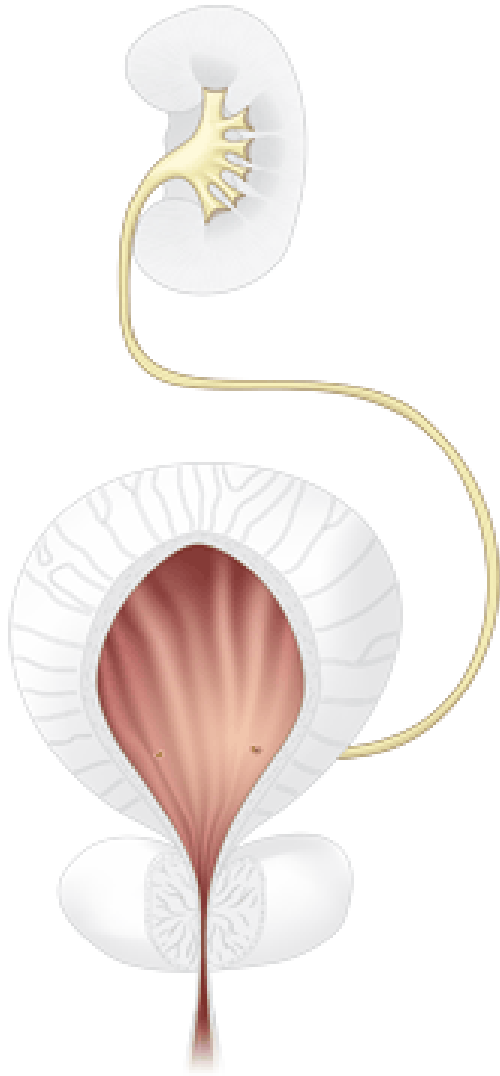


# Strålebehandling og systembehandling av ca.vesicae

Heidi Knobel  
Seksjonsoverlege dr. med  
Kreftklinikken St.Olavs hospital

OnkoLiS, 28.04.2022



# Ca vesicae

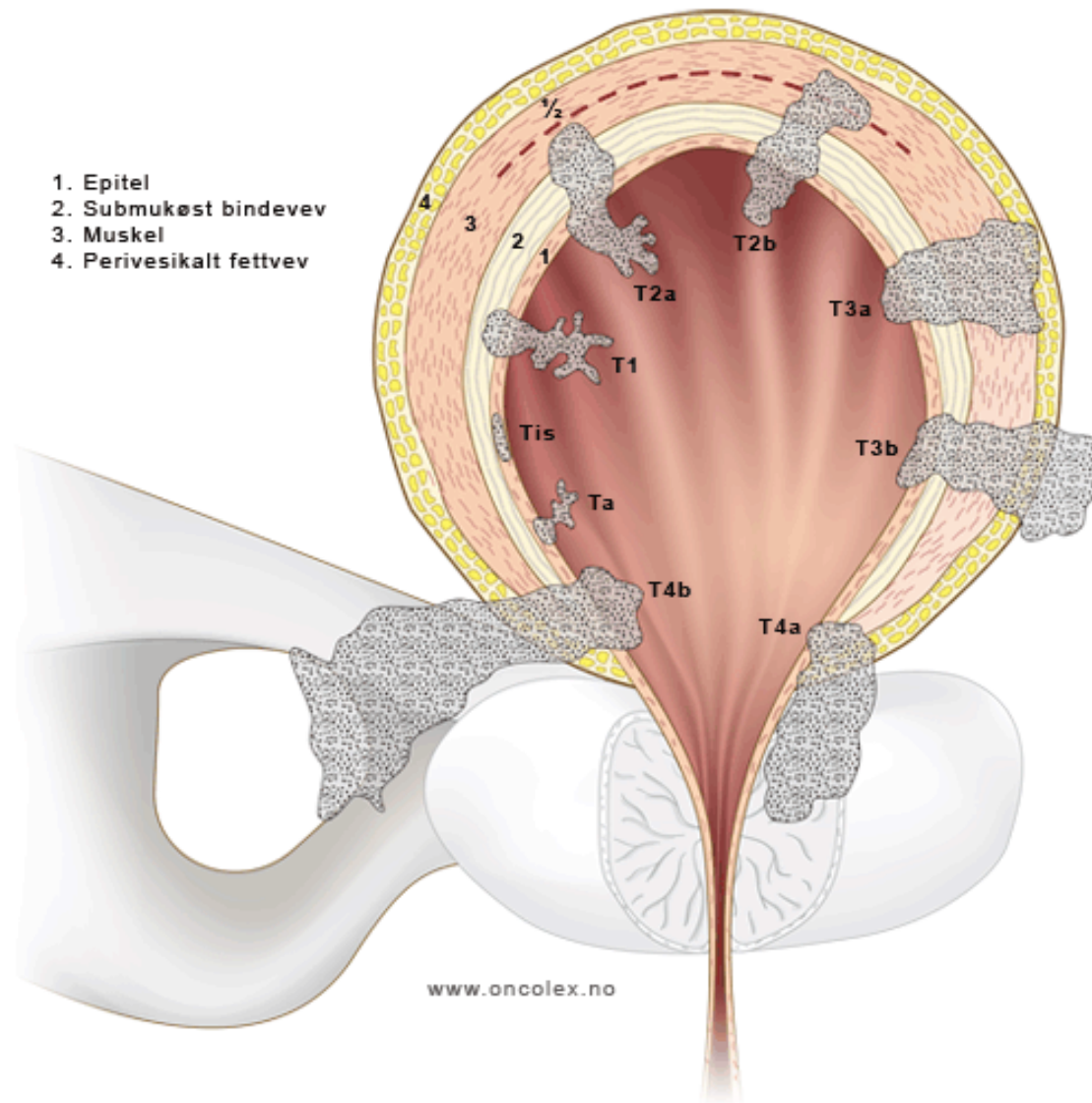
- Heterogen sykdom
  - Varierende aggressivitet, viktig ved valg av behandling
- Høy kurasjonsrate, men også høy residivfrekvens
  - Omtrent halvparten av cystektomerte pasienter får tilbakefall, ca 30% som lokale residiv i bekken, de øvrige med fjernmetastaser
- Ved residiv og metastaser høy symptombyrde
  - Omtrent 10-15% av pasienter med muskelinfiltrerende blærekreft har påvisbare metastaser på diagnosetidspunkt
  - Median overlevelse uten kjemoterapi er samlet 3-6 mnd for pasienter med metastaser

# Systembehandling ved ca vesicae

- Systembehandling alene ingen plass ved kurativ behandling
- Som ledd i multimodal behandling for bedre overlevelsen
  - Neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi i kurativ hensikt
- Ved metastatisk sykdom
  - Livsforlengende kjemoterapi og immunterapi

# Systembehandling i kurativ hensikt

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



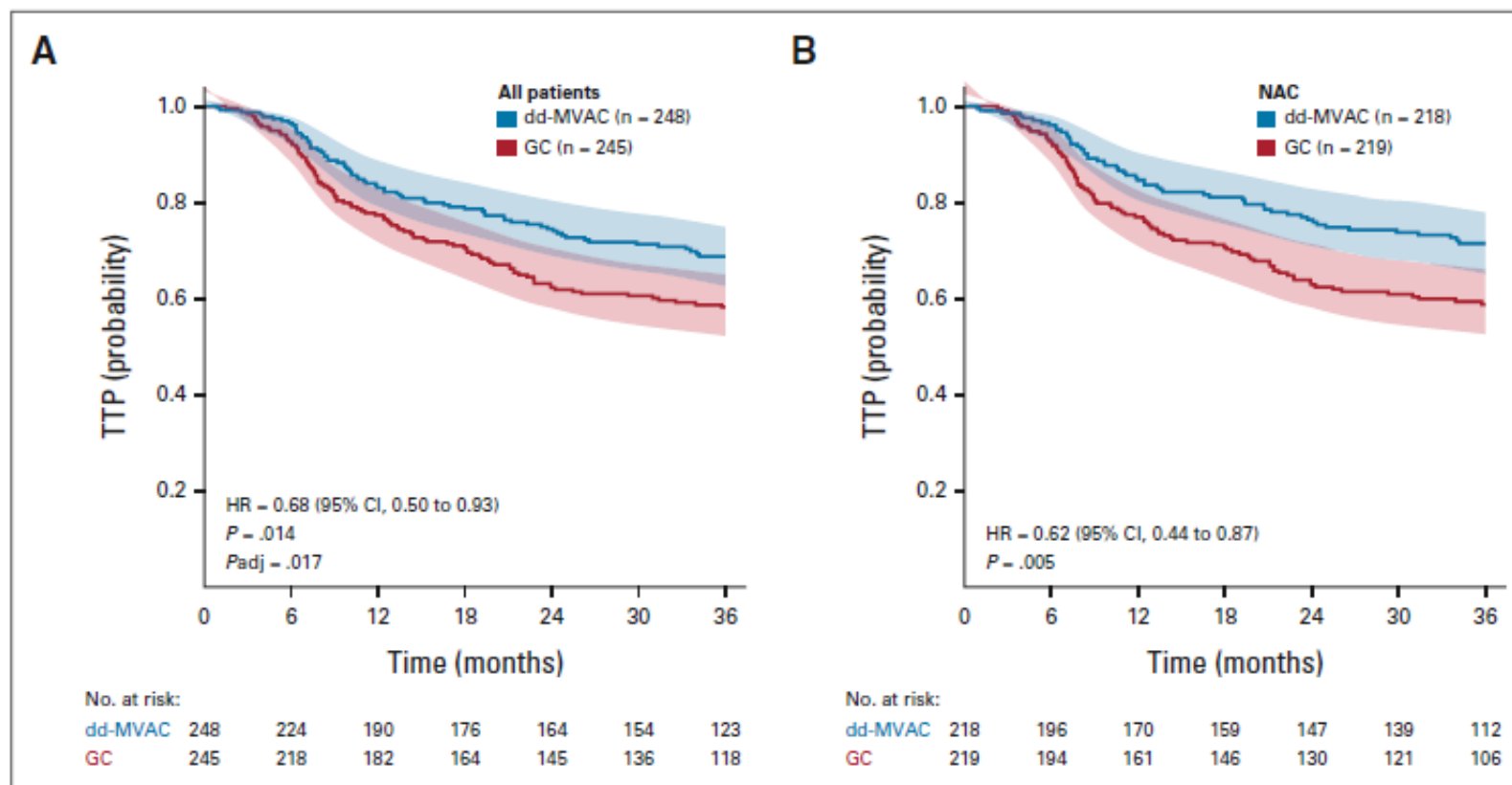
[www.oncolex.no](http://www.oncolex.no)

# Neoadjuvant kjemoterapi

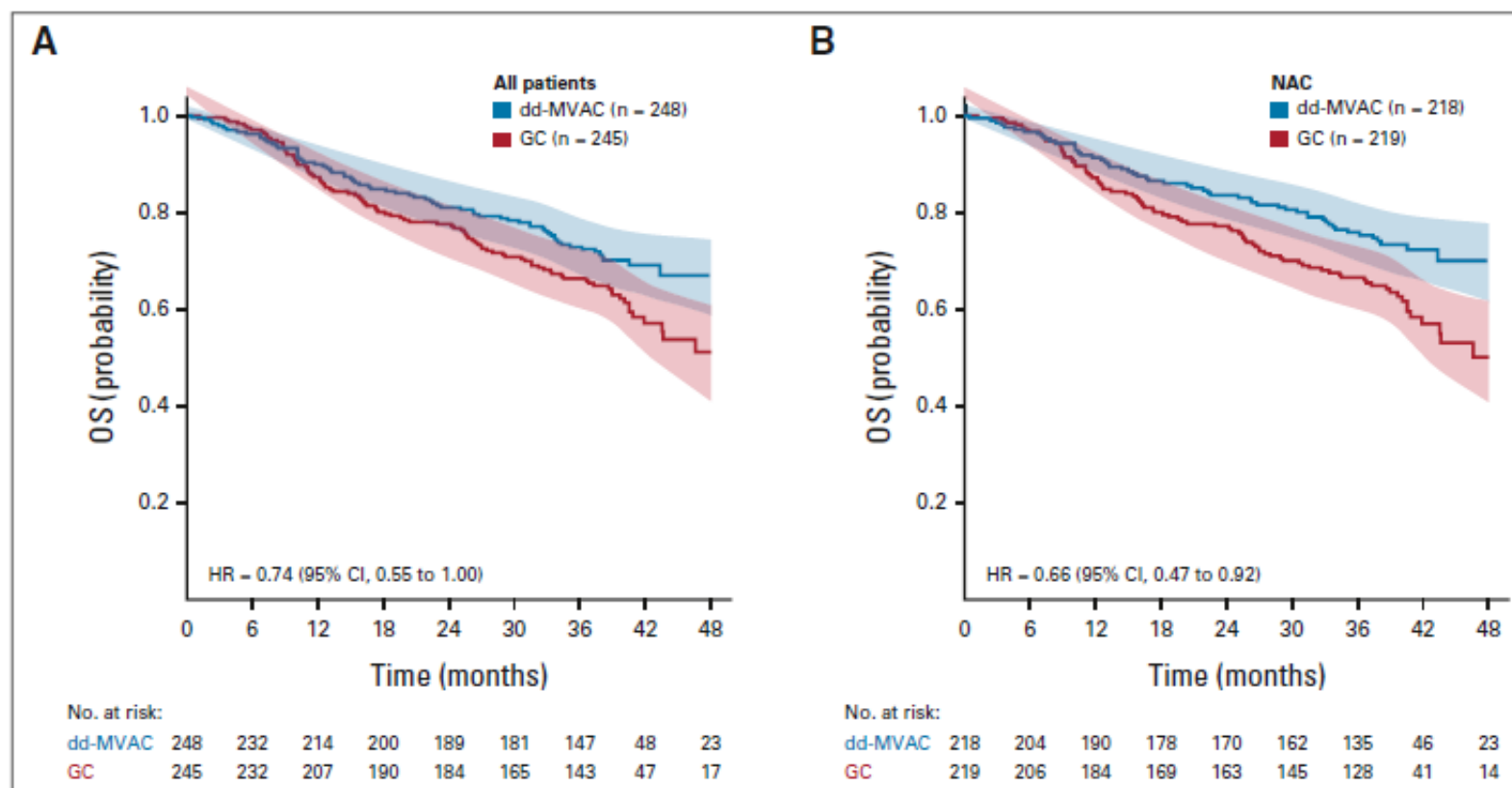
- Forbedrer overlevelse ved radikal kirurgi ved **muskelinvasiv** sykdom T2/T3 /(T4)N0/NxM0 vs cystektomi alene
  - Behandle mikrometastaser
  - Down-staging av tumor
  - Ved komplett remisjon økt overlevelse sml med de som ikke responderer
  - Overall survival øker 5-8% (fra 45 til 50% etter 5 år)
  - Skal etterfølges av radikal kirurgi evt strålebehandling dersom inoperabel

# Neoadjuvant kjemoterapi

- **Cisplatin-basert kombinasjonsregime,**
  - Forutsetter normal nyrefunksjon og hjertefunksjon
  - WHO status 0-2
  - DD-MVAC (doseintensivert): metothrexate /vinblastin- /adriamycin /cisplatin
    - til nå 3 kurer neoadjuvant
  - Cisplatin/gemcitabin 3-4 kurer (eldre pas.)
- Vesper studien: DD-MVAC 6 kurer bedre enn GC, (NB kirurgi ulik, må hensynstas)
- Vår anbefaling: DD-MVAC; 4 kurer, på utvalgte 5-6 kurer
- Ulempen v/flere kurer: risiko redusert AT ved kirurgi



**FIG 3.** 3-year TTP Kaplan-Meier curves by chemotherapy arm (GC or dd-MVAC) for (A) the whole population of VESPER trial and (B) the NAC group. HR, dd-MVAC/GC HR with 95% CI. P, log-rank test P value. Padj, log-rank test P value stratified for therapeutic option (neoadjuvant or adjuvant) and the lymph nodes involvement (only for A). dd-MVAC, dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin; GC, gemcitabine and cisplatin; HR, hazard ratio; NAC, neoadjuvant chemotherapy; TTP, time to progression.



**FIG 4.** VESPER trial OS estimated with monitored data and 40-month follow-up for (A) the whole population of VESPER trial and (B) the NAC group. dd-MVAC, dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin; GC, gemcitabine and cisplatin; HR, hazard ratio; NAC, neoadjuvant chemotherapy; OS, overall survival.

# DD-MVAC (MVAC-14)

## DOSERING OG KUR-INTERVALL:

- Dag 1: Methotrexat 30 mg/m<sup>2</sup>.
- Dag 1: Vinblastin 3 mg/m<sup>2</sup>.
- Dag 1: Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup>.
- Dag 1: Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup>
- Kur gis hver 14.dag med vekstfaktorstøtte

## Ved nedsatt nyrefunksjon:

- GFR 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> : fordele cisplatindosen på to dager.
- GFR <45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> : hydrer pasienten i inntil 2 døgn
- Om ingen forbedring må kurene avsluttes.

# GC 22

## DOSERING OG KUR-INTERVALL:

- Dag 1 og 8: Gemcitabin 1000mg/m<sup>2</sup>.
- Dag 2: Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup>.
- Kur gis hver 3. uke.

## Ved nedsatt nyrefunksjon:

- GFR >60ml/min: Cisplatindose 100 %, gitt på én dag.
- GFR 45-59ml/min: Cisplatin 100 %, men fordelt på to dager (50 % dag 2, 50% dag 3).
- GFR <45 ml/min: Cisplatin 0 %.

# Neoadjuvant kjemoterapi småcellet ca vesicae

- Fare for mikrometastasering innen kirurgi
  - Småcellet biologi
- Kjemoterapifølsom 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/MR(vurdere operabilitet)
  - Kirurgi evt strålebehandling som lokalbehandling

# Neoadjuvant kjemoterapi

- **Kurativ intensjon**
- Nitidige oppfølging underveis
  - Klinisk vurdering før hver kur
    - Dersom kjemoterapi for toksisk, henvis direkte til kirurgi
    - Husk nyresparende alternativ
    - Dosereduksjon og utsettelse skal unngås, det reduserer behandlingsintensiteten og effekt
- Kirurgi innen 3-4 uker etter siste kur!
  - Kan planlegges tidlig

# Adjuvant kjemoterapi

- Adjuvant kjemoterapi etter radikal cystektomi pT3/T4 og/eller lymfeknutemetastaser N+M0 er under debatt
  - Flere mindre, randomiserte studier og observasjonsstudier; få pasienter for overlevelses-analyse, ikke standard kjemoterapi
  - Beskrevet overlevelsegevinst og redusert risiko for død med adjuvant kjemoterapi etter cystektomi spes N+ (signifikant redusert risiko for død 22 %)
- Fordeler med kjemoterapi etter kirurgi
  - Kjemoterapi etter nøyaktig patologisk staging (mest nytte er pT3-4/N+)
  - Ingen forsinkelse av kirurgisk behandling
- Ulemper
  - Intoleranse for kjemoterapi ved postoperativ morbid pasient (30% har nedsatt nyrefunksjon)
  - Usikker effekt

# Adjuvant kjemoterapi

## Anbefaling:

- Pasienter som ikke har fått neoadjuvant kjemoterapi, og som etter cystektomi har pT3 eller høyere og/eller N+ bør vurderes for adjuvant cisplatin-basert kombinasjonskjemoterapi.

**Evidensgrad B.**

- MVAC el GC 4 kurer

# Systembehandling ved metastatisk sykdom

# Kjemoterapi ved metastatisk sykdom

- Kjemoterapi følsom sykdom
- Karnofsky PS  $\leq$  80%, viscerale metastaser uavhengig prognostisk faktor for nedsatt overlevelse etter kjemoterapi, samt ALP  $\uparrow$ , metastaser  $\geq$  3 lok, Hb  $<10$  mg/dl
  - Alder ingen effekt på respons
  - Nyrefunksjon
    - Egnert for cisplatin? (kreatininclearance  $\geq$  50ml/min)

# Kjemoterapi ved metastatisk sykdom

- **Cisplatin**-basert kjemoterapi i kombinasjon M-VAC eller GC som 1.-linjes behandling ved metastatisk sykdom, og primært for pasienter med tilstrekkelig nyrefunksjon ( $GFR > 60$  ml/min) og relativt god ECOG-status.
- GC foretrekkes fremfor M-VAC grunnet mindre bivirkninger.  
*Evidensgrad A*
  - RR 50%; OS 14 mnd ( 21mnd dersom ingen viscerale mets)
- Gemcitabin/karboplatin (GK) dersom redusert nyrefunksjon ( $GFR < 49$ )
  - RR 41%; OS 9 mnd

# Klinisk praksis

- Vanligvis 6-8 kurer GC/GK med radiologisk responseevaluering etter 3, 6 og 8 kurer
- Behandlingspause med bilder hver 3 mnd
- Restarte ny behandlingssyklus dersom lang progresjonsfri periode ( > 6 mnd)

Men:

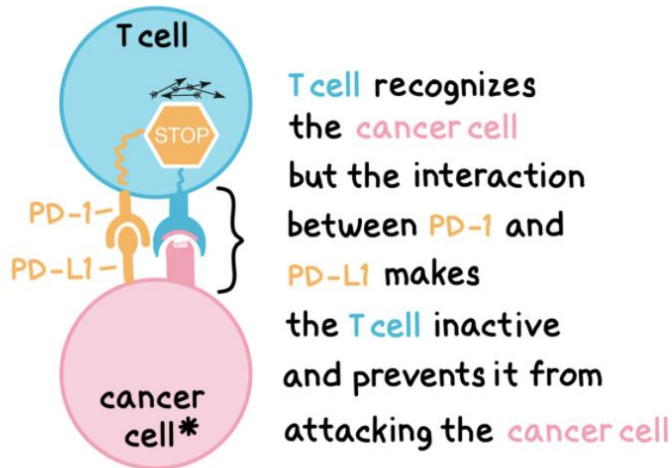
- De fleste har progresjon innen 9 mnd etter kjemoterapi
- Kjemoterapiresistens årsak til dårlig prognose og overlevelse
- Mulig å legge til behandling for å forbedre overlevelse som ved enkelte andre kreftformer?

# Urotelialcarcinom

- Urotelialcarcinomer er vist å være PDL1-uttrykkende og Anti-PD-L1/Anti-PD-1 har effekt. Bl.a. brukt i 2. linje palliativt regime.
- Anti-PD-L1 som vedlikeholdsbehandling etter 1. linjes kjemo?
- Introduserer Anti-PD-L1-antistoffet: Avelumab ( Bavencio).

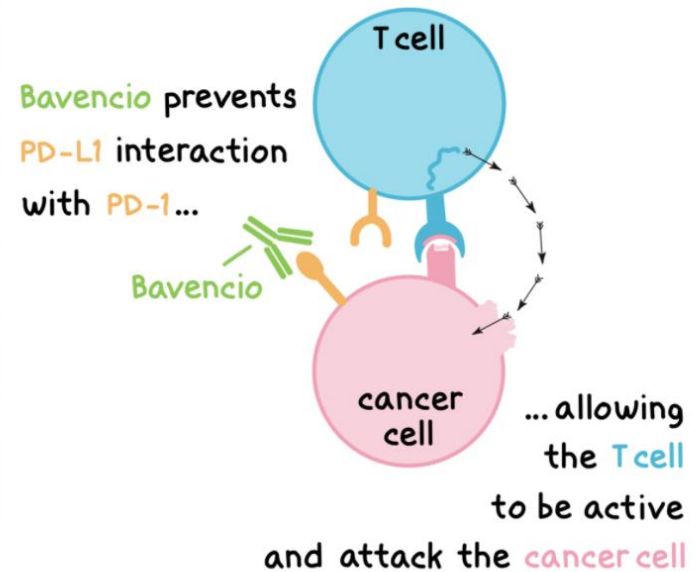
- PD-1 = Programmed Death protein 1  
Finnes bl.a på cytotoksiske T-Celler. Når dette blir stimulert: T-celle går i apoptose.
- PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1  
Finnes på friske celler ved tilstander som f.eks graviditet og andre situasjoner der kroppen står i fare for å angripe seg selv, for å forhindre autoimmune reaksjoner.  
  
.. finnes óg i kreftceller.

### without Bavencio



UCIR.org

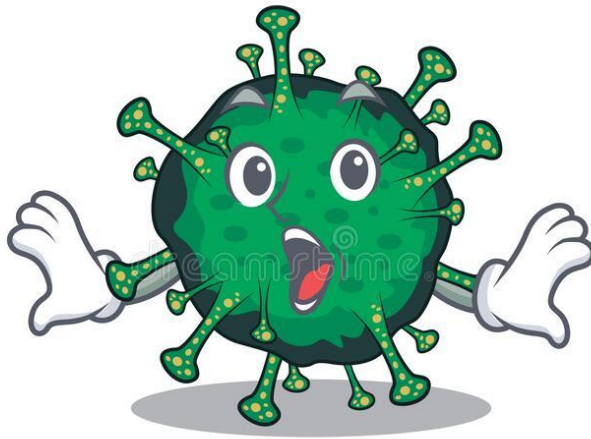
### with Bavencio



\*other cells within the tumor mass or elsewhere can also display PD-L1 on their surface and make T cells inactive

# Blokkere PD-L1 eller PD-1:

- Kreftcellene går ikke lenger under radaren til T-celler



# Blokkere PD-L1 eller PD-1

- T-Cella kan risikere å gå amok på alt mulig.



Original Article

# Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

Thomas Powles, M.D., Se Hoon Park, M.D., Ph.D., Eric Voog, M.D., Claudia Caserta, M.D., Begoña P. Valderrama, M.D., Howard Gurney, M.D., Haralabos Kalofonos, M.D., Ph.D., Siniša Radulović, M.D., Ph.D., Wim Demey, M.D., Anders Ullén, M.D., Ph.D., Yohann Loriot, M.D., Ph.D., Srikala S. Sridhar, M.D., Norihiko Tsuchiya, M.D., Evgeny Kopyltsov, M.D., Cora N. Sternberg, M.D., Joaquim Bellmunt, M.D., Ph.D., Jeanny B. Aragon-Ching, M.D., Daniel P. Petrylak, M.D., Robert Laliberte, M.S., Jing Wang, Ph.D., Bo Huang, Ph.D., Craig Davis, Ph.D., Camilla Fowst, M.D., Nuno Costa, M.D., John A. Blake-Haskins, Pharm.D., Alessandra di Pietro, M.D., Ph.D., and Petros Grivas, M.D., Ph.D.

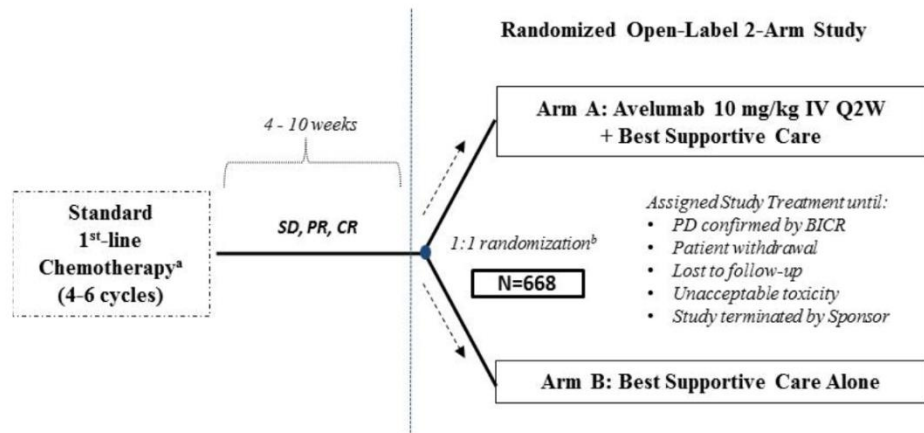
N Engl J Med  
Volume 383(13):1218-1230  
September 24, 2020



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# JAVELIN 100 BLADDER TRIAL

- Publisert i New England Journal of Medicine, sept. 2020



a. Allowed first-line chemotherapy regimens are gemcitabine + cisplatin or gemcitabine + carboplatin.

b. Randomization must occur at least 4 and not more than 10 weeks after the last dose of first-line chemotherapy and will be stratified by: best response on 1st-line therapy (CR or PR vs. SD) and metastatic disease site (visceral vs. non-visceral).

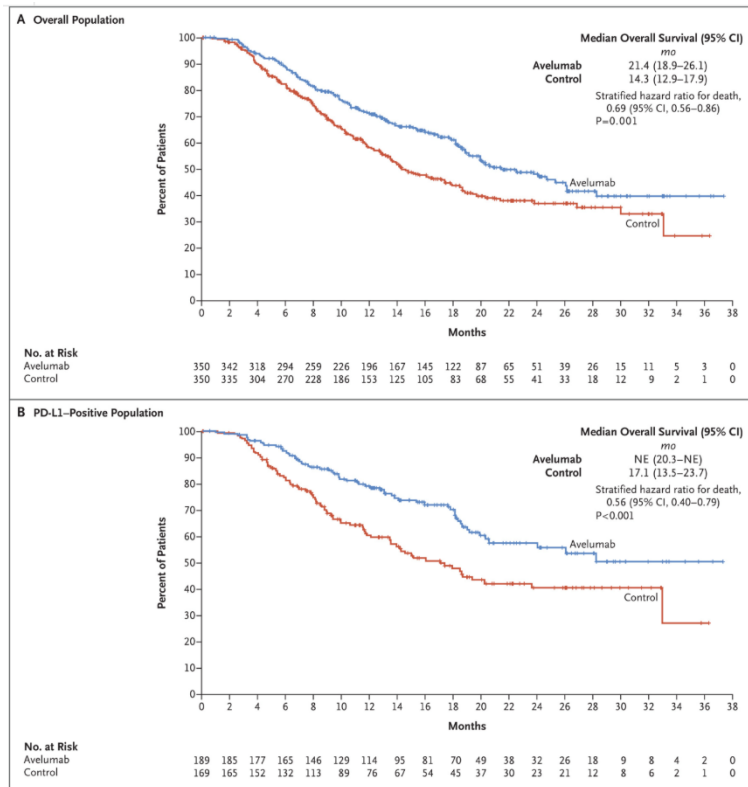
BICR = Blinded Independent Central Review; CR = complete response; IV = intravenous; PD = progressive disease; PR = partial response; Q2W = every 2 weeks; SD = stable disease

700 pasienter med inoperabel eller metastatisk urotelialt carsinom som ikke hadde progresjon etter 4 – 6 kurer GC eller GK.

Randomisert til to grupper:

1. Avelumab + BSC
2. BSC

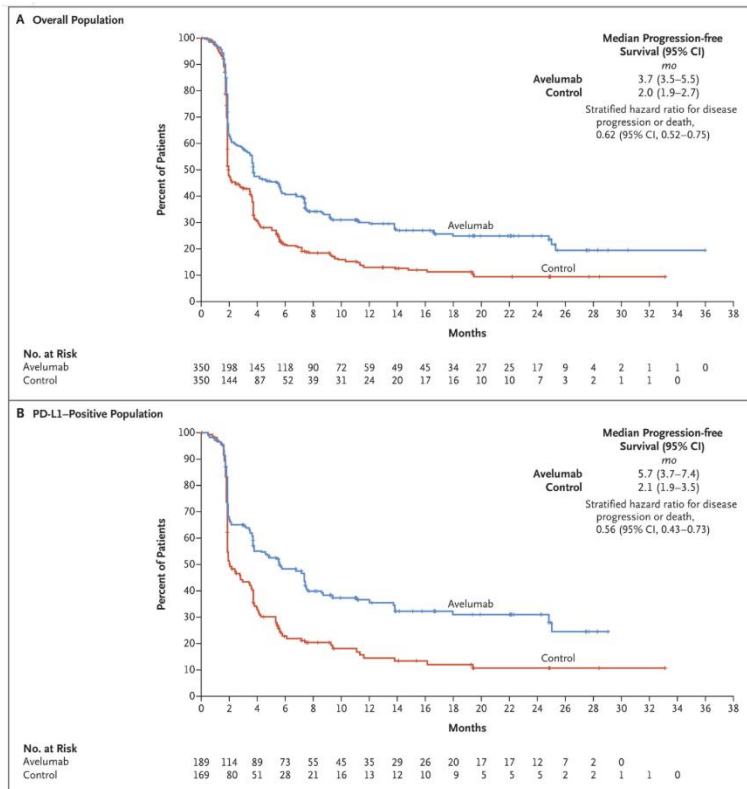
# JAVELIN 100 BLADDER TRIAL, OS



- Totaloverlevelse: 1 års overlevelse på 71% i Avelumab-gruppe vs 58% i kontrollgruppen. Median overlevelse 21.4 mnd. Vs 14.3 mnd. HR:0.69, P = 0.001.

- 1 års overlevelse PD-L1 positive: 79% i Avelumabgruppen vs. 60% i kontroll.

# JAVELIN 100 BLADDER TRIAL, PFS



Progresjonsfri overlevelse: 3.7 mnd i Avelumabgruppen vs 2.0 mnd i kontrollgruppen.

Progresjonsfri overlevelse PD-L1 positive: 5.7 mnd i PD-L1 positive vs 2.1 mnd i kontroll gruppen.

# Responses in the Overall Population and the PD-L1–Positive Population.

**Table 2.** Responses in the Overall Population and the PD-L1–Positive Population.\*

| Variable                                          | Overall Population     |                       |                                | PD-L1–Positive Population |                       |                                |
|---------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------------|
|                                                   | Avelumab Group (N=350) | Control Group (N=350) | Stratified Odds Ratio (95% CI) | Avelumab Group (N=189)    | Control Group (N=169) | Stratified Odds Ratio (95% CI) |
| Confirmed objective response (95% CI) — %         | 9.7 (6.8–13.3)         | 1.4 (0.5–3.3)         | 7.46 (2.82–24.45)              | 13.8 (9.2–19.5)           | 1.2 (0.1–4.2)         | 12.70 (3.16–114.12)            |
| Confirmed best overall response — no. (%)         |                        |                       |                                |                           |                       |                                |
| Complete response                                 | 21 (6.0)               | 3 (0.9)               |                                | 18 (9.5)                  | 1 (0.6)               |                                |
| Partial response                                  | 13 (3.7)               | 2 (0.6)               |                                | 8 (4.2)                   | 1 (0.6)               |                                |
| Stable disease                                    | 44 (12.6)              | 46 (13.1)             |                                | 19 (10.1)                 | 23 (13.6)             |                                |
| Non–complete response or non–progressive disease† | 66 (18.9)              | 45 (12.9)             |                                | 38 (20.1)                 | 22 (13.0)             |                                |
| Progressive disease                               | 130 (37.1)             | 169 (48.3)            |                                | 59 (31.2)                 | 82 (48.5)             |                                |
| Could not be evaluated                            | 76 (21.7)‡             | 85 (24.3)§            |                                | 47 (24.9)¶                | 40 (23.7)‖            |                                |
| Disease control — no. (%)**                       | 144 (41.1)             | 96 (27.4)             |                                | 83 (43.9)                 | 47 (27.8)             |                                |
| Median time to objective response (range) — mo    | 2.0 (1.7–16.4)         | 2.0 (1.8–7.0)         |                                | 2.0 (1.7–16.4)            | 2.8 (1.8–3.8)         |                                |

\* An objective response was defined as a complete or partial response. Objective responses were assessed by blinded independent central review according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1, and indicated the change in tumors as compared with baseline at randomization (i.e., the change during chemotherapy was not considered). In patients with a complete response after chemotherapy, the best overall response was noted as “could not be evaluated” if no evidence of disease at baseline was detected after randomization or as “progressive disease” if disease progression occurred after randomization; these patients could not have had a best overall response of complete response, partial response, stable disease, or non–complete response or non–progressive disease after randomization. Percentages may not total 100 because of rounding.

† This category of response is defined by RECIST, version 1.1, and refers to persistence of one or more nontarget lesions in patients with nontarget lesions only.

‡ Reasons that the response could not be evaluated were the following: no evidence of disease at baseline (in 52 patients), no postbaseline assessments owing to other reasons (in 18), stable disease occurring less than 6 weeks after randomization (in 2), progressive disease occurring more than 12 weeks after randomization (in 2), no postbaseline assessments owing to early death (in 1), and new anticancer therapy started before the first postbaseline assessment (in 1).

§ Reasons that the response could not be evaluated were the following: no evidence of disease at baseline (in 50 patients), no postbaseline assessments owing to other reasons (in 17), stable disease occurring less than 6 weeks after randomization (in 8), no postbaseline assessments owing to early death (in 4), new anticancer therapy started before the first postbaseline assessment (in 3), progressive disease occurring more than 12 weeks after randomization (in 2), and all postbaseline assessment had an overall response of “could not be evaluated” (in 1).

¶ Reasons that the response could not be evaluated were the following: no evidence of disease at baseline (in 31 patients), no postbaseline assessments owing to other reasons (in 12), stable disease occurring less than 6 weeks after randomization (in 1), no postbaseline assessments owing to early death (in 1), new anticancer therapy started before the first postbaseline assessment (in 1), and progressive disease occurring more than 12 weeks after randomization (in 1).

‖ Reasons that the response could not be evaluated were the following: no evidence of disease at baseline (in 28 patients), no postbaseline assessments owing to other reasons (in 5), stable disease occurring less than 6 weeks after randomization (in 3), progressive disease occurring more than 12 weeks after randomization (in 2), no postbaseline assessments owing to early death (in 1), and new anticancer therapy started before the first postbaseline assessment (in 1).

\*\* Disease control was defined as a best overall response of complete response, partial response, stable disease, or non–complete response or non–progressive disease.

Powles T et al. N Engl J Med 2020;383:1218-1230



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## Adverse Events (Safety Population).

**Table 3. Adverse Events (Safety Population).\***

| Event                     | Avelumab Group (N=344)              |            | Control Group (N=345) |           |
|---------------------------|-------------------------------------|------------|-----------------------|-----------|
|                           | Any Grade                           | Grade ≥3   | Any Grade             | Grade ≥3  |
|                           | <i>number of patients (percent)</i> |            |                       |           |
| Any adverse event         | 337 (98.0)                          | 163 (47.4) | 268 (77.7)            | 87 (25.2) |
| Fatigue                   | 61 (17.7)                           | 6 (1.7)    | 24 (7.0)              | 2 (0.6)   |
| Pruritus                  | 59 (17.2)                           | 1 (0.3)    | 6 (1.7)               | 0         |
| Urinary tract infection   | 59 (17.2)                           | 15 (4.4)   | 36 (10.4)             | 9 (2.6)   |
| Diarrhea                  | 57 (16.6)                           | 2 (0.6)    | 17 (4.9)              | 1 (0.3)   |
| Arthralgia                | 56 (16.3)                           | 2 (0.6)    | 19 (5.5)              | 0         |
| Asthenia                  | 56 (16.3)                           | 0          | 19 (5.5)              | 4 (1.2)   |
| Constipation              | 56 (16.3)                           | 2 (0.6)    | 31 (9.0)              | 0         |
| Back pain                 | 55 (16.0)                           | 4 (1.2)    | 34 (9.9)              | 8 (2.3)   |
| Nausea                    | 54 (15.7)                           | 1 (0.3)    | 22 (6.4)              | 2 (0.6)   |
| Pyrexia                   | 51 (14.8)                           | 1 (0.3)    | 12 (3.5)              | 0         |
| Decreased appetite        | 47 (13.7)                           | 1 (0.3)    | 23 (6.7)              | 2 (0.6)   |
| Cough                     | 44 (12.8)                           | 1 (0.3)    | 16 (4.6)              | 0         |
| Vomiting                  | 43 (12.5)                           | 4 (1.2)    | 12 (3.5)              | 2 (0.6)   |
| Hypothyroidism            | 40 (11.6)                           | 1 (0.3)    | 2 (0.6)               | 0         |
| Rash                      | 40 (11.6)                           | 1 (0.3)    | 4 (1.2)               | 0         |
| Anemia                    | 39 (11.3)                           | 13 (3.8)   | 23 (6.7)              | 10 (2.9)  |
| Hematuria                 | 36 (10.5)                           | 6 (1.7)    | 37 (10.7)             | 5 (1.4)   |
| Infusion-related reaction | 35 (10.2)                           | 3 (0.9)    | 0                     | 0         |

\* The safety population included all the patients in the avelumab group who received at least one dose of avelumab and all the patients in the control group who completed the cycle 1, day 1, visit. Shown are the adverse events of any grade and from any cause that occurred in at least 10% of these patients and the adverse events of grade 3 or higher and from any cause that occurred in at least 5% of these patients.



# Kombinasjonsbehandling platinumbasert kjemoterapi og immunterap

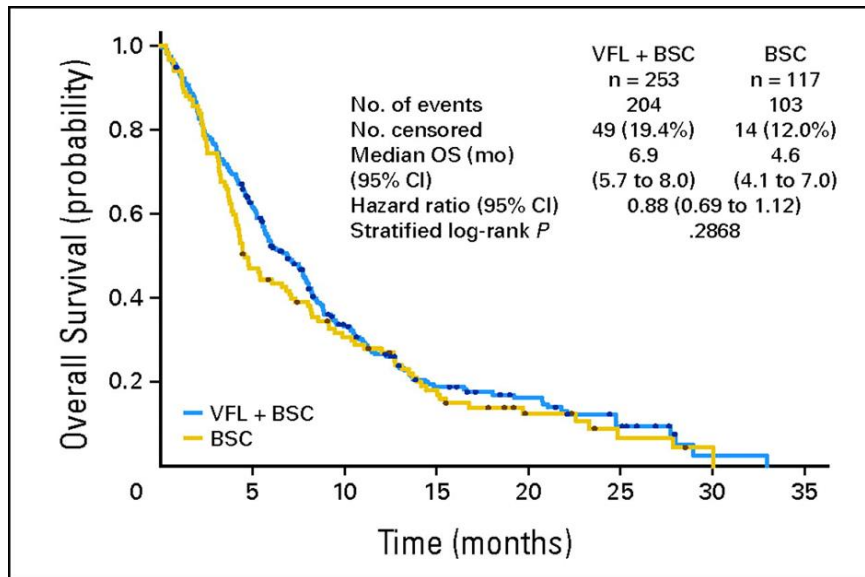
- Kombinasjonsbehandling med avelumab som vedlikeholdsbehandling anbefales til pasienter som ikke har progrediert på 1.linjes behandling med platinumbasert kjemoterapi etter 4-6 sykluser (*Evidensgrad A*)
- Avelumab 800 mg hver 2. uke
  - Pause etter 3 års behandling, behandling inntil 5 år
- «*Den forbedrede totaloverlevelsen og progresjonsfri overlevelse mener man styrker indikasjon for å starte tidlig med immunsjekkpunkthemmere etter kjemoterapi i stedet for å vente til progresjon.*»
- Godkjent i bruk fra 15.09.2021

## 2. Linjes behandling

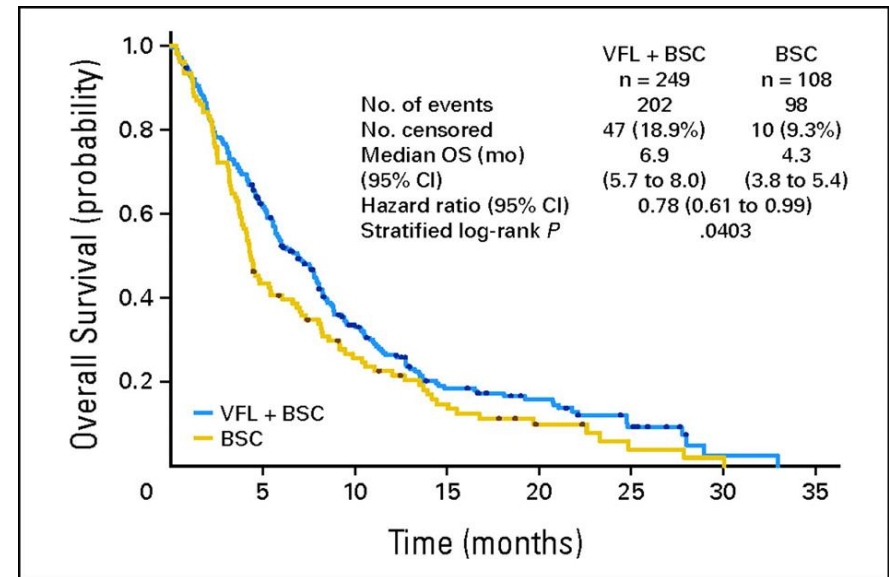
## 2. Linjes behandling

- Pasienter med **god initial respons** og med en lang progresjonsfri periode (minimum 6 måneder, og ikke har fått **vedlikeholdsbehandling** med immunsjekkpunkthemmere) bør vurderes for *ny behandlingssyklus med GC* eller M-VAC
- Ved svikt på cisplatin-basert kjemoterapi hos pasienter som fortsatt er i god allmenntilstand (ECOG  $\leq 1$ ), kan andrelinjes behandling vurderes.
- Dokumentasjon på **annen linjes kjemoterapi har vært svak**
- Hva med immunterapi?

# Vinflunine phase III study



Overall survival (OS) in the intent-to-treat population (n = 370). VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.

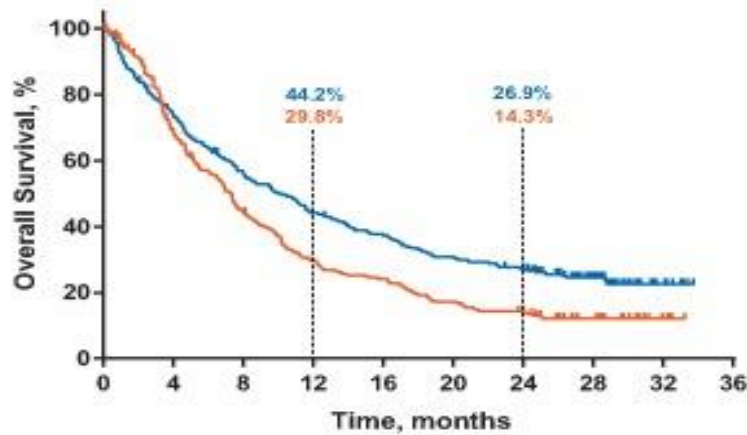


Overall survival (OS) in the eligible population (n = 357; 96.5% of intent-to-treat population). VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.

# KeyNote 045 Pembrolizumab vs CT

A

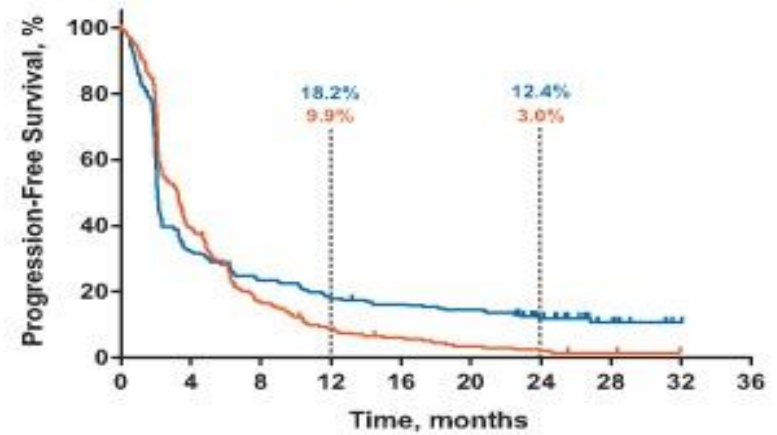
Median OS  
 Pembrolizumab 10.1 months (95% CI, 8.0–12.3 months)  
 Chemotherapy 7.3 months (95% CI, 6.1–8.1 months)  
 HR = 0.70, 95% CI = 0.57–0.85  
 P = 0.00015



|               |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |
|---------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| n at risk     | 270 | 195 | 148 | 116 | 98 | 80 | 67 | 33 | 7 | 0 |
| Pembrolizumab | 270 | 173 | 109 | 73  | 59 | 42 | 34 | 18 | 4 | 0 |
| Chemotherapy  | 272 | 173 | 109 | 73  | 59 | 42 | 34 | 18 | 4 | 0 |

B

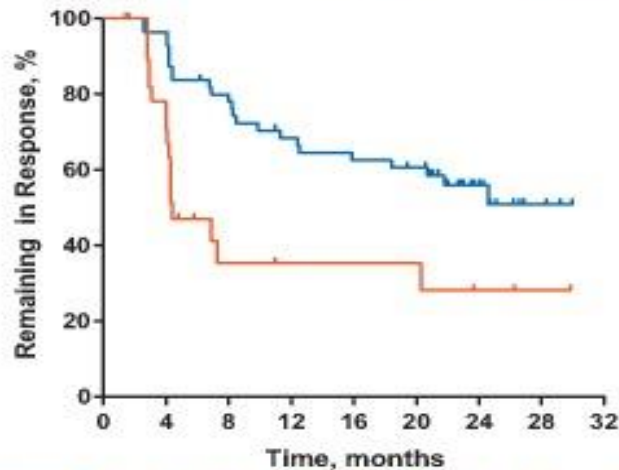
Median PFS  
 Pembrolizumab 2.1 months (95% CI, 2.0–2.2 months)  
 Chemotherapy 3.3 months (95% CI, 2.4–3.6 months)  
 HR = 0.96, 95% CI = 0.79–1.16  
 P = 0.31295



|               |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|---------------|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| n at risk     | 270 | 87 | 63 | 46 | 41 | 37 | 24 | 8 | 1 | 0 |
| Pembrolizumab | 270 | 87 | 63 | 46 | 41 | 37 | 24 | 8 | 1 | 0 |
| Chemotherapy  | 272 | 97 | 41 | 21 | 14 | 8  | 6  | 2 | 0 | 0 |

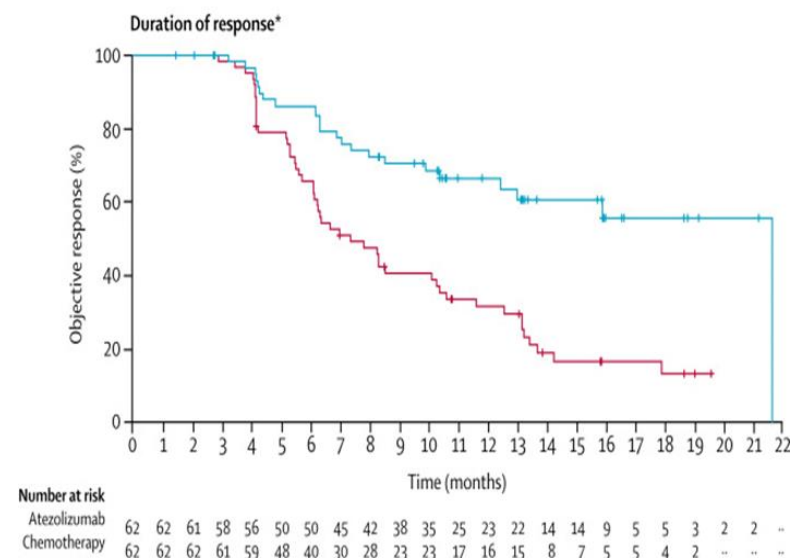
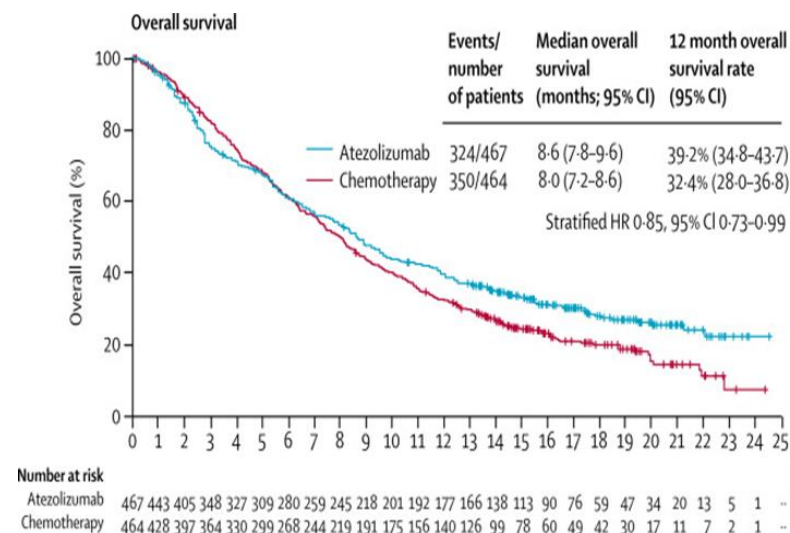
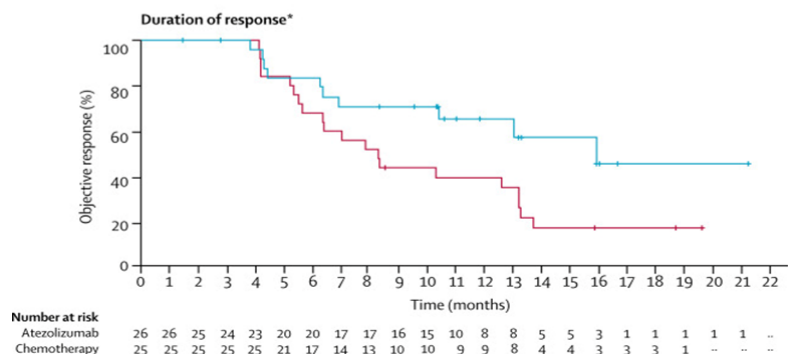
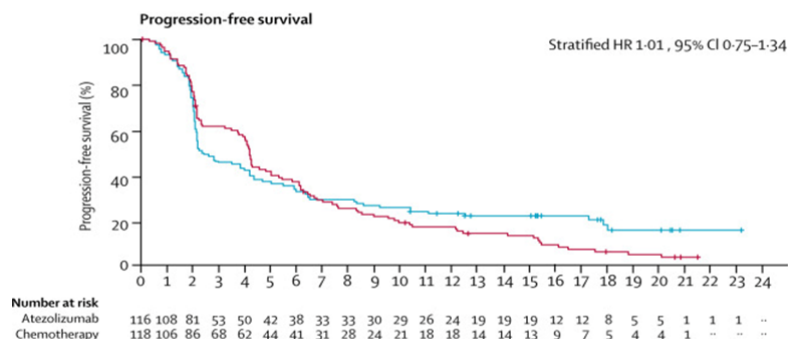
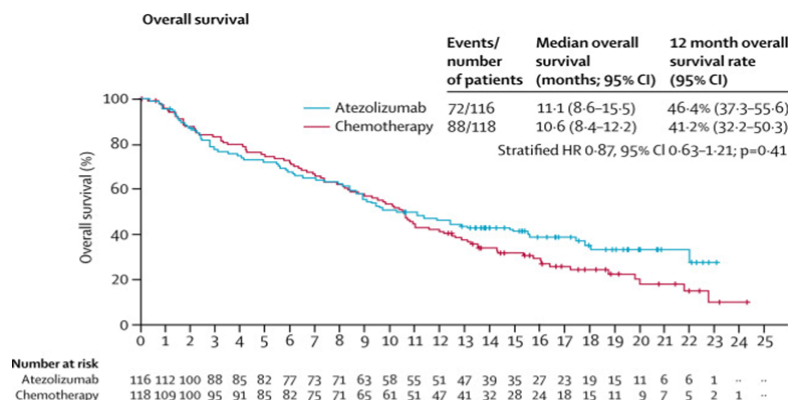
C

|               | Time to response, months<br>Median (range) | Duration of response, months<br>Median (range) |
|---------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Pembrolizumab | 2.1 (1.4–6.3)                              | NR (1.6+ to 30.0+)                             |
| Chemotherapy  | 2.1 (1.7–4.9)                              | 4.4 (1.4+ to 29.9+)                            |

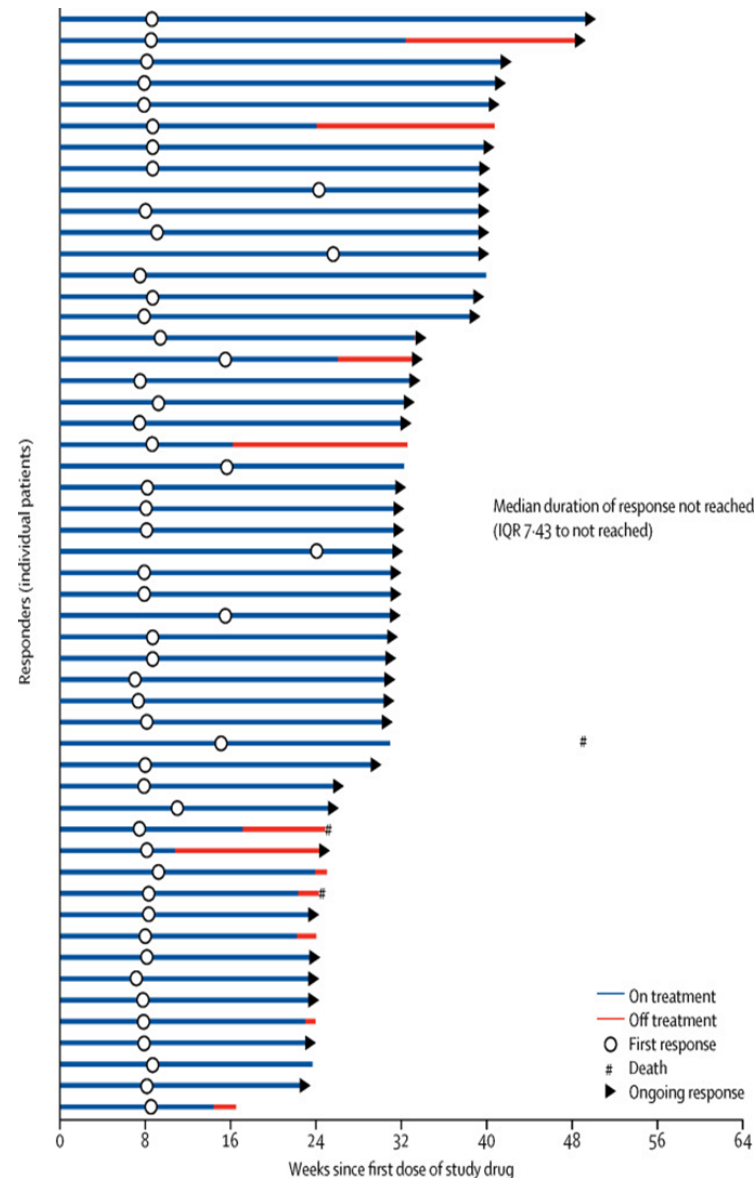
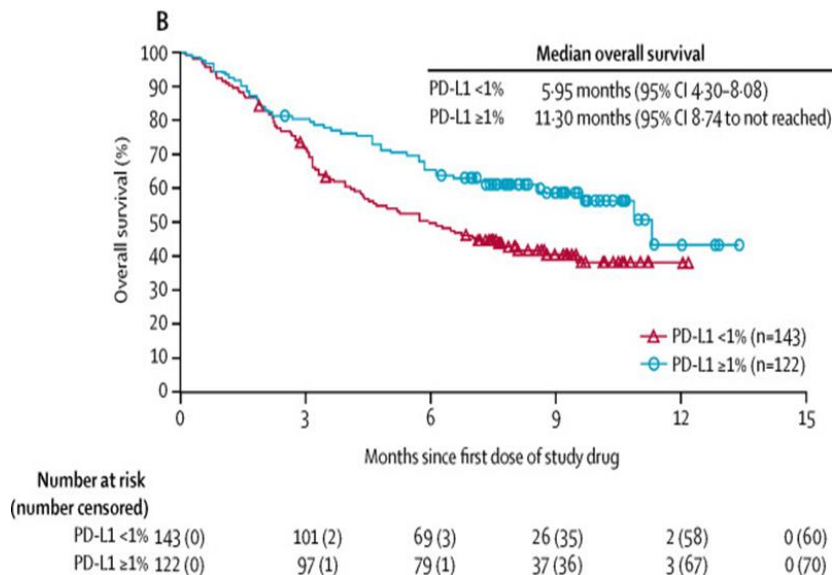
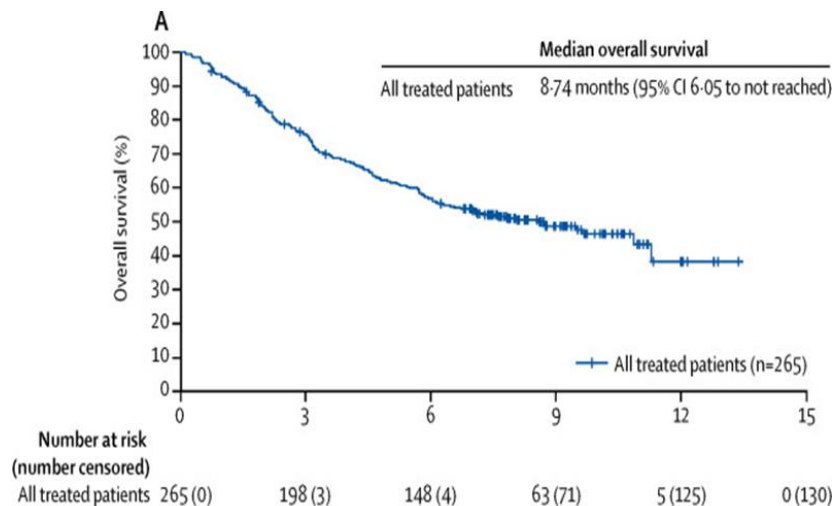


|               |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Pembrolizumab | 57 | 53 | 42 | 35 | 32 | 30 | 13 | 3 | 0 |
| Chemotherapy  | 30 | 21 | 6  | 5  | 5  | 5  | 2  | 1 | 0 |

# IMVigor 2011 Atezolizumab vs CT



# CheckMate 275 Nivolumab



# Anbefalinger 2. linjes behandling

Det anbefales immunterapi hvis dette ikke er gitt som vedlikeholdsbehandling

- PD-L1-hemmeren **atezolizumab** anbefales som 2. linjes behandling fremfor kjemoterapi.  
*Evidensgrad A (nivå 1b)*
- PD-1 hemmeren **pembrolizumab** har høyest evidens med dokumentert effekt på overlevelse og anbefales som 2. linjes behandling fremfor kjemoterapi  
*Evidensgrad A (nivå 1b)*
- PD1-hemmeren **nivolumab** anbefales som 2. linje behandling fremfor kjemoterapi  
*Evidensgrad B (nivå 2a)*

Kjemoterapi kan vurderes til pasienter i god allmenntilstand, ECOG  $\leq 1$ .

- **Vinflunin** kan tilbys som andrelinjes behandling når immunterapi ikke kan gis  
*Evidensgrad A (nivå 1b)*
- **Taxan** som monoterapi, kan være et alternativ  
*Evidensgrad C.*
- Hvis immunterapi er gitt som vedlikeholdsbehandling, kan pasienter med initial respons på GC og lang progresjonsfri periode (minimum 6 mnd), vurderes for ny behandlingssyklus med GC.  
*Evidensgrad D.*

# Anbefalinger 3. linjes behandling

- Tredjelinjes behandling kan vurderes til pasienter som fortsatt er i god allmenntilstand ( $\text{ECOG} \leq 1$ )
- Vinflunin eller taxan kan gis som 3. linjes behandling etter manglende effekt av eller progresjon under immunterapi. *Evidensgrad D*
- Hvis immunterapi er gitt som 2. linjes behandling, kan pasienter med initial respons på GC og lang progresjonsfri periode før 2. linjes behandling (minimum 6 mnd), vurderes for ny behandlingssyklus med GC. *Evidensgrad D.*

## 4. Linjes behandling

- Fjerdelinjes behandling kan vurderes til pasienter som fortsatt er i god allmenntilstand (ECOG  $\leq$  1).
- Vinflunin eller taxan kan gis som 4. linjes behandling etter manglende effekt av eller progresjon under GC gitt som rebehandling i 3. linje.

*Evidensgrad D*

# Behandling ikke-overgangs epitel kreft

- Småcellede carcinomer
  - metastaserer tidlig
  - kjemoterapi følsom sykdom som andre småcellede carcinomer
  - Cisplatin-basert regime ( god nyrefunksjon påkrevet)
- Rene adenocarcinom og rene plateepitel (lite kjemoterapi følsom i urinveier) behandles med kirurgi alene
- Blandingstumores behandles som overgangsepitel, men dårlige effekt av systemisk behandling, må vurderes individuelt
- Sarkom, melanom og lymfom ihht respektive protokoller

# 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

# 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

# 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, altså vil ha blæresparende behandling
- Ved kurativ intensjon (T2-T4aN0N0) bør den gis som trimodal behandling
- Hvis ECOG 2/kontraindikasjon for kjemoterapi, gir strålebehandling alene
- Alle pasienter diskuteres på MDT, og informeres om mulighet for trimodal behandling som alternativ til cystektomi \*

# Trimodal behandling

- Trimodal behandling: mest mulig radikal TUR-B ( hvor alt makroskopisk tumorvev fjernes), etterfulgt av strålebehandling kombinert med cellegiftbehandling.
- Kombinert stråle/kjemoterapi (kRT) gir bedre lokalkontroll enn strålebeh. alene (lokal kontroll etter 2 år 67% vs 54%, 5 års OS 48 (36-74%)\* vs 35%
- Komplette TUR-B øker sjansen for bedre tumorkontroll
- Neoadjuvant kjemoterapi NAC bedre totaloverlevelsen med ca 5% uavh av lokalbehandling (cystektomi el strålebeh), men noe mangelfull dokumentasjon av NAC før kRT.
- NAC startes 6-8 uker etter TUR-B, kRT 4-6 uker etter siste NAC
- NAC 3 kurer Cisplatinbaserte kurer

# Vurdering radiokjemoterapi-hvem egnet?

| Kontraindikasjoner                                                                                                                                                                                                                                       | Mindre egnet                                                                                                                                                        | Godt egnet                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• tidligere strålebehandling mot bekkenet</li><li>• inflammatorisk tarmsykdom</li><li>• store vannlatingsplager*</li><li>• tumor i blæredivertikkel*</li><li>• utbredt CIS*</li><li>• variant histologi*</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• hydronefrose</li><li>• multifokal tumor</li><li>• T4</li><li>• CIS utenfor primærtumor</li><li>• blæredivertikler</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• unifokal tumor</li><li>• cT2 &lt; 6 cm</li><li>• ingen hydronefrose</li><li>• ingen CIS</li><li>• ingen blæredivertikler</li><li>• god blærefunksjon</li><li>• komplett TUR-B</li></ul> |

# Radikal strålebehandling

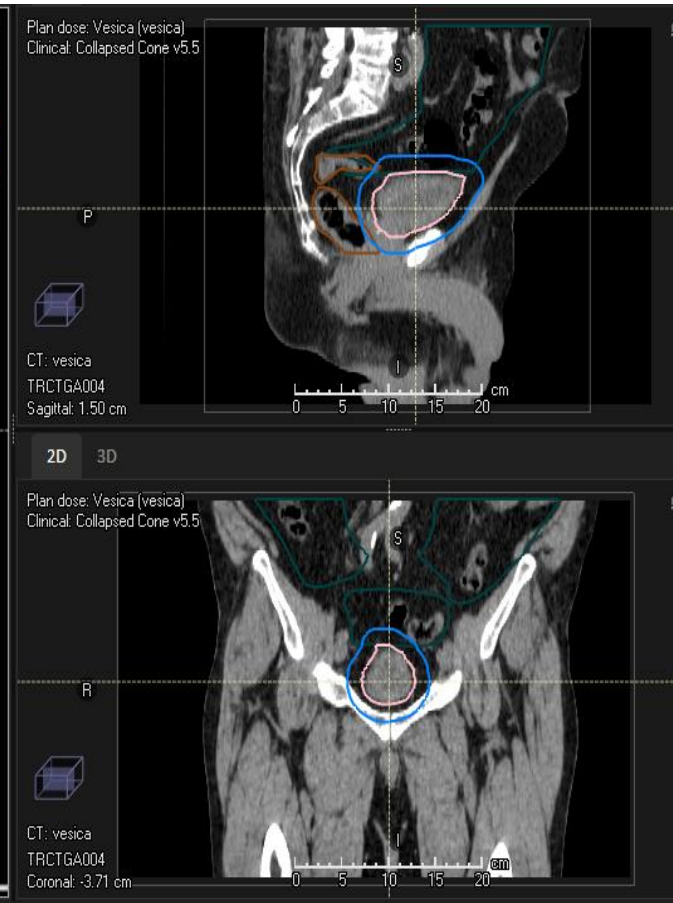
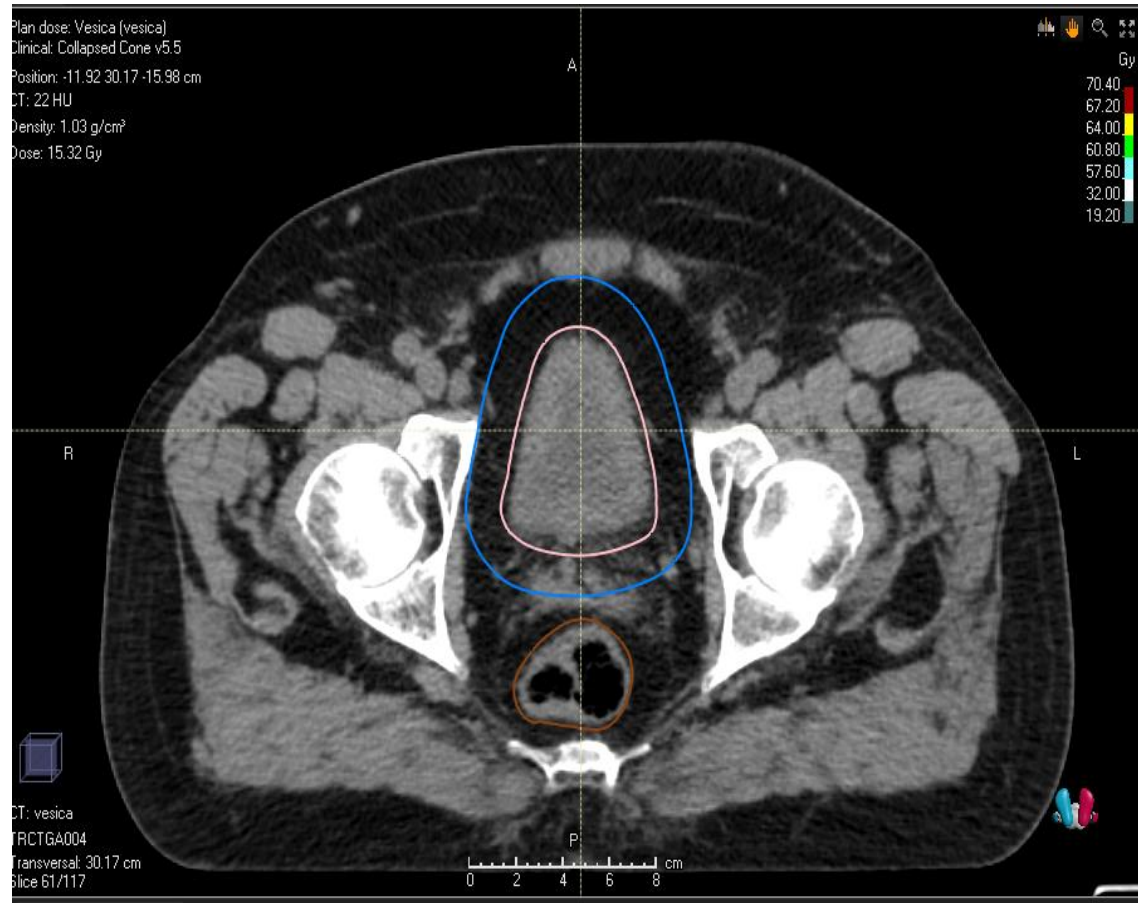
- Ekstern CT basert teknikk, fotoner
- VMAT plan
- Fraksjonering 2 Gy x 32 eller 2.75 Gy x 20 mot hele urinblæren kan benyttes ved kRT (non-inferior mht lokoregional ktr og toks)
- Ved strålebehandling alene: 2,75 Gy x 20
- Elektiv bekkenfelt ikke anbefalt – svak dokumentasjon
- Ved høyrisiko/N1; selekterte pasienter:
  - lymfeknuteområdene i bekkenet dekkes opp til promontoriet/mellomvirvelskivenivå L5-S1
  - konvensjonell fraksjonering, simultan integrert boost teknikk, 2 Gy per fraksjon til involverte knuter opp til 64 Gy og 1.64 Gy til elektive lymfeknuteområder til 52 Gy.

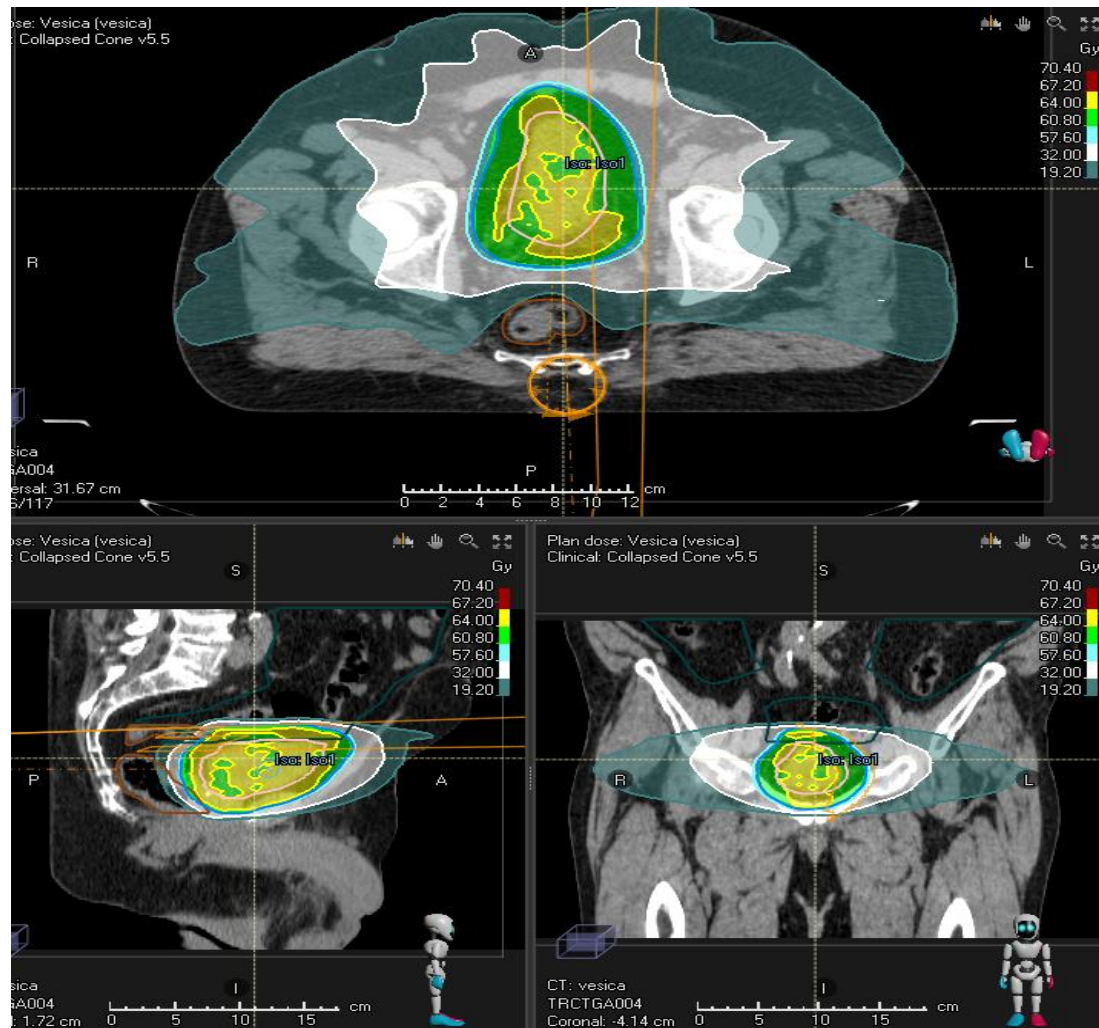
# Konkomitant kjemoterapi ved trimodal behandling

- Mitomycin C 12 mg/m<sup>2</sup> dag 1 / Fluorouracil 500 mg/ m<sup>2</sup>/24 timer infusor kobles på strålebehandlingsdag 1–5 (uke 1) og dag 16–20 (uke 4) av strålebehandlingen

eller

- Cisplatin 35 mg/ m<sup>2</sup> ukentlig under strålebehandlingen ved GFR > 60 ml/min





# 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

- Symptomgivende, avansert sykdom
- Symptomer som kan lindres er
  - Hematuri
  - Smerter ved vannlating (dysuri) eller nedre urinveissymptomer (LUTS).
  - Bekkensmerter grunnet lokal innvekst i omkringliggende strukturer
- Hematuri lindres raskere ,80-90% er fri for hematuri etter 3 måneder, varighet av respons 4-9 mnd
- Effekten på smerter og LUTS kommer senere, iløpet av ukene etter strålebehandlingen
- Opp mot 90% opplever smertelindring og 50-70% opplever bedring av LUTS, median varighet av respons på 7-9 mnd.
-

# Palliativ strålebehandling

| Prognose/leveutsikter   | Fraksjonering                                                                                               |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 3 mnd                 | 8 Gy x 1 (kan gjentas ved behov)                                                                            |
| 3 mnd + (tvilsituasjon) | 7 Gy x 3 (1 fraksjon annenhver dag)<br>5-6 Gy x 6 (1 fraksjon per uke)<br>8 Gy x 3 (dag 1, dag 8 og dag 22) |
| > 4 mnd                 | 3.5 Gy x 10 (5 fraksjoner per uke)<br>7 Gy x 3 (1 fraksjon annenhver dag)<br>6 Gy x 6 (1 fraksjon per uke)  |

# Oppsummering I

- Kjemoterapi alene ikke kurativt
  - Som ledd i multimodal behandling neoadjuvant og vurderes adjuvant dersom kun N+ og normal nyrefunksjon
- Strålebehandling alene ikke anbefalt i kurativ setting
  - som ledd i multimodal TRIMODAL behandling og ved PALLIASJON
  - Som monoterapi hos eldre uten kjemoterapi

# Oppsummering II

- Kjemoterapi ved metastatisk sykdom livsforlengende,
  - Forbedret overlevelse ved kombinasjonsbehandling ved immunterapi som vedlikeholdsbehandling
  - Cisplatinbasert kombinasjonsregimer i 1. linje
  - Immunterapi i 2.linje hvis ikke gitt som vedlikeholdsbehandling
  - Dårlig respons på senere behandlingslinjer
- 
- Toksisk behandling; tenk HRQoL og annen god symptomlindrende behandling