



*Världsauktoritet om varför kemo-  
radioterapi vid urinblåsecancer är  
betydligt vanligare i **England***



I England används strålbehandling i kombination med cytostatika betydligt oftare än i Sverige som behandling för invasiv urinblåsecancer. Vid årets uro-onkologiska möte i Arild redogjorde Ananya Choudhury, onkolog vid Christie Hospital i Manchester, för evidens och erfarenheter för denna behandlingsform. Här följer ett referat av hennes föredrag.

Sverige betraktas i allmänhet strålbehandling för urinblåsecancer som sämre än cystektomi. Strålbehandling erbjuds därför huvudsakligen till patienter som inte bedöms klara ett omfattande kirurgiskt ingrepp. Av de drygt 150 patienter som år 2015 fick primär radikal behandling för urinblåsecancer i Sverige genomgick 85 procent cystektomi och 15 procent strålbehandling.

I vårt nationella vårdprogram från år 2015 står: ”Patienter med muskelinvasiv blåscancer T2–T4a N0M0 bör erbjudas neoadjuvant cytostatikabehandling och radikal cystektomi (starkt vetenskapligt underlag).” Strålbehandling nämns inte i rekommendationsrutan för muskelinvasiv sjukdom. I ett senare avsnitt om strålbehandling anges dock att



Intensiva diskussioner karakteriserar den uro-onkologiska mötesserien, så också under årets samling i skånska Arild. Här Karin Holmsten och Anders Ullén, Stockholm, samt Ann-Sofie Fransson, Gävle.

#### **Radical therapy for muscle-invasive urothelial bladder cancer**

Offer a choice of radical cystectomy or radiotherapy with a radiosensitiser to people with muscle-invasive urothelial bladder cancer for whom radical therapy is suitable. Ensure that the choice is based on a full discussion between the person and a urologist who performs radical cystectomy, a clinical oncologist and a clinical nurse specialist. Include in the discussion:

- the limited evidence about whether surgery or radiotherapy with a radiosensitiser is the most effective cancer treatment
- the benefits and risks of surgery and radiotherapy with a radiosensitiser, including the impact on sexual and bowel function and the risk of death as a result of the treatment.

#### **Radical radiotherapy**

Use a radiosensitiser (such as mitomycin in combination with fluorouracil or carbogen in combination with nicotinamide) when giving radical radiotherapy (for example, 64 Gy in 32 fractions over 6.5 weeks or 55 Gy in 20 fractions over 4 weeks) for muscle-invasive urothelial bladder cancer.

Utdrag ur NICES riktlinjer för behandling av urinblåsecancer från år 2015.

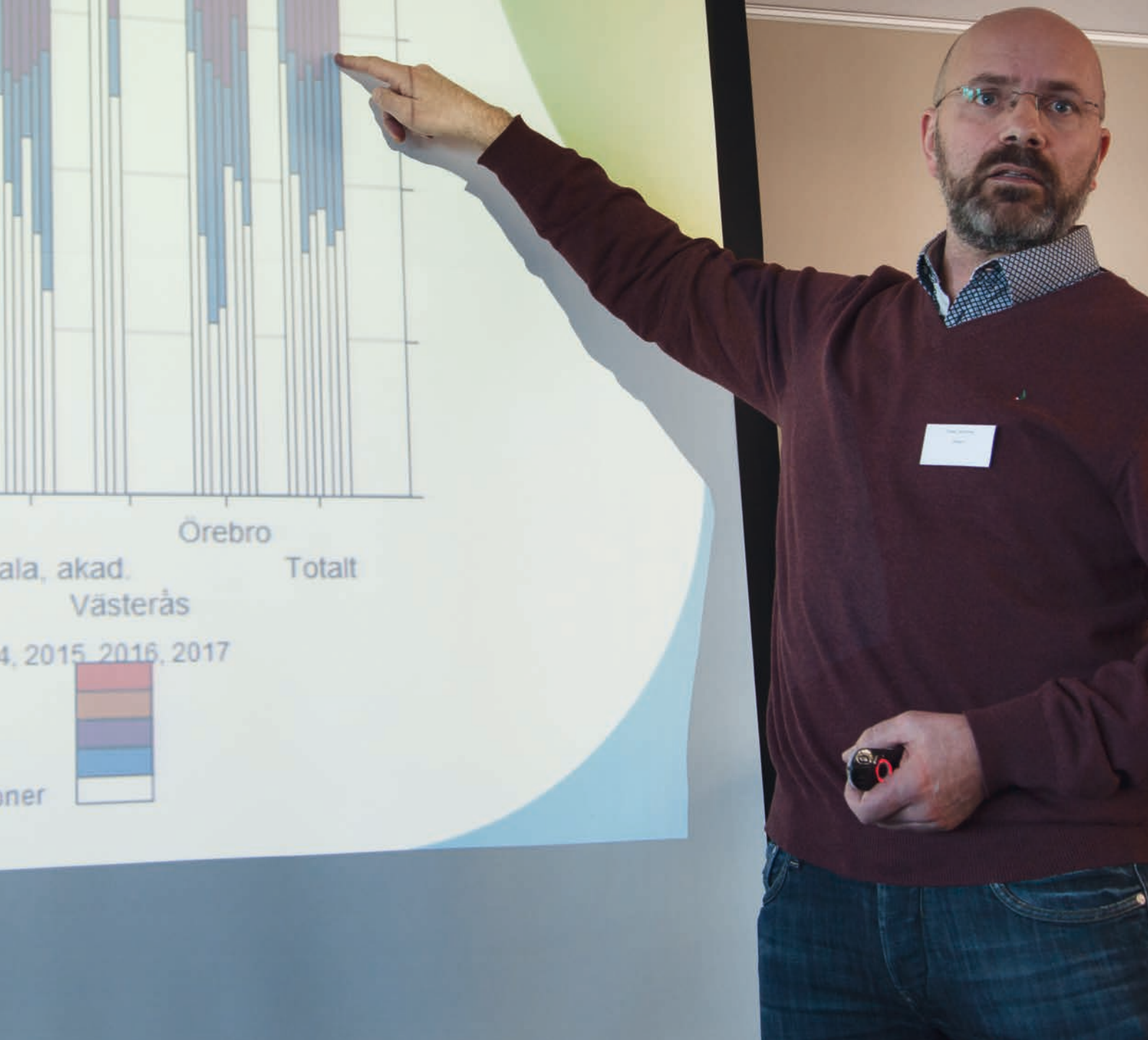
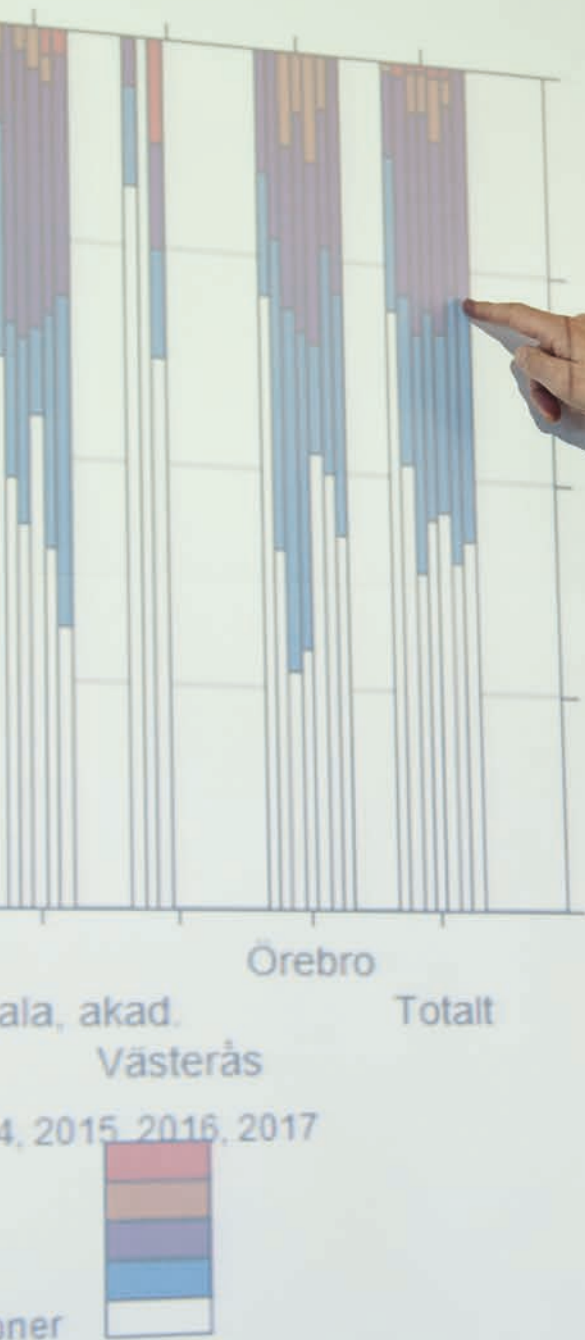
”patienter som inte kan eller vill genomgå radikal cystektomi bör erbjudas strålbehandling som ett kurativt behandlingsalternativ (begränsat vetenskapligt underlag)” och att samtidig kemoterapi i så fall bör ges för att öka lokoregional kontroll och överlevnad (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

I England ser man annorlunda på detta. Enligt de engelska nationella riktlinjerna från National Institute of Health and Care Excellence (NICE) ska personer med muskelinvasiv urotelial blåscancer erbjudas ett informerat val mellan cystektomi och kemoradioterapi, det vill säga kurativt syftande strålbehandling kombinerad med läkemedel som ökar strålkänsligheten (se faktarutan). Samtliga patienter som är aktuella för kurativt syftande behandling remitteras till tertiärsjukhus och får där träffa såväl en ”cystektomist” som en strålbehandlande onkolog. Strålbehandlingen

ges antingen i 20 fraktioner till 55 Gy under 4 veckor eller i 32 fraktioner till 64 Gy under drygt 6 veckor.

Arrangörsgruppen för det årliga uro-onkologiska mötet i skånska Arild (se separat artikel här intill) tyckte att det skulle vara intressant att få höra om bakgrunden till varför de brittiska riktlinjerna skiljer sig så från de svenska, helst av någon med egen stor erfarenhet av kemoradioterapi vid blåscancer. De lyckades få en världsauktoritet på området till årets möte, onkologen Ananya Choudhury. Hon arbetar vid Europas största centrum för strålbehandling: det specialiserade cancersjukhuset Christie Hospital i Manchester. Vi ger här en sammanfattning av hennes föredrag och den efterföljande diskussionen, samt av en nyligen publicerad studie som jämförde effekten av cystektomi och kemoradioterapi.

# s, cystektomi



Tomas Jerlström, urolog i Örebro, presenterar komplikationsregistret för cystektomi.



Onkologerna Tanja Svalpenborg och Sofia Kjellström – två nöjda deltagare som passade på att utbyta erfarenheter.

#### **KOMBINATION AV STRÅLBEHANDLING MED LÄKEMEDEL SOM ÖKAR STRÅLKÄNSLIGHETEN**

Enligt riktlinjerna från NICE ska kurativt syftande strålbehandling vid muskelinvasiv blåscancer alltid ges tillsammans med en ”radiosensitiser” (se faktaruta). Evidensen är god för att samtidig intravenös cytotatikabehandling ökar effekten av strålbehandling mot urotelial urinblåscancer<sup>2</sup>. Bäst evidens har kombinationen av fluorouracil och mitomycin-C, men vid Christie Hospital används intravenöst gemcitabine 100mg/m<sup>2</sup> en gång i veckan under strålbehandlingen. Valet av gemcitabin baseras på en meta-analys av observationsstudier<sup>3</sup> och på den gynnsamma biverkningsprofilen. Det går bra att ge sedvanlig neoadjuvant cytostatika inför kemoradioterapi utan påtagligt ökad toxicitet.

Förutom cytotatika kan man även ge hypoximodule-  
rande behandling för att öka cancerens strålkänslighet. I en brittisk randomiserad studie gavs intravenöst nikotinamid och inhalation av carbogen (98 procent syrgas och 2 procent koldioxid) tillsammans med strålbehandling, vilket ökade treårsöverlevnaden från 46 till 59 procent jämfört med strålbehandling utan tillägg<sup>4</sup>. Vid Christie Hospital ger man nikotinamid och carbogen till de patienter som inte skulle tåla cytotatika.

#### **KEMORADIOTERAPI LIKA EFFEKTIVT SOM CYSTEKTOMI?**

År 2007 påbörjades en randomiserad studie i Storbritannien, SPARE (Selective bladder Preservation Against Radical Excision), som skulle jämföra kemoradioterapi med cystektomi. Den fick tyvärr avbrytas år 2010, eftersom man endast hade lyckats inkludera 45 patienter. Ananya Choudhury menade att orsaken dels var att det var svårt att få patienter med en allvarlig cancersjukdom att acceptera att lot-

tas mellan två så olika behandlingar, dels att många urologer och onkologer ansåg att ”deras” behandling var bättre än alternativet. Det finns däremot flera jämförande observationsstudier som talar för att kemoradioterapi har lika god effekt på cancerspecifik överlevnad som cystektomi<sup>5</sup>. En meta-analys, omfattande 10 000 patienter som genomgått cystektomi och 3 000 som genomgått kemoradioterapi, visade till och med något högre cancerspecifik femårsöverlevnad efter kemoradioterapi<sup>6</sup>.

Bara ett par veckor före mötet i Arild publicerades en studie från Toronto, i vilken man hade matchat 56 patienter som fått kemoradioterapi för muskelinvasiv blåscancer med 56 patienter som hade cystektomerats för liknande tumörer<sup>7</sup>. De som fick kemoradioterapi skulle ha en högst 5 cm stor singeltumör, ingen eller fokal carcinoma in situ, och ingen eller mild hydronefros. Strålbehandlingen gavs med IMRT till 46 Gy i 23 fraktioner mot blåsan och bäckenlymfkörtlar och ytterligare 20 Gy i 10 fraktioner mot tumörområdet. För att öka cancerens strålkänslighet gavs samtidigt cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> intravenöst en gång i veckan. Efter i genomsnitt 4,6 års uppföljning hade 42 patienter dött, varav 26 i blåscancer (13 i vardera gruppen). Cancerspecifik och total överlevnad var närmast identiska i de båda grupperna med såväl univariat som multivariat analys. Återfall var däremot vanligare efter kemoradioterapi: 59 procent jämfört med 38 procent. Hälften av dem som fick återfall efter kemoradioterapi hade enbart lokalt återfall i blåsan; två tredjedelar av dessa behandlades med BCG eller transuretral resektion, medan en tredjedel (10 procent av samtliga strålbehandlade patienter) genomgick en sekundär cystektomi. Komplikationer och biverkningar beskrevs dessvärre inte, mer än att ingen hade cystektomerats för biverkningar efter strålbe-



Arrangörsgruppens koordinatör, Monica Sandström från Institutionen för onkologi vid Umeå universitet – en verklig spindel i nätet för den uro-onkologiska mötessatsningen.

***”Forskarna drog slutsatsen att väl selekterade patienter med muskelinvasiv blåscancer bör erbjudas kemoradioterapi som ett alternativ till cystektomi.”***

handling. Forskarna drog slutsatsen att väl selekterade patienter med muskelinvasiv blåscancer bör erbjudas kemoradioterapi som ett alternativ till cystektomi.

**BIVERKNINGAR EFTER KEMORADIOTERAPI**

Biverkningar efter kemoradioterapi kommer främst från tunntarm och urinblåsa. Enligt Ananya Choudhury är allvarliga biverkningar ovanliga, men hon redovisade dem inte i detalj. De allra flesta patienter återfår god tarm- och blåsfunktion någon månad efter strålbehandlingen. Endast en patient, av flera hundra behandlade, på Christie Hospital har cystektomerats på grund av strålcystit. Om lymfkörtelstationerna inkluderas i strålfältet ökar tarmbiverkningarna. Eftersom det saknas evidens för att överlevnaden ökar om

man bestrålar lymfkörtelstationerna ger man vid Christie Hospital strålbehandling enbart mot urinblåsan.

**LOKALT ÅTERFALL EFTER KEMORADIOTERAPI**

På Christie Hospital följs patienterna med cystoskopi var tredje månad de första två åren, därefter med glesare intervall. Omkring en fjärdedel får ett lokalt återfall utan samtidig metastasering. Av dessa kan omkring hälften behandlas med transuretral resektion eller instillation med BCG, medan den andra hälften genomgår en sekundär (”salvage”) cystektomi. Totalt genomgår alltså 10–15 procent av patienterna en sekundär cystektomi efter kemoradioterapi. Ananya Choudhury visade resultat från en retrospektiv studie i vilken den cancerspecifika överlevnaden var lika hög efter sekundär cystektomi efter strålbehandling som efter primär cystektomi<sup>6</sup>.

**VILKA PATIENTER LÄMPAR SIG FÖR KEMORADIOTERAPI?**

Ananya Choudhury ansåg att strålbehandling är olämplig för personer som tidigare genomgått strålbehandling mot

Fredrik Liedberg, urolog i Malmö, diskuterar olika typer av urinavledning efter cystektomi.

Lundiana



Studer





Göran Holmberg, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, en av många erfarna experter som inte vill missa det uro-onkologiska mötet.

***”Vår uppfattning är att de flesta mötesdeltagarna tyckte att kemoradioterapi borde användas oftare i Sverige, åtminstone för patienter som bedöms för gamla eller för sjuka i övrigt för att kunna genomgå en cystektomi.”***

bäckenet och för dem med tarmsjukdomar eller betydande miktionsbesvär. Hon tyckte däremot inte att vare sig låg eller mycket hög ålder är något hinder för kemoradioterapi. Helst bör tumörbördan minimeras med en maximal transuretral resektion, men hon bad sällan den inremitterande urologen om att komplettera resektionen av en stor tumör, eftersom detta vanligen fördröjde starten av strålbehandling allt för mycket.

Ibland hävdas att stora eller multipla tumörer, liksom hydronefros och utbredd carcinoma in situ, är faktorer som talar emot strålbehandling. Ananya Choudhury menade

dock att detta är negativa prognostiska faktorer snarare än prediktiva faktorer, och att det inte finns något som talar för att kemoradioterapi är sämre än cystektomi för personer med någon eller flera av dessa faktorer.

Forskning pågår om behandlingsprediktiva markörer, ett forskningsfält som Ananya Choudhury själv är aktiv inom. Till exempel kan expression av proteinet MRE11 och en 24-gen-signatur vägleda valet mellan cystektomi och kemoradioterapi<sup>7,8</sup>, medan tumörnekros talar för att man ska välja hypoximodulerande behandling som tillägg till strålbehandlingen istället för cytostatika<sup>9</sup>.

#### **EFTERFÖLJANDE DISKUSSION**

Rent allmänt togs Ananya Choudhurys budskap väl emot. Vi diskuterade förutsättningarna för en internationell randomiserad studie för att jämföra effekter och bieffekter av cystektomi och kemoradioterapi. Ingen såg några etiska hinder för en sådan i Sverige, men när vi med handuppräkring sonderade intresset bland de närvarande urologerna att inkludera patienter i en sådan studie, var bara ett par händer uppe. Endast vid två av de representerade onkologiklinikerna på mötet används kemoradioterapi av och till för muskelinvasiv blåscancer. Vår uppfattning är att de flesta mötesdeltagarna tyckte att kemoradioterapi borde användas oftare i Sverige, åtminstone för patienter som bedöms för gamla eller för sjuka i övrigt för att kunna genomgå en cystektomi.





Ola Bratt, urolog i Cambridge, diskuterar med onkologen Ananya Choudhury från Christie Hospital i Manchester, efter hennes föredrag om kemoterapi vid muskelinvasiv blåscancer.

#### REFERENSER

Kulkarni GS et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol* 2017, e-publ 14 april.

Mirza A & Choudhury A. Bladder Preservation for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2016, 27:151-163

Caffo O et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol*. 2016, 121:193-198

Hoskin PJ et al. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2010, 28:4912-8.

Arcangeli G et al. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015, 95:387-96

Addla SK et al. Long term survival outcome following radical cystectomy for TCC of the bladder - comparison between primary and salvage radical cystectomy. *J Urol* 2009 181, S633 (AUA Abstract)

Choudhury A et al. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Res* 2010, 70:7017-26

Yang L et al. A Gene Signature for Selecting Benefit from Hypoxia Modification of Radiotherapy for High Risk Bladder Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2017, e-publ 11 april

Eustace et al. Necrosis predicts benefit from hypoxia-modifying therapy in patients with high risk bladder cancer enrolled in a phase III randomised trial. *Radiother Oncol* 2013, 108:40-7

OLA BRATT, DOCENT, CONSULTANT UROLOGICAL SURGEON, CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITAL, ENGLAND, OLA.BRATT@MED.LU.SE



ELISABETH ÖFVERHOLM, ÖVERLÄKARE I ONKOLOGI VID SAHLGRENSKA SJUKHUSET, GÖTEBORG, ELISABETH.OFVERHOLM@VGREGION.SE



FOTO: PER LINDSTRÖM

## ••• uro-onkologiska mötet i Arild

För 20 år sedan fick två engagerade doktorer och forskare en idé som bidragit till att utveckla ett gott samarbete mellan urologer och onkologer i Sverige. Urologen Jan-Erik Damber och onkologen Anders Widmark bjöd 1998 in till den första "Svenska Uro-Onkologiska uppdateringen om urologisk cancer".

Inspirerade av ett amerikanskt vetenskapligt möte med liknande inriktning ville de två kompisarna skapa ett forum där urologer/kirurger och onkologer kunde diskutera sådant de inte var överens om. Det första mötet blev konstruktivt och uppskattat så Anders Widmark och Jan-Erik Damber bestämde sig för att fortsätta. Under två decennier har de arrangerat den uro-onkologiska konferensen varje år i slutet av april. Inbjudan till mötet har skett via medlemsregistren hos Svensk Urologisk Förening (SUF) och Svensk Förening för Urologisk Onkologi (SFUO).

De senaste tio åren har mötet hållits i skånska Arild. (I en artikel här intill refererar Ola Bratt viktiga delar av årets möte.)



"Vi har aktivt gått in för att ta upp kontroversiella frågor", förklarar professor Anders Widmark, en av pionjärerna bakom den uro-onkologiska mötesserien.

# Deras mötesidé har bidragit till **BÄTTRE SAMARBETE**

– Vi har gått in för levande möten där det är tillåtet att avbryta föreläsarna med frågor och där det är högt i tak. Och jag tror att vi har lyckats bra med det, det visar utvärderingarna, säger professor Anders Widmark, Umeå universitet.

#### **TAR UPP KONTROVERSIELLA FRÅGOR**

Mötenas innehåll planeras av en grupp med tre onkologer och tre urologer. Allt sedan starten strävar arrangörerna efter att ta upp kontroversiella frågor, intressanta studier och nya, viktiga forskningsresultat när det gäller de fem uro-onkologiska cancersjukdomarna – prostatacancer, testikelcancer, penis-cancer, cancer i urinvägarna och njurcancer.

– I början var två tredjedelar av deltagarna urologer och övriga onkologer. Men i takt med att möjligheterna till läkemedelsbehandling av dessa sjukdomar utvecklats, har fördelningen mellan de två specialistkategorierna blivit allt jämnare och i dag har vi lika många från båda grupperna, säger Anders Widmark.

Endast två framstående utländska föreläsare har funnits med i programmen, så tyngdpunkten ligger på att låta svenska experter tolka och presentera aktuell kunskap och att diskutera hur ny kunskap på bästa sätt ska användas i svensk vård vardag.

“Den här typen av möten har bidragit till att vi i Sverige har ett bättre samarbete mellan urologer och onkologer än vad som är fallet i många andra länder”, säger professor Jan-Erik Damber.





Föreläsningssalen är fylld till sista plats, men för en fyrbent vän finns alltid lite extra utrymme.

## ”Det har blivit ett respekterat möte som är förhållandevis praktiskt inriktat, men med en vetenskaplig grund.”

– Det har blivit ett respekterat möte som är förhållandevis praktiskt inriktat, men med en vetenskaplig grund, säger Anders Widmark.

Utvecklingen på det uro-onkologiska området har gått snabbt under de 20 år som de årliga mötena hållits. Många kontroversiella diskussioner har fått rum vid mötena. Det har handlat om skillnader i omhändertagandet i olika

delar av landet, om vilka behandlingsalternativ som är bäst, om hur patienterna bör informeras och mycket mer. Nationella vårdprogram har kommit och implementeringen diskuterats.

### LETT TILL BÄTTRE SAMARBETE

Flera av de heta frågorna genom åren har gällt prostatacancer; Vilka behandlingsalternativ är bäst vid lokaliserad

prostatacancer? Hur ska man informera patienterna om de olika alternativen? Bör man införa screening för prostatacancer? Det har också kommit en rad nya läkemedel för just prostatacancer, vilket väckt frågor om vårdorganisation och ansvarsfördelning mellan urologer och onkologer.

– Vi har lyft sådana frågor om vem som ska göra vad vid mötena och det har varit väldigt välgörande för utvecklingen i Sverige, säger mötesseriens andre upphovsman Jan-Erik Damber, professor i urologi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg.

– Jag tror att detta har bidragit till att vi har ett bättre samarbete mellan urologer och onkologer än i många andra länder.

Jan-Erik Damber och Anders Widmark lämnar nu vidare huvudansvaret för de årliga uro-onkologiska uppdateringarna, men kommer självklart att vilja fortsätta att delta i mötena.

– Jag fortsätter väl tills de kastar ut mig, som Jan-Erik Damber formulerar saken.

De som tar över som mötesgeneraler är urologen Ola Bratt tillsammans med Jon Kindblom, överläkare, Jubileumskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Ola Bratt, docent vid Lunds universitet och läkare vid Cambridge University Hospital, England, uttrycker stor uppskattning av företrädarnas insats.

– Det var framsynt av dem att se till att de här mötena kom i gång och blev en tradition. Samarbetet mellan onkologi och urologi som var viktigt redan för 20 år sedan är ännu viktigare i dag – och allt pekar på att den utvecklingen kommer att fortsätta, säger han.

– Modern cancerbehandling är mer och mer en fråga om multidisciplinärt samarbete, att samla kompetensen runt patienten. Detta samarbete kan ofta lösas på olika sätt och därför är det viktigt med forum där vi på nationell nivå kan diskutera oss fram till de bästa lösningarna. De uro-onkologiska uppdateringsmötena kommer därför att fortsätta att spela en viktig roll.

TEXT: HELENE WALLSKÄR  
FOTO: PER LINDSTRÖM

