on two-stage algorithm of limited and extensive disease can lead to long-term remission and potentially cure in some. However, co-morbidity and a reduced performance status precluded chemoradiation in more than half of the patients.

Patients with solitary, organ confined T1-T2 invasive bladder cancer of  $\leq 5$  cm can be treated with a bladder sparing strategy by transurethral resection, combined with a course of external beam radiotherapy (30 Gy) followed by 40 Gy brachytherapy. In the **5th chapter** we evaluate the long-term survival following brachytherapy and cystectomy. The overall and disease specific survival rates of 108 brachytherapy-patients are compared with those of 77 patients with T1 –T2 invasive bladder cancer treated with cystectomy. The 5 / 10 year overall survival rates were 62% / 50% after brachytherapy and 67% / 58% after cystectomy ( $p=0.67$ ), while disease specific survival rates were 73% / 67% after brachytherapy and 72% / 72% after cystectomy ( $p=0.28$ ). When adjusted for age, multiplicity, T-stage, N-stage and grade, the 5 / 10 year overall survival rates were 65% / 53% after brachytherapy and 62% / 51% after cystectomy, respectively. The adjusted disease specific survival rates were 75% / 70% after brachytherapy and 66% / 66% after cystectomy. So this study does not provide evidence regarding survival against the use of bladder preservation with brachytherapy for patients with solitary, T1-T2 invasive bladder cancer of  $\leq 5$  cm diameter, seeking bladder-sparing alternatives to radical cystectomy. In **chapter 6** we evaluate the long-term results, morbidity and functional results of the different urinary diversions after salvage cystectomy for recurrent bladder cancer after interstitial radiotherapy (IRT) ( $n=14$ ) and external beam radiotherapy (EBRT) ( $n=13$ ). The 5-year overall survival after cystectomy was 54% in the group treated with IRT, 14% in the group treated with EBRT. Tumour-category, response to radiation, ASA-score, and complete tumour resection were of significant influence on survival. Five out seven patients with incomplete resection died because of local disease, with a median survival of five months. Clinical understaging after radiotherapy occurred in 41%. Nine patients had an orthotopic neobladder, with complete day- and night time continence in 89% and 41%, with good voiding function in all patients but one. Early complication rate was 22%, late complication rate was 66% (for Bricker: 50% and 0%, for Indiana: 29% and 50%). In four out of six patients with a prostate sparing cystectomy erectile function was maintained. We concluded that salvage cystectomy can be performed with acceptable morbidity and any type of urinary diversion. A highly significant factor for adverse outcome and death from local tumour-recurrence was incomplete resection, suggesting that salvage cystectomy should only be attempted if complete resection is probable.

In an attempt to improve continence rates and sexual function after cystectomy the prostate-sparing cystectomy (in contrast to the standard cysto-prostatectomy) was developed. Two articles presenting our results are provided in **chapter 7**. The first article describes the functional outcome on erectile function, continence and voiding, and local and distant cancer recurrence rates of the first 44 patients treated in the AvL/NKI by cystectomy with preservation of the prostate, seminal vesicles and vasa deferentia, after which a Studer type neobladder was anastomosed to the prostate. After a median follow-up of 42

months, 13 (30%) patients died of cancer. All 13 experienced widespread disease, in 3 patients combined with a pelvic recurrence (6.9%). The 3-year survival was 86% for pT $\leq$ 2N0, 63% pT3N0, and 39% for node positive tumours (anyT Npos). Prostate cancer was diagnosed in 1 patient 5 years after treatment, and recurrent carcinoma in situ in the prostatic urethra in another patient. Complete day- and nighttimes continence was achieved in 95% and 74% respectively. Erectile function was maintained in 77.5%, impaired in 12.5%, and absent in 10%. Thus, oncological and functional results are good. The second article compares the results of 63 patients treated with Prostate Sparing Cystectomy (PSC) with the results of patients treated with standard cystoprostatectomy (SC), after matching for clinical and pathological characteristics. The 3 and 5-year disease specific survival rates were 77% and 66% in the PSC group and 68% and 64% in the SC group. Local recurrence rate was 7.9% and 16% for the PSC and the SC group respectively, distant recurrence rate was 29% and 33%. Subsequent prostate cancer was detected in 3% in the PSC group. None of these patients died of prostate cancer. In the SC group final pathology disclosed 18% prostate cancer. So, local recurrences were not diagnosed more frequently after PSC group, and outcomes of both procedures are comparable with contemporary cystoprostatectomy series. Oncological results until now are promising, but need to be confirmed after longer follow-up and in larger trials. Prostate sparing cystectomy should not be regarded as a standard procedure, but until now we consider this procedure oncologically safe in meticulously selected and well informed, highly motivated patients.

In **chapter 8** we describe the association between clinical factors, complication rates, functional results and metabolic complications of the four most widely used diversions after cystectomy in 281 patients. These diversions are; an ileal conduit according to Bricker (IC; 118 patients), an Indiana pouch (IP; 51 patients), and orthotopic diversions after cystectomy/neobladder, (N; 62 patients) or prostate sparing cystectomy (PSC; 50 patients). 44% of the patients developed early complications; IC 48%, IP 43%, N 42%, and SPCN 38%. High ASA-score was the only variable significantly associated with early major complications (ASA 1 vs. 3: HR 0.32; 95%C.I. 0.14-0.72). Late complication rate was 51% with less complications in the IC-group; IC 39%, I 63%, N 59%, and SPCN 60%, which was explained by less uncomplicated urinary tract infections (1/3 of all late complications) in the I.C. group. There were no differences in experienced late major complications. We found no significant association between tumour stage, ASA, age, pre-operative radiotherapy, gender and diversion related complication rates. Complete day-night time continence was achieved in 96%-73% after IP, 90%-67% after Neobladder, and 96%-67% after SPCN. Metabolic changes were found in 24% of the patients; 21% after IC, 26% after IP, and 28% after orthotopic diversion (neobladder and SPCN combined). Low vitamin B12 was measured in 23%, 15% and 15% respectively. The conclusions are that cystectomy with any subsequent diversion remains a procedure with considerable morbidity, and high ASA-score was associated with more early complications. Orthotopic diversions provide good functional results, but at the cost of more late complications compared to ileal conduits. Provided that patients' choice is based on thorough pre-operative consultation, we found no

evidence that age, ASA-score, positive lymph nodes, extravesical tumour growth, or previous radiotherapy are contraindications per se for any diversion.

Follow-up after cystectomy can be regularly scheduled, risk adjusted, or symptom based. In absence of uniform follow-up schedules we evaluated the efficacy of follow-up based on the patterns of recurrence, relapse presentation and survival after cystectomy in **chapter 9**. For this purpose the records of 343 patients with regular follow-up after cystectomy were reviewed for primary site of recurrence, accompanying symptoms, means of recurrence diagnosis, and clinicopathological factors. The risk of a recurrence was related to increasing pT, tumour positive lymph nodes, tumour positive surgical margins, and pre-operative dilatation of the upper urinary tract, and low and high risk groups were defined consequently. 84% of all recurrences occurred within 2 years, with only one recurrence beyond 2 years in the low risk group. The minority of all patients (34%) is a-symptomatic at time of recurrence, but symptomatic recurrences were adversely associated with survival. CT-scans and chest X-rays accounted for 90% of the diagnostic tools to detect a recurrence in patients without symptoms. Thus, a-symptomatic patients may benefit from early treatment after disease recurrence. A risk adjusted follow-up strategy based on stage of disease and additional clinicopathological factors can dichotomise patients at high and low risk for recurrence, which can result in less frequent and more cost-effective follow-up as compared to a fixed schedule. The majority of recurrences however presents with symptoms, and at present the success of recurrence treatment is limited with low cure rates.

## Samenvatting

---

In Nederland is cystectomie de standaardbehandeling voor therapieresistent oppervlakkig blaascarcinoom en spierinvasief blaascarcinoom. Naast de oncologische resultaten is kwaliteit van leven steeds belangrijker geworden in deze behandeling. Dit heeft geleid tot nieuwe operatieve technieken gericht op het sparen van de blaas en op verbeterde functionele resultaten na cystectomie. Zenuwsparende technieken leidden tot betere continëntie en seksuele functies na cystectomie, maar ondanks deze ontwikkelingen zijn de resultaten wat betreft potentie vaak nog onvoldoende.

Voor goed geselecteerde patiënten is de prostaatsparende behandeling een alternatief. De kritiek op deze prostaat- of blaassparende behandelingen is dat het mogelijk slechtere oncologische resultaten zou opleveren, zowel wat betreft overleving als lokale recidieven. In dit proefschrift beschrijven we de resultaten van de toegepaste behandelingen in en rond Amsterdam (de IKA-regio), en de oncologische en functionele resultaten van verscheidene behandelstrategieën (cystectomie, prostaatsparende cystectomie, en brachytherapie) bij verschillende types en stadia van blaaskanker.

In **hoofdstuk 1** geven we een algemene introductie over het blaascarcinoom en leggen we uit hoe het proefschrift is opgebouwd.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we een population based studie over de overleving van alle patiënten met de diagnose blaaskanker tussen 1988 en 2001 in de IKA-regio (2.84 miljoen inwoners), en de kans op lokaal recidief (LR) na cystectomie. Vijf jaar relatieve overleving van alle patiënten (n=8321) was 75%. Voor klinisch tumorstadium 0-a was dit 99%, wat verminderde tot 85% voor stadium 0-is, 82% voor stadium I, 44% voor stadium II, en 28% en 9% voor de stadia III en IV. Na cystectomie was de 5-jaarsoverleving 81%, 44% en 23% voor respectievelijk de stadia II, III en IV. De LR na cystectomie (n=566) was 19% voor alle ziekenhuizen samen, met hogere kans bij hogere tumorstadia; 11%, 23% and 31% voor stadium II, III en IV resp. LR was gering lager in de oncologische centra (18%) dan in de perifere ziekenhuizen (20%), maar dit verschil is niet significant. Slechts één derde van alle stadium II-III patiënten is behandeld middels cystectomie, wat opmerkelijk weinig is gezien de consensus in Nederland dat cystectomie de voorkeursbehandeling is voor deze patiënten. Patiënten die een lokaal recidief ontwikkelen hebben een slechte prognose. Desondanks is de stadium specifieke overleving na cystectomie relatief hoog.

Het stadium van de ziekte volgens de TNM classificatie speelt een belangrijke rol in de keuze van therapie en prognose. Lymfogene metastasering is de belangrijkste voorspeller voor overleving na cystectomie. In **hoofdstuk 3** beschrijven we het effect van neoadjuvante chemotherapie (MVAC) in 52 patiënten met histologisch bewezen tumor positieve lymfeklieren, behandelt met MVAC en post-chemo cystectomie indien er sprake was van een partiële of volledige tumorrespons. Negen patiënten kregen minder cycli dan gepland vanwege toxische neveneffecten, en 12 patiënten ondergingen geen cystectomie (vanwege geen respons, inoperabele tumor ondanks partiële respons, of verminderde algemene conditie door MVAC gerelateerde toxiciteit). Op MVAC had 29% een klinisch complete respons (CR), 57% een partiële response (PR) en



14% een stabiele/progressieve ziekte (SD). Dit resulteerde in een 5-jaars overleving van respectievelijk 42%, 19% en 0%. Iedere respons (HR=4.1), vooral complete respons (HR=8.0) is geassocieerd met een betere overleving. We evalueerden de prognostische waarde van tumorrespons in klieren en blaas separaat; patiënten met tumor negatieve blaas en tumornegatieve klieren leefden langer (HR=4.4.), evenals patiënten met tumornegatieve klieren maar resttumor in de blaas (HR=2.8). Alle patiënten met resttumor in lymfeklieren overleden binnen twee jaar. In de operatieve preparaten werd in 4/15 van de klinische complete responders nog resttumor gevonden, terwijl in 3/29 van de klinische partiële responders het preparaat geen tumor meer bleek te bevatten. Dus, blaaskanker met lymfogene metastasering is gevoelig voor MVAC, maar ten koste van aanzienlijke toxiciteit. Respons is geassocieerd met overleving, en deze data suggereren dat lymfogene respons belangrijker is dan lokale respons. Postchemo chirurgie is de enige echt betrouwbare methode voor responsevaluatie, en leidt in een deel van de partiële responders tot langdurige ziektevrije overleving.

Naast stadium en differentiatie van de tumor bepaalt het histologisch subtype de definitieve therapie. Het kleincellig blaascarcinoom (small cell carcinoma: SCC) is zeldzaam en een aparte histologische entiteit. Het wordt gekarakteriseerd door vroege uitzaaiing en een slechte prognose. In **hoofdstuk 4** evalueren we een therapeutisch algoritme gebaseerd op behandelstrategieën van het veel meer voorkomende kleincellig longcarcinoom (small cell lung cancer: SCLC). SCLC wordt behandeld na indeling in uitgebreide ziekte (extensive disease: ED) en niet uitgebreide ziekte (limited disease: LD). In een periode van tien jaar zijn 25 patiënten met SCC van de blaas behandeld volgens een schema analoog aan dat van SCLC. Patiënten met LD kregen chemotherapie en vervolgens bestraling met curatieve intentie. Patiënten met onvoldoende conditie voor chemotherapie ondergingen een cystectomie bij grote symptomatische primaire tumoren, of bestraling bij afwezigheid van lokale klachten. Zeventien patiënten (68%) hadden LD, acht (32%) ED, met een overleving van twaalf maanden (4-84 maanden) en vijf maanden (2-17 maanden) resp. Negen patiënten (53%) met LD kregen uiteindelijk geen chemoradiatie vanwege onvoldoende conditie, progressie onder chemotherapie of door toxiciteit van de chemotherapie. Zonder indeling naar tumorstadium was de overleving voor patiënten die chemotherapie kregen (n=13: 10 LD en 3 ED) vijftien maanden (4-52 maanden) versus vier maanden (2-84 maanden) voor patiënten die geen chemotherapie konden krijgen (n=12: 7 LD en 5 ED). Geen van de patiënten overleed aan een lokaal recidief. Deze data ondersteunen de slechte prognose van het kleincellig blaascarcinoom. De prognose wordt beïnvloed door de uitgebreidheid van de ziekte en combinatie chemotherapie. Chemoradiatie op basis van een twee stadium algoritme kan leiden tot langdurige remissie en genezing bij sommigen. Comorbiditeit en een matige conditie sloten echter geplande chemoradiatie in de helft van de betrokken patiënten uit.

Patiënten met een solitair T1-T2 blaascarcinoom  $\leq 5$  cm kunnen behandeld worden met een blaasparende strategie door transurethrale resectie, gecombineerd met uitwendige radiotherapie (30 gray) gevolgd door 40 gray

brachytherapie. We vergelijken in **hoofdstuk 5** de algemene overleving en ziektespecifieke overleving na brachytherapie (n=108) met de overleving van patiënten met hetzelfde tumorstadium na cystectomie (n=77). De 5 / 10 jaar overleving was 62% / 50% na brachytherapie en 67% / 57% na cystectomie (p=0.67). Voor de ziektespecifieke overleving was dit 73% / 67% na brachytherapie en 72% / 72% na cystectomie (p=0.28). Na correctie voor leeftijd, multipele tumoren, tumorstadium, klierstatus en graad waren de 5 / 10 jaar overleving 65% / 53% na brachytherapie en 62% / 51% na cystectomie. De gecorrigeerde ziektespecifieke overleving was 75% / 70% na brachytherapie en 66% / 66% na cystectomie. Dus in deze studie zijn er geen aanwijzingen dat brachytherapie de overlevingskans verlaagd bij patiënten met solitaire T1-T2 blaascarcinomen met een diameter ≤5cm die een blaasparende behandeling verkiezen.

In **hoofdstuk 6** evalueren we de oncologische resultaten, morbiditeit en functionele resultaten van de verschillende urinedeviaties na salvage cystectomie voor recidief blaaskanker na eerdere brachytherapie (interstitiële radiotherapie: IRT) (n=13) en uitwendige radiotherapie (URT) (n=14). Vijf jaar overleving na cystectomie was 54% na eerdere IRT en 14% na eerdere URT. Tumorstadium, response op radiotherapie, ASA score en complete resectie blijken van invloed op overleving. Vijf van de zeven patiënten met resttumor na cystectomie overleden door het lokaal recidief na een mediane overleving van vijf maanden. Klinische onderstadiëring na RT kwam voor in 41%. Negen patiënten kregen een orthotope neoblaas, met complete dag en nacht continëntie in 89% en 41%. Alle patiënten op één na kwamen tot een goede residuloze mictie. Vroege complicaties kwamen voor bij 22% van de patiënten, late complicaties bij 66% (na Bricker 50% en %, na Indiana pouch 29% en 50%). In 4 / 6 van de patiënten na prostaatsparende cystectomie werden erecties behouden. We concludeerden dat een salvage cystectomie uitgevoerd kan worden met acceptabele morbiditeit en in principe met iedere urinedeviatie. Incomplete resectie is een slecht prognostisch kenmerk, wat suggereert dat een poging tot salvage cystectomie na radiotherapie alleen moet worden ondernomen indien complete resectie waarschijnlijk is.

Om de continëntie en seksuele functie na cystectomie te verbeteren is de prostaatsparende cystectomie (PSC) (i.t.t. de standaard cystoprostatectomie) ontwikkeld. **Hoofdstuk 7** bevat twee artikelen met de resultaten van deze ingreep. In het eerste artikel beschrijven we de functionele resultaten van de eerste 44 patiënten na cystectomie met sparen van de prostaat, zaadblazen en zaadleiters, waarna een neoblaas volgens Studer wordt bevestigd op de randen van de prostaat. Dertien patiënten (30%) overleden door blaascarcinoom, allen door hematogene metastasering waarvan drie met een gelijktijdig lokaal recidief (6.9%). Eén patiënt ontwikkelde prostaatcarcinoom vijf jaar na de ingreep, en één een carcinoma in situ in de urethra prostatica. Patiënten waren compleet continent gedurende de dag en nacht in respectievelijk 95% en 74%. Erectiele functie bleef behouden in 77.5%, was verminderd in 12.5% en afwezig in 10%. De functionele resultaten zijn dus goed.

In het tweede artikel vergelijken we de resultaten van 63 patiënten behandeld middels PSC met de resultaten na standaard cystoprostatectomie

(SC) bij patiënten met een vergelijkbaar tumorstadium. De 3- en 5 jaar overleving was 77% en 66% in de PSC-groep, en 68% en 64% in de SC-groep. Lokale recidieven kwamen voor in 7.9% (PSC) en 16% (SC), metastasen op afstand in 29% (PSC) en 33% (SC). 3% ontwikkelde een prostaatcarcinoom, tot nu toe overleed geen van deze patiënten hier aan. In de SC-groep was in 18% van de patiënten een occult prostaatcarcinoom aanwezig. Deze studie geeft geen aanwijzingen voor meer frequente lokale recidieven na PSC, en overleving na beide procedures is vergelijkbaar en verhoudt zich goed tot andere cystoprostatectomie series. De oncologische resultaten tot nu toe zijn du goed, maar moeten bevestigd worden door langere follow-up en grotere studies. Prostaatsparende cystectomie is nog geen standaardbehandeling, maar lijkt tot nu toe veilig aangeboden te kunnen worden aan zorgvuldig geselecteerde, goed geïnformeerde en gemotiveerde patiënten.

In **hoofdstuk 8** beschrijven we de associatie tussen klinische factoren, kans op complicaties, functionele resultaten en metabole neveneffecten van de vier meest toegepaste urinedeviaties na cystectomie in 281 patiënten. Deze deviaties zijn het urinestoma volgens Bricker (B, n=118), de Indiana Pouch (IP, n=51), de orthotope neoblaas na cystectomie (N, n=62), en de prostaatsparende cystectomie met neoblaas (PSC, n=50). Vroege complicaties kwamen voor bij 44% van de patiënten; B 48%, IP 43%, N 42%, en PSC 38%. Hoge ASA-score was de enige factor die geassocieerd was met grote vroege complicaties (ASA 1 vs. 3: HR 0.32; 95%CI. 0.14-0.72). De kans op late complicaties was 51%, met minder complicaties in de Bricker-groep; B 39%, IP 63%, N 59% en PSC 60%. Dit wordt veroorzaakt door minder gecompliceerde urineweginfecties (1/3 van alle late complicaties) in de Bricker-groep. Er waren geen verschillen in het aantal grote late complicaties. Ook vonden we geen associatie tussen tumorstadium, ASA, leeftijd, preoperatieve radiotherapie, gender en de kans op urinedeviatie gerelateerde complicaties. Complete continentie gedurende de dag en nacht was 96% en 73% na IP, 90% en 67% na neoblaas, en 96% en 67% na PSC. We vonden metabole neveneffecten bij 24% van de patiënten; 21% (B), 26% (IP), en 28% na neoblaas (N en PSC samen), en een laag vitamine B12 in respectievelijk 23%, 15% en 15%. Deze studie bevestigt de aanzienlijke morbiditeit van een cystectomie, bij iedere toegepaste deviatie. Alleen een hoge ASA-score lijkt van invloed op de kans op vroege complicaties. Orthotope deviaties geven goede functionele resultaten, maar ten koste van meer late complicaties vergeleken met een deviatie volgens Bricker. Leeftijd, tumorstadium, ASA of eerdere radiotherapie hoeven geen contra-indicatie op zich te zijn bij de keuze van deviatie.

Na cystectomie kan de follow-up gedaan worden volgens een vast schema, aangepast op het risico van recidief, of volledig op basis van symptomen van een recidief. Er bestaat geen consensus over follow-up schema's, daarom beschrijven we in **hoofdstuk 9** de effectiviteit van een vast follow-upschema gebaseerd op de patronen en presentatie van recidief en overleving na cystectomie. Hiervoor evalueerden we de statussen van 343 patiënten met een regelmatige follow-up op primaire recidieflocatie, eventuele begeleidende symptomen, middel om tot de recidiefdiagnose te komen, en de hiermee samengaande klinische en pathologische factoren. De kans op recidief is

geassocieerd met hoger tumor stadium, lymfogene metastasering, irradicale resectie tijdens cystectomie en preoperatieve dilatatie van de hoge urinewegen. Vervolgens definieerden we op deze basis hoog en laag risico patiënten voor een recidief. 84% van alle recidieven ontstond binnen twee jaar, waarbij in de laag risicogroep slechts één recidief ontstond na twee jaar. Slechts een minderheid (34%) van de patiënten blijkt a-symptomatisch op het moment van recidief, maar dit lijkt de groep met de grootste kans op succesvolle behandeling, daar symptomatische recidieven zijn geassocieerd met een slechtere prognose. CT-scans en thoraxfoto's blijken het diagnosticum in 90% van alle patiënten met a-symptomatisch recidief. Een risicoaangepast follow-upschema gebaseerd op tumorstadium en additionele klinische en pathologische kenmerken kan leiden tot een minder frequente follow-up ten opzichte van een standaard schema. De meerderheid van de patiënten presenteert zich echter met symptomen, en op dit moment is de kans op genezing bij een recidief laag. In deze studie zijn het echter vooral de a-symptomatische patiënten die (een kleine) kans maken op succesvolle behandeling na het ontwikkelen van een recidief.