

Strålebehandling og systembehandling av ca. vesicae i kurativ og palliativ setting

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

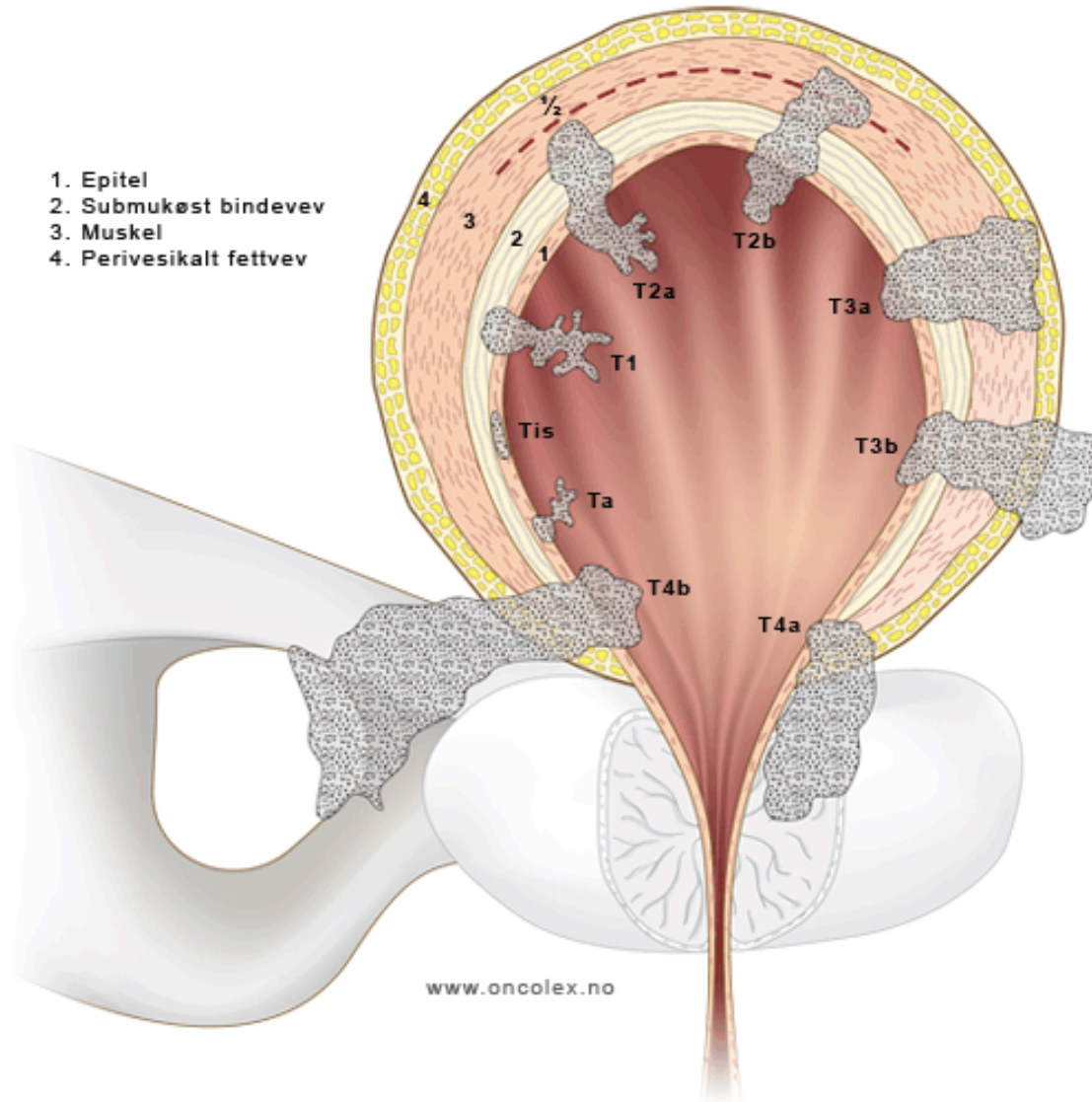
Kilder

- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av blærekreft (IS-nummer: IS-1934)
- EAU guidelines: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

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

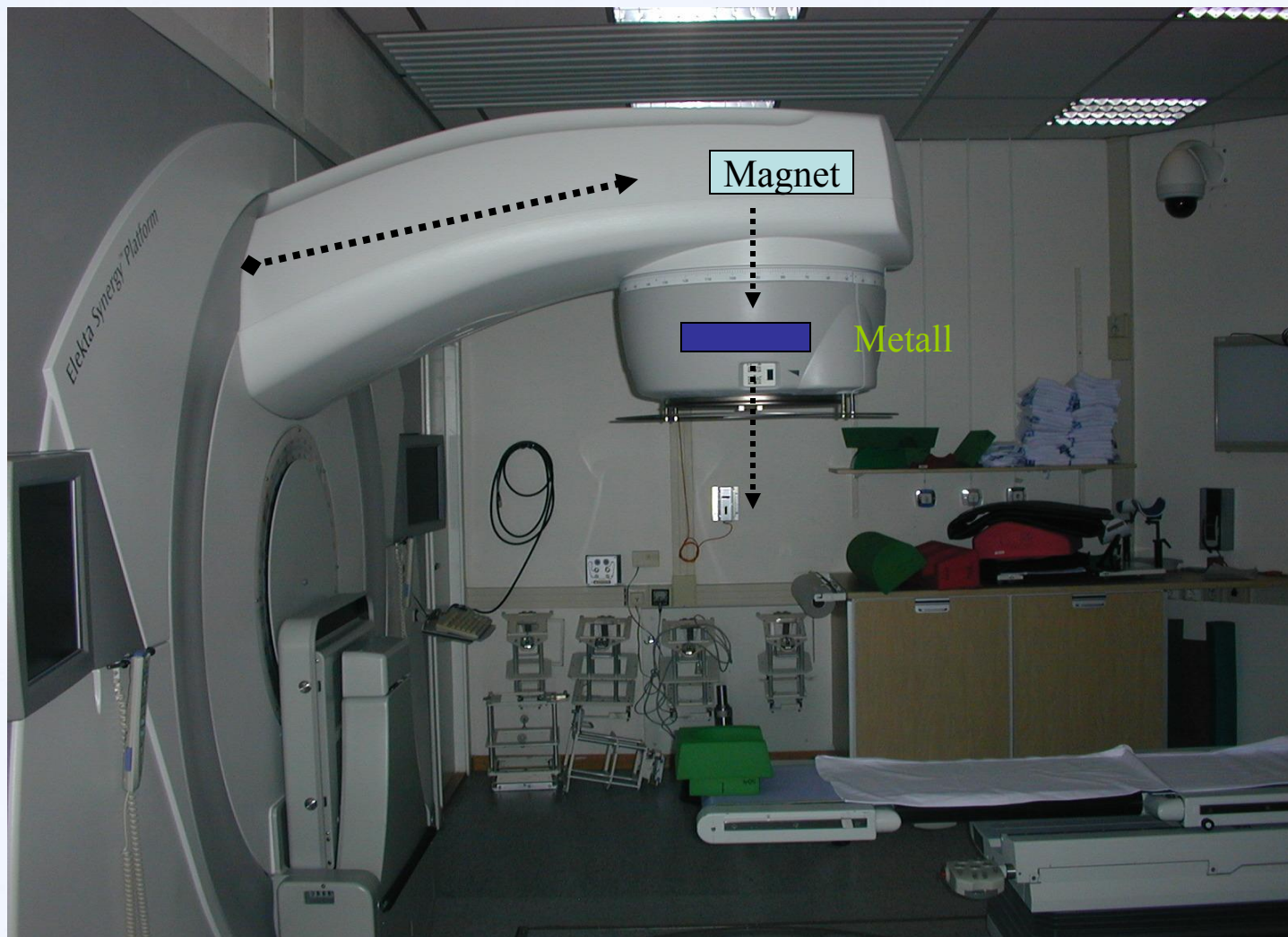
- Organbevarende behandling ved overfladiske svulster
- Ved muskelinfiltrerende cancer (pT \geq 2) mutilerende behandling nødvendig
 - Multimodal (**kirurgi** + /- kjemoterapi, strålebehandling hvis ikke kirurgi mulig)

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"



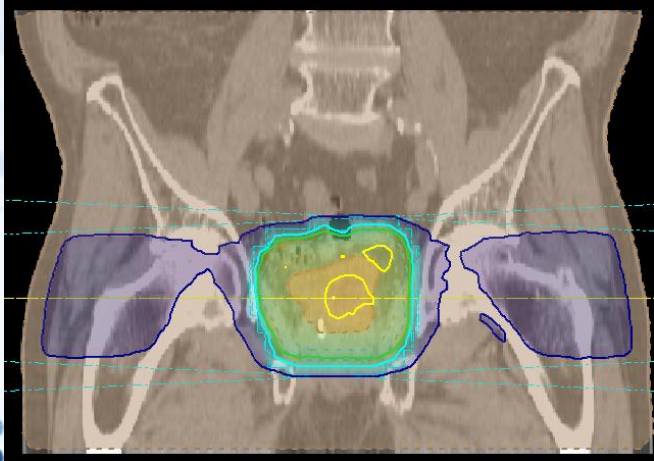
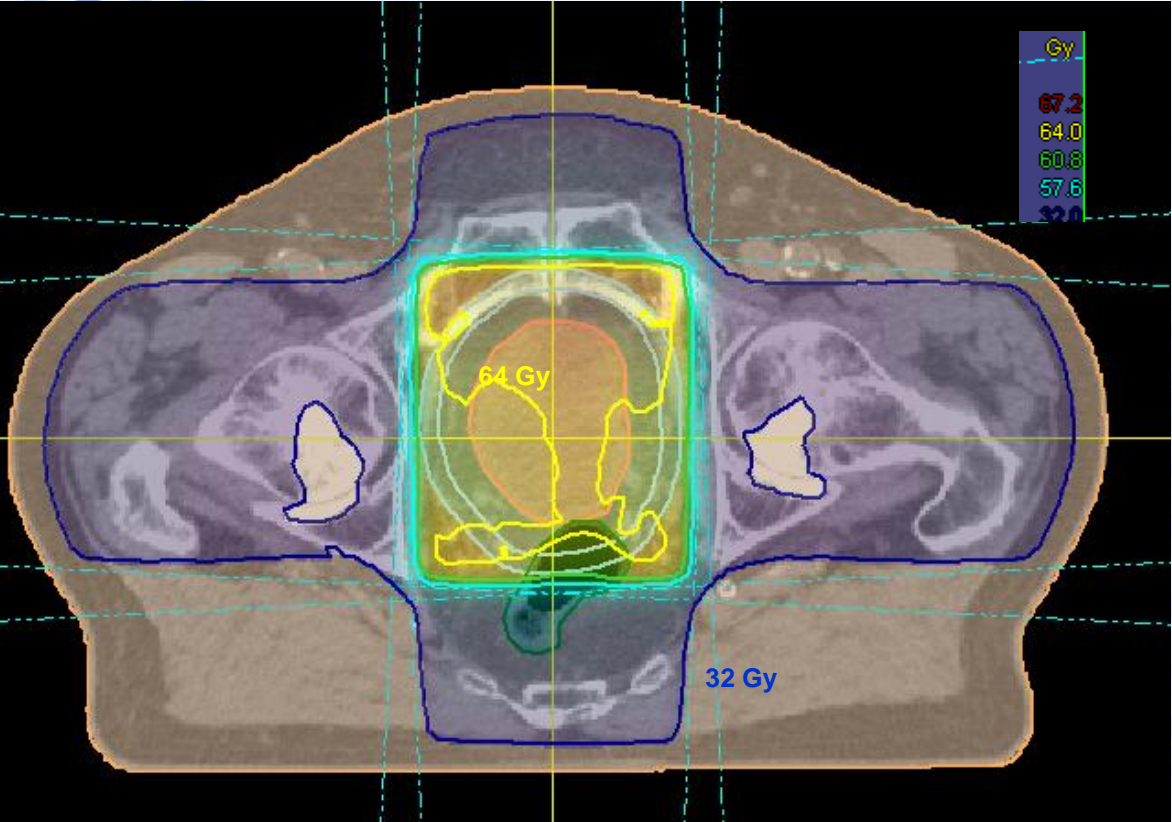
Radikal strålebehandling

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

Radikal 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



Radikal strålebehandling

- 5 års total overlevelse (muskelinvasiv)
30-60%
 - Kreftspesifikk overlevelse 20-50%
- Prognostiske faktorer
 - Alder, T stadium, stråledose til tumor
- 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, metastatisk sykdom hvor kjemoterapi er uaktuelt
 - Forebygge blødning og smerter ved progresjon; oppnå lokal kontroll
 - Bør også tilbys der hvor kurativ intensjon endres grunnet nytilkommede metastaser
 - 3 Gy x10-13
 - Lite bivirkninger

Palliativ strålebehandling ved metastaser

- Strålebehandling etter lokalisasjon
- Skjelettmetastaser ofte smertefulle
 - 30-40% skjelettmetastaser
 - Obs hypercalcemi!
- 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 redusere SRE (skeletal related events),bedrer HRQoL og OS ved å hemme benresorpsjon
 - Kun zoledronsyre (Zometa) som er undersøkt i denne populasjon
- Zometa bør vurderes

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

Oppsummering strålebehandling

- Ekstern strålebehandling alene er mindre effektivt enn radikal kirurgisk behandling
 - **alternativ til pasienter som er uegnet for radikalkirurgi eller ikke ønsker slik operasjon.**
- Palliativ strålebehandling har effekt på særlig svulst-indusert hematuri og blæresmerter samt skjelettmetastaser
- Preoperativ strålebehandling anbefales ikke for å bedre overlevelsen ved radikalkirurgi.
- Preoperativ strålebehandling gir ”down-staging” av muskelinfiltrerende svulster etter 4-6 uker

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
- Som ledd i multimodal behandling for bedre overlevelsen
 - Neoadjuvant eller adjuvant
- Ved metastatisk sykdom

Neoadjuvant kjemoterapi

- Forbedrer overlevelse ved radikal kirurgi ved **muskelinvasiv** sykdom T2/T3 / (T4)
 - Behandle mikrometastaser
 - Down-staging av tumor
 - Overall survival øker 5-7% (fra 45 til 50% etter 5 år)
 - Skal etterfølges av radikal kirurgi evt strålebehandling dersom inoperabel
- Cisplatin-basert kombinasjonsregime
 - Forutsetter normal nyrefunksjon og WHO status 0-2
 - MVAC doseintensiv; 3 kurer med G-CSF
 - metothrexate/vinblastin/adriamycin/cisplatin
 - Cisplatin/gemcitabin 3-4 kurer (eldre pas)

Neoadjuvant kjemoterapi småcellet ca vesicae

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

Neoadjuvant kjemoterapi

- Kirurgi innen 3-4 uker etter siste kur!
 - Kan planlegges tidlig
- Nitidige oppfølging underveis
 - Nadirkontroll ved småcellet ca vesicae
 - Klinisk vurdering før hver kur
 - Dersom kjemoterapi for toksisk, henvis direkte til kirurgi
 - 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
 - To små studier antyder overlevelsegevinst med adjuvant kjemoterapi etter cystektomi spes N+
- Ikke tilstrekkelig data for å anbefale standard adjuvant kjemoterapi

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
 - Usikker effekt

Adjuvant kjemoterapi kont

- Basert på tilgjengelig data (inkl retrospektive data) bør adjuvant kjemoterapi ved N+ vurderes, i samråd med vel-informert pasient (gr A)
 - Yngre pasienter
 - Helst i en klinisk studie
 - Må tåle cisplatin
- **Cisplatin/gemcitabin**, 6 kurer
 - Normal nyrefunksjon, WHO 0-1

Metastatisk sykdom

- 10-15% metastaser ved diagnosetidspunkt ved muskelinvasiv sykdom
- 50% av cystektomi-pasienten residiv etter kirurgi, 30% som bekkenresidiv, resten som fjernmetastaser,
- Ubehandlet; median overlevelse 3-6 mnd

Kjemoterapi ved metastatisk sykdom

- Kjemofølsom sykdom
 - Karnofsky PS \leq 80%, viscerale metastaser uavhengig 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
 - Egnert for cisplatin? (kreatininclearance \geq 60ml/min)

Kjemoterapi ved metastatisk sykdom

- 1. valg: Cisplatin-kombinasjon
 - GC (cisplatin/gemcitabin)
 - M-VAC (metotrexate-vinblastin-doxorubicin-cisplatin)
 - WHO ≤ 2 og god nyrefunksjon GFR >45 ml/min
 - Lik effekt, men GC mindre toksisk

Kjemoterapi metastatisk sykdom kont

- 50% har respons
- 14-15 mnd forlenget levetid
- Dersom kun N+ bedre respons enn M+
 - 21% vs 7 %
- 15% langvarig sykdomsfri overlevelse ved kun N+ og god PF

Kjemoterapi metastatisk sykdom kont.

- Karboplatin-kombi regime mindre effektiv enn cisplatin, anbefales ikke i 1. linje
 - Kun vurderes dersom cisplatin kontraindisert
- 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
 - kan vurderes i 2. linje
- 2. linjes behandling sparsom dokumentasjon
 - Vinflunin
 - Immunterapi

Vinflunin

- Vinflunin (Javlor®) vincaalkaloid
 - fase III studie vs best supportive care: overall respons rate 8,6%, klinisk og survival gevinst, median OS 6,9 mnd vs 4,3 mnd,
- Øvrige medikamenter kun som ledd i studier
 - Immunterapi (immunologisk sjekkpunkthemmere)

PD-L1-antistoff MPDL3280A

GO29294 Phase III Study

DESIGN: OPEN LABEL | MULTICENTER | RANDOMIZED

Central testing for
PD-L1 status

Advanced/
metastatic UBC
patients who have
failed prior platinum
therapy

R
1:1

Study Treatment

MPDL3280A 1200 mg q3w

Vinflunine 320 mg/m² q3w
Or Paclitaxel 175 mg/m² q3w
Or Docetaxel 75 mg/m² q3w

Until Disease Progression*

No
crossover

Survival Follow-Up

Stratification:

- Tumor tissue PD-L1 expression (IHC 0/1 vs. 2/3)
- Chemotherapy of choice (vinflunine vs. paclitaxel)
- Number of risk factors (0 vs. 1/2/3)
- Liver metastasis (yes vs no)

OBJECTIVES:

MPDL3280A vs. chemotherapy, with hierarchical testing of PD-L1 IHC 2/3 and ITT population

PRIMARY ENDPOINT:
Overall survival

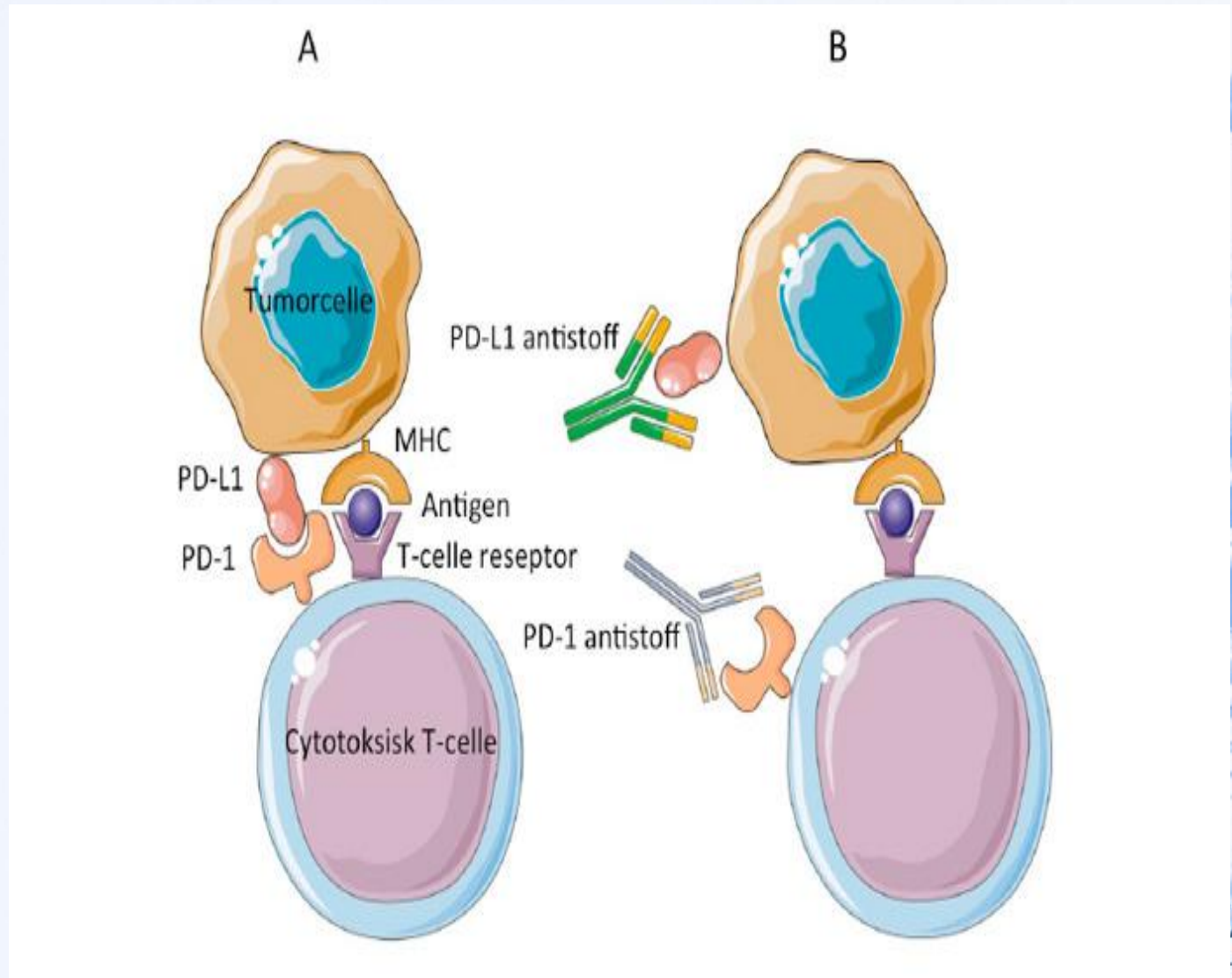
SECONDARY ENDPOINT:
• ORR, DOR, and PFS per RECIST v1.1

EXPLORATORY ENDPOINT:
• ORR, DOR, and PFS per modified RECIST**



*For MPDL3280A arm, treatment may continue beyond PD as long as patients experience clinical benefit per investigator
**For MPDL3280A arm only

PD-1/PDL-1-blokkade



Bivirkninger kjemoterapi

- Benmargshemming
 - febril neutropeni
 - trombocytopeni spes Gemcitabin
- Kvalme
- Nefrotoksisitet
 - Ved hjerte- og nyresvikt er cisplatin ofte kontraindisert på grunn av væskebelastning under kurene, samt nyretoksisitet seg selv.
 - Ved nedsatt nyrefunksjon kan man vurdere å erstatte cisplatin med karboplatin
 - Obs kontrastvæske ved CT evaluering, mål GFR først
- Oto/nevrotoksisitet: nedsatt hørsel, perifer nevropati
- Trombemboli

Bivirkninger ved sjekkpunkthemmere

- Immunrelaterte bivirkninger → redusert toleranse av egne antigener pga CD4+ og CD8+ T-celleinfiltrasjon samt cytokinfrigjøring
- CTLA-4-hemmere → bivirkninger mere omfattende (systemisk effekt i motsetning til PD-1/PD-L1-hemmere hvor effekten er lokalt i tumor)
- Inflammatoriske bivirkninger fra alle organer er mulig → vanligst fra hud, GI-traktus, lever samt endokrine organer

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