

Strålebehandling og kjemoterapi i kurativ og palliativ behandling av cancer vesicae

Heidi Knobel
overlege dr.med.
Kreftavdelingen St. Olavs Hospital

Evidensgradering

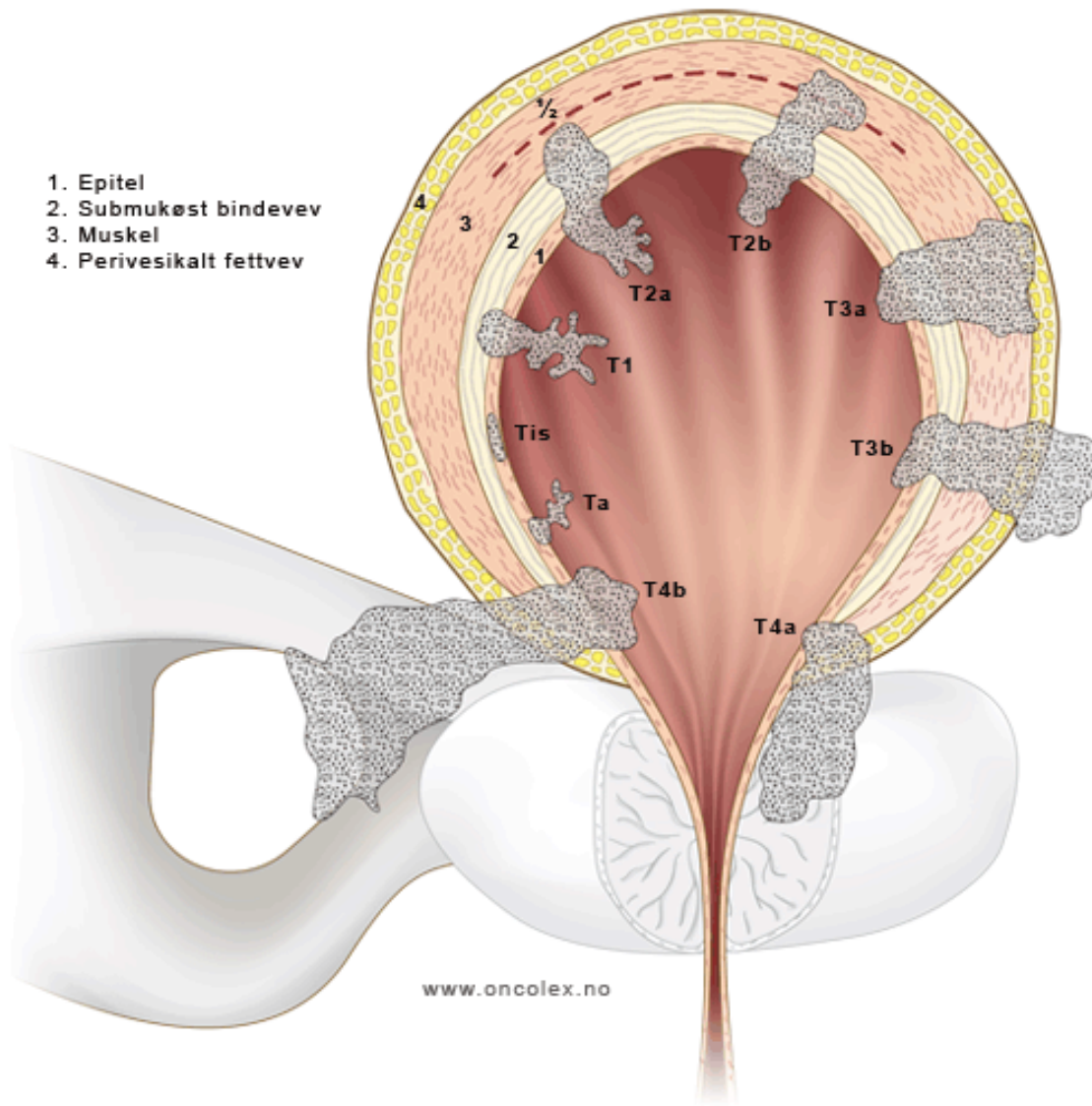
Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case report
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected Authorities

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

Ca vesicae

- Heterogen sykdom
 - Varierende aggressivitet, viktig ved valg av behandling
- Høy kurasjonsrate, men også høy residivfrekvens
- Ved residiv og metastaser høy symptombyrde

1. Epitel
2. Submukøst bindevev
3. Muskel
4. Perivesikalt fettvev



www.oncolex.no

Stadieinndeling

- **TNM-klassifikasjon av tumor i urinblæren T/N kategori - Vekstdybde (T)/Størrelse (N)**
- Ta: Ikke-infiltrerende papillær
- Tis: In situ (intraepitelial): "Flat tumor"
- T1: Infiltrasjon i submukøst bindevev (lamina propria)

- T2: Muskelinfiltrasjon (mucularis propia)
- T2a: Indre halvdel
- T2b: Ytre halvdel

- T3: Infiltrasjon i perivesikalt vev (gjennomvekst)
- T3a: Mikroskopisk
- T3b: Makroskopisk (ekstravesikal oppfylning)

- T4a: Innvekst i prostata, uterus, vagina
- T4b Innvekst i bekken-/abdominalvegg (fiksert tumor)

- N1: Solitær lymfeknute ≤ 2 cm
- N2: Solitær $> 2 - < 5$ cm eller multiple med størrelse ≤ 5 cm
- N3: > 5 cm

Ca vesicae og behandling

- Organbevarende behandling ved overfladiske svulster
- Ved muskelinfiltrerende cancer ($pT \geq 2$) mutilerende behandling nødvendig
 - Også multimodal (kjemoterapi, kirurgi, strålebehandling)

Strålebehandling

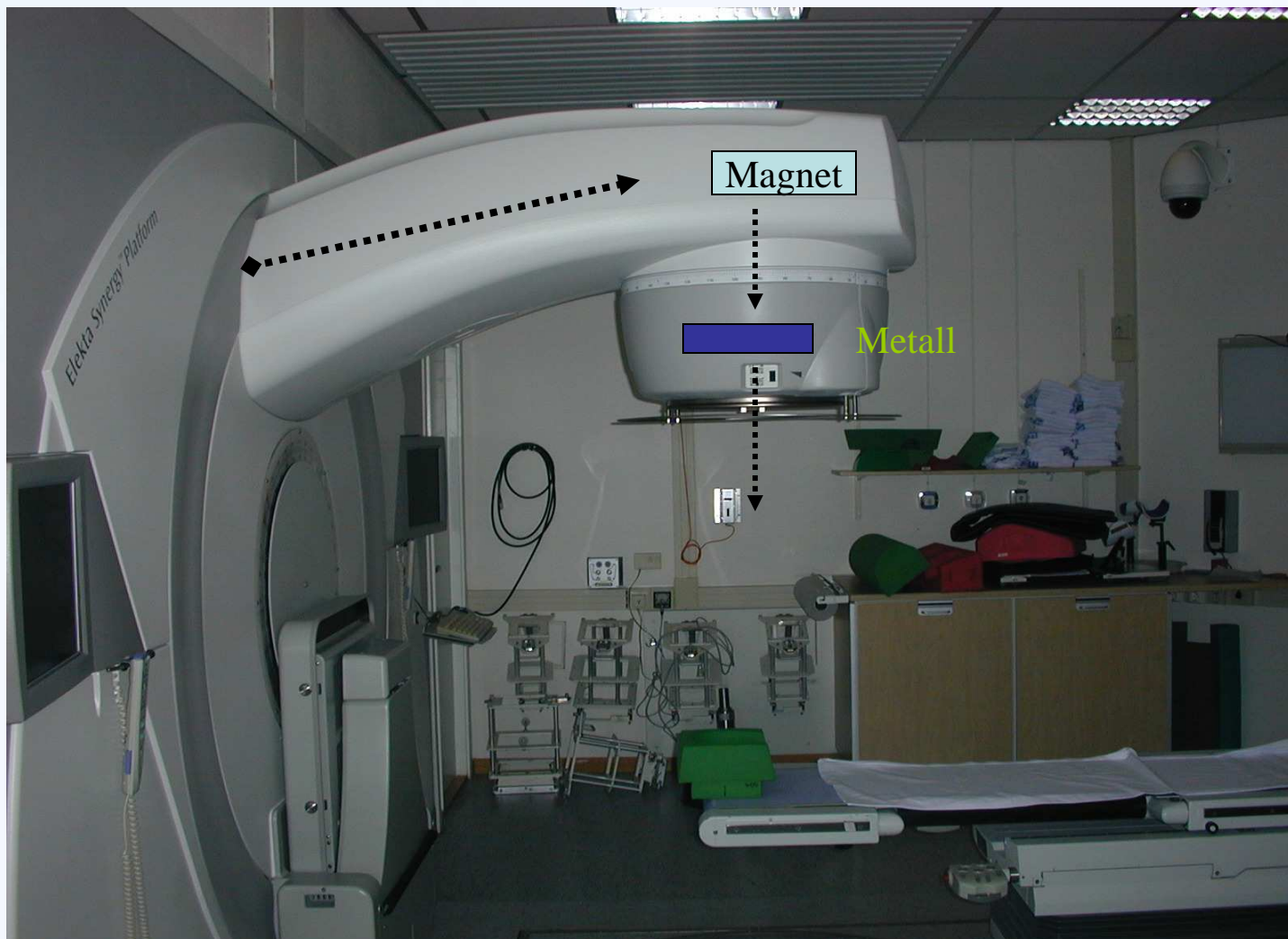
- Gis både som kurativ og palliativ behandling
- Ved kurativ behandling T stadium og WHO gradering viktigste prognostisk faktor
- Som preoperativ (sjelden), postoperativ eller radikal behandling dersom muskelinfiltrerende urotelial carcinom uten metastaser

Hva er strålebehandling?

- Levering av energi til vevet
- Fotoner vs elektroner
- Oppnår DNA skader i cellene
- Skade både i normale og maligne celler
- Normalvevstoleransen større enn tumorcellenes toleranse
- Energien i pasienten måles i Gray (Gy),
 $1\text{Gy}=1\text{J/Kg}$
- 2 Gy x 30-39 "kurativ dose"

Hvilke former for strålebehandling finnes?

1. Ekstern strålebehandling - stråling produseres via en akselerator
 - Fotonbestråling
 - Partikkelbestråling: elektroner, protoner, nøytroner
2. Brachyterapi - stråling produseres av en strålekilde som er inne i, eller i nærheten av, tumor
3. Systemisk strålebehandling - systemisk injeksjon av radionuklider
 - Strontium-89, Jod-131, Fosfor-32, radium-223 (alfaradin; alfa-partikkel v/ca prostata)



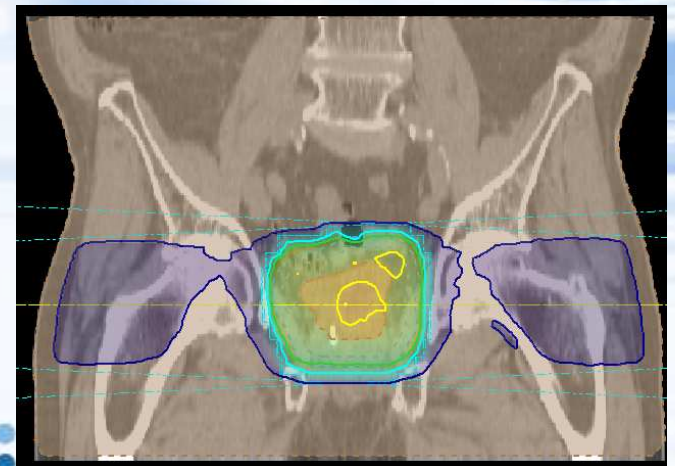
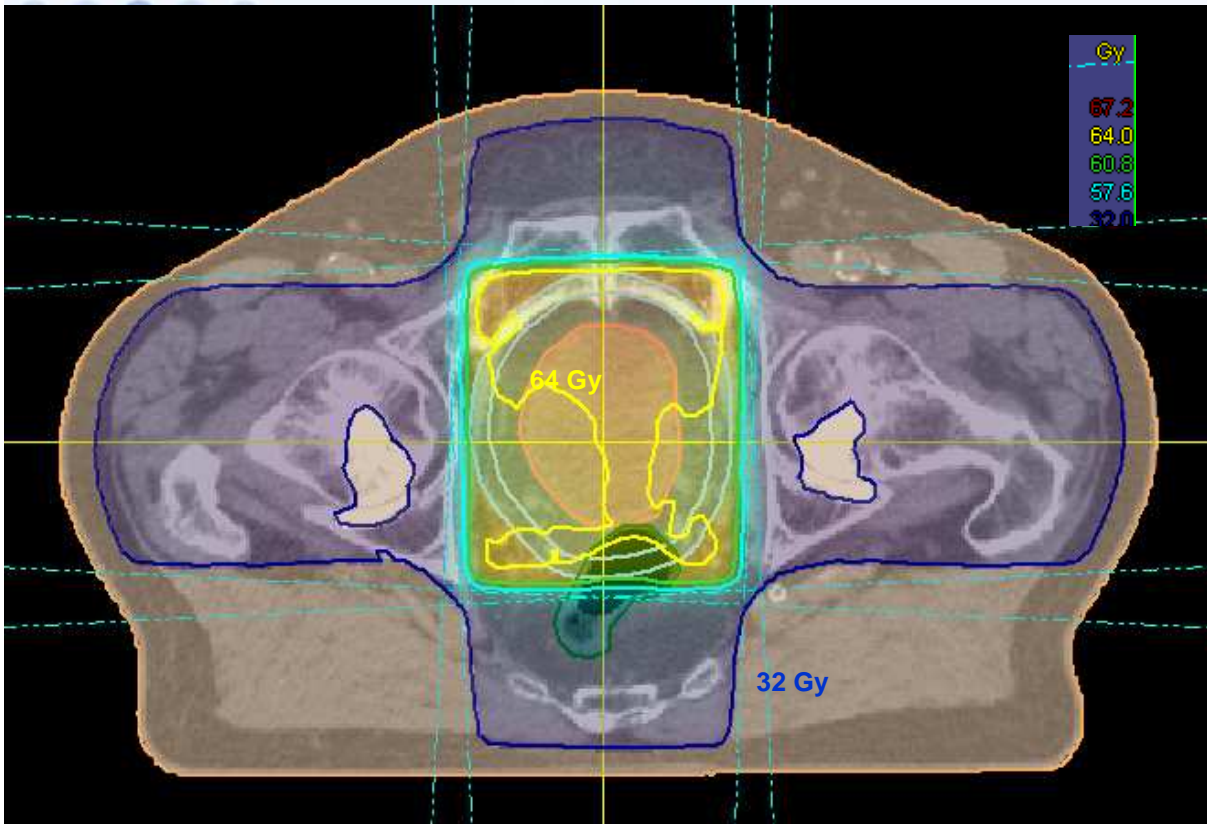
Kurativ strålebehandling

Bør vurderes

- Dersom pasienten er uegnet for radikal kirurgi; komorbiditet som relativ eller absolutt kontraindikasjon for radikal kirurgi eller nedsatt almenntilstand
- Dersom pasienten ikke ønsker cystektomi pga redusert livskvalitet
- Ingen øvre aldersgrense

Kurativ strålebehandling

- Ekstern strålebehandling, fotoner
- CT basert doseplan
- 3-4 felts teknikk
 - Obs bestrålt tarmvolum og organbevegelse mht marginer som legges til (1,5-2 cm)
- Fraksjonering 2 Gy x32 til totalt 64 Gy,
 - Behandling 5 g/uke
 - Lokale bivirkninger



Kurativ strålebehandling

- 5 års total overlevelse (muskelinvasiv)
30-60%
- Prognostiske faktorer
 - Alder, T stadium, stråledose til tumor (gr B)
- Cochrane analyse: radikal cystektomi bedre overlevelse enn kurativ strålebehandling
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596515>

Preoperativ strålebehandling

- Med hensikt å downstage tumor for å gjøre tumor operabel
 - For operabel muskel-invasiv cancer downstaging etter 4-6 uker
 - Lavere risiko for lokal residiv? (eldre studier)
 - Ikke bevist forbedring i overlevelse
- Ingen standardbehandling (gr B)

Postoperativ strålebehandling

- Kan vurderes ved lokalt residiv etter cystektomi
 - Kombinasjon med kjemoterapi, spesielt der hvor en kan oppnå langtids remisjon
 - Ofte som konsoliderende behandling etter vellykket kjemoterapi
 - 2 Gy x25 evt 2 Gy x32
 - Ingen dokumentert gevinst for overlevelse som adjuvant behandling

Bivirkninger kurativ strålebehandling

- Strålecystitt
 - Smerter, dysurie, hyppig vannlating, hematuri
 - Gir seg noen uker etter avsluttet behandling
- Stråleproktitt
 - Hyppig avføringstrang
 - Slimete, løs avføring, luft
 - Kronisk prokitt sjelden
- Stråledermatitt i strålefeltet
- Lettgradig nyresvikt
- Fatigue

Palliativ strålebehandling

- Ved teknisk inoperabel blærecancer
 - Forebygge blødning og smerter ved progresjon; oppnå lokal kontroll
 - Bør også tilbys der hvor kurativ intensjon endres grunnet nytilkommede metastaser
 - 3 Gy x10-13 vanlig
 - Lite bivirkninger

Palliativ strålebehandling ved metastaser

- Strålebehandling etter lokalisasjon
- Skjelettmetastaser ofte smertefulle
 - 30-40% skjelettmetastaser
- Ostelyse, frakturer, medullakompresjon, nerverotsaffeksjon
- 8 Gy x1 eller 4 Gy x5 eller 3 Gy x10

Bisfosfonat ved skjelettmetastaser

- Skjelettmetastaser gir smerter, redusert HRQoL og økt mortalitet
- Bisfosfonat reduserer SRE (skeletal related events), bedrer HRQoL og OS ved å hemme benresorpsjon
 - Kun zoledronsyre (Zometa) som er undersøkt i denne populasjon
- Zometa bør vurderes (2a, Ib, gr A)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>

Kjemoterapi

- Formål: selektiv skade på tumor via indirekte eller direkte skade på DNA eller selve celledelingsprosessen
- Best effekt når tumor er liten
 - Mindre fare for mutasjoner og resistens
 - "GÅ HARDT UT OG FORTSETTE"
- Kombinasjonsregimer
 - Maximal cytotoksisitet, additive og synergistiske effekter
 - Mindre bivirkninger (ulik toks på normal vev)
 - Mindre resistensutvikling mot enkelstoffer

Kjemoterapi ved ca vesicae

- Kjemoterapi alene ingen plass ved kurativ behandling (gr A)
- Som ledd i multimodal behandling for bedre overlevelsen
 - Neoadjuvant eller adjuvant

Neoadjuvant kjemoterapi

- Forbedrer overlevelse ved radikal kirurgi ved muskelinvasiv sykdom T2/T3 / (T4)
 - Downstaging av tumor
 - Overall survival øker 5-7%
 - Evt etterfulgt av radikal strålebehandling dersom inoperabel
 - (1A, gr A)
- Cisplatin-basert kombinasjonsregime
 - Cisplatin/gemcitabin vanligst, 3-6 kurer
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036674>

Neoadjuvant kjemoterapi småcellet ca vesicae

- Fare for mikrometastasering innen kirurgi
 - Småcellet biologi
- Kjemofølsom sykdom
 - Kjemoterapi regime som ved småcellet lungecancer
 - Cisplatin/Etoposid
 - Kur hver 3. uke, 4 kurer totalt med responsevaluering etter 3 kurer, CT og bimanuell palpasjon (vurdere operabilitet)

Neoadjuvant kjemoterapi småcellet ca vesicae cont

- Kirurgi innen 3-4 uker etter siste kur!
- Nitidige oppfølging underveis
 - Nadirkontroll
 - Klinisk vurdering før hver kur
 - KURATIV INTENSJON

Adjuvant kjemoterapi

- Adjuvant kjemoterapi etter radikal cystektomi pT3/T4 og/eller lymfeknutemetastaser N+M0 er under debatt
 - 5 publiserte studier og en metaanalyse; få pasienter for overlevelses-analyse, ikke standard kjemoterapi
- Ikke tilstrekkelig data for å anbefale standard adjuvant kjemoterapi (le 1a)

<http://ncbi.nlm.gov/pubmed/10997813>

<http://ncbi.nlm.gov/pubmed/15939530>

Adjuvant kjemoterapi

- Fordeler
 - Kjemoterapi etter nøyaktig patologisk staging
 - Unngår overbehandling ved lav risiko for mikrometastaser
 - Ingen forsinkelse av kirurgisk behandling
- Ulemper
 - Forsinket eller intoleranse for kjemoterapi ved postoperativ morbid pasient

Adjuvant kjemoterapi kont

- Basert på tilgjengelig data (inkl retrospektive data) bør adjuvant kjemoterapi ved N+ vurderes, i samråd med vel-informert pasient (gr A)
 - Helst i en klinisk studie
 - Må tåle cisplatin
 - **Cisplatin/gemcitabin, 6 kurer**
 - Normal nyrefunksjon, WHO 0-1
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813>

Metastatisk sykdom

- 30% muskelinvasiv sykdom, 50% av de residiv etter kirurgi, metastaser vanlig, 10-15% metastaser ved diagnosetidspunkt
- Ubehandlet; median overlevelse 3-6 mnd

Kjemoterapi ved metastatisk sykdom

- Kjemofølsom sykdom
 - Karnofsky PS \leq 80%, viscerale metastaser uavh prognostisk faktor for nedsatt overlevelse etter kjemoterapi, samt ALP \uparrow , metastaser \geq 3 lok, PFS 2-3, Hb $<$ 10 mg/dl
 - Alder ingen effekt på respons
 - NYREFUNKSJON
 - Egnet for cisplatin? (kreatininclearance \geq 60ml/min)

Kjemoterapi ved metastatisk sykdom

- 1. valg: Cisplatin-kombinasjon
 - GC (cisplatin/gemcitabin) eller M-VAC (metotrexate-vinblastin-doxorubicin-cisplatin)
 - 14-15 mnd forlenget levetid
 - Lik effekt, men GC mindre toksisk
 - Kun N+ bedre respons 21% vs 7% M+
 - 15% langvarig sykdomsfri overlevelse ved kun N+ og god PF
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>

Kjemoterapi metastatisk sykdom kont.

- Karboplatin-kombi regime mindre effektiv enn cisplatin (2a), anbefales ikke i 1. linje
 - Kun vurderes dersom cisplatin kontraindisert
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668289>
- Ikke-platinum regimer; gemcitabin og paclitaxel vel akseptert og responsrate 38-60%,
 - Ikke sml med cis i 1.linje, anbefales derfor ikke i 1.linje
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753976>
 - kan vurderes i 2. linje

Kjemoterapi 2. linje metastatisk sykdom

- Vinflunin (Javlor®) vincaalkaloid; fase III studie vs BSC: overall respons rate 8,6%, klinisk og survival gevinst, median OS 6,9 mnd vs 4,3 mnd,
 - Høyeste grad av evidens i 2.- linjes behandling (1e A, gr A*)
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687335>
- Øvrige medikamenter kun som ledd i studier

Bivirkninger kjemoterapi

- Benmargshemming
 - febril leukopeni
- Kvalme
- oto-/nefrotoksisk
 - Ved hjerte- og nyresvikt er cisplatin ofte kontraindisert på grunn av væskebelastning under kurene, samt nyretoksisitet. Ved nedsatt nyrefunksjon kan man vurdere å erstatte cisplatin med karboplatin
- Trombemboli
- Trombocytopeni ved gemcitabin

Oppsummering I

- Organbevarende behandling ved overfladiske svulster
- Ved muskelinfiltrerende cancer (pT \geq 2) mutilerende behandling nødvendig
- Kirurgi dersom mulig

Oppsummering II

- Strålebehandling alene ikke anbefalt i ren kurativ setting
 - Kun dersom medisinsk kontraindisert med radikal kirurgi, MEN viktig som ledd i multimodal behandling og ved PALLIASJON
- Kjemoterapi alene ikke kurativt
 - Som ledd i multimodal behandling neoadjuvant som downstaging og vurderes adjuvant dersom kun N+ og normal nyrefunksjon

Oppsummering III

- Kjemoterapi ved metastatisk sykdom livsforlengende
 - Utvalgte pasienter
- Cisplatinbasert kombinasjonsregimer i 1. linje
- Toksisk behandling; tenk HRQoL