

EAU 2019: Checkpointhämmare prövas nu på allt fler indikationer

Under våren arrangerades EAU i Barcelona – denna gång European Association of Urologys 34:e kongress som alltid samlar tusentals deltagare. Här bjuder professor **Fredrik Liedberg** på en gedigen sammanfattning av ny kunskap och senaste nytt från den uroteliala forskningsfronten. Det handlar bland annat om en utökad användning av checkpointhämmare, något som kan innebära ändrade behandlingsstrategier.

Ett soligt Barcelona med försommarvärme bjöd också på en del matnyttigt, och då menar jag inte bara alla pintxos och tapas, utan också innehållsmässigt på kongressen. Denna reseberättelse är fokuserad på det i mina ögon matigaste rörande urotelial cancer.

KLINISKA BLÅSCANCERPROBLEM

Vid några sessioner diskuterades vanliga problem och scenarios, bland annat under första dagens session ”Vanliga problem vid muskelinvasiv blåscancer”, till exempel hur gör man bäst i den kliniska situationen med blåscancer med skivepitelhistologi stadium cT3bN1? Alla behandlingsvarianter diskuterades, men den tyske kollega som föredrog fallet opererade, och fann då pT3bN1 med urotelial histologi inklusive sarkomatös differentiering. Lärdomen var nog snarast inte valet av primär cystektomi som behandlingsregim, utan vikten av att alltid eftergranska TURB-preparatet vid invasiv cancer. Denna lärdom presenterades också i abstrakt 486, där ett konsekutivt invasivt (T1-T4) material med 301 blåscancerfall hade undersökts med patologisk eftergranskning av uropatolog vid tre holländska enheter, med följden att handläggningen ändrades i 9 procent av fallen. Ännu högre andel ändrad behandling vid patologisk eftergranskning av invasiv blåscancer finns ju också redan rapporterat i den äldre litteraturen (Kurpad et al Urol Oncol 2011 och van Rhijn et al BJU Int 2010).

Sagrada Familia i Barcelona började byggas 1882 – och är ännu inte färdig. Foto: IStock



En session om blåscancer hos unga fokuserade på funktionsbevarande cystektomi. Emmanuel Chartier-Kastler, som är obstetrikern från Paris, uppmärksammade risken för urinvägsinfektioner hos gravida med rekonstruerad urin kanal (64 procent). Detta kan vara bidragande till ökad risk för prematurt värkarbete/förlossning hos dessa individer. Andra tänkvärda råd var att använda en paramedian incision vid navelstoma som ett alternativ till medellinjincision eller pffannenstielsnitt, för att undvika skada på utloppet till en urinavledning i samband med kejsarsnitt. Urolog ska alltid vara närvarande vid sectio hos patienter med kontinent kutan urinavledning/blåssubstitut för att försöka minimera risk för intraoperativ skada av urinavledningen. Vidare menade E C-K att kontinent reservoar kan vara att föredra i samband med kejsarsnitt jämfört med blåssubstitut av samma skäl!

CHECKPOINTHÄMMAR-BEHANDLING PRÖVAS NU PÅ MÅNGA INDIKATIONER

Bland de vetenskapliga nyheter som rönste mest uppmärksamhet och som utgjorde potentiellt ändrade behandlingsstrategier, var användningen av systemisk checkpointhämmare vid BCG-refraktär eller höggradigt recidiv efter induktionsbehandling med BCG för icke muskelinvasiv blåscancer ("BCG unresponsive"). Det finns flera pågående studier, men Keynote-057 (abstract 571) är den första studien som rapporterat data. Motsvarande studier pågår med atezolizumab (SWOG S1605) och nivolumab (CA209-9UT) med tillägg av s k IDO1-inhibitor och BCG i fyra armar. Även jämförande studier, där BCG jämförs med kombinationen BCG+atezolizumab vid primär höggradig icke muskelinvasiv sjukdom pågår (ALBAN-studien i Frankrike). I keynote-057 rapporterades en av de två delkohorterna med CIS med eller utan höggradig Ta/T1 (n=130) i Barcelona. Komplet respons sågs hos 41/130 (40 procent) av patienterna. Varannan av de 41 patienterna med komplett respons hade under pågående pembrolizumab var tredje vecka ny tumör vid 9 månader. Biverkningar (AE grad 3–5) sågs hos 29 (28 procent) patienter. Ytterligare uppföljning för att förstå hur länge patienterna responderar, utvärdering av den andra delstudien innefattande patienter med höggradig tumör Ta/T1 utan CIS krävs innan några slutsatser kan göras. Det fordras också fas III-data med cystektomi i kontrollgruppen, och inte bara fas III-studier som jämför förnyad BCG-induktion med kombinationen pembrolizumab och ny BCG-induktion (Keynote-676). Eftersom det varje år globalt ges 1,2 miljoner BCG-behandlingar, finns det goda förutsättningar att pröva alternativa behandlingsstrategier.

NEOADJUVANT KEMOTERAPI VID MUSKELINVASIV BLÅSCANCER

I den neoadjuvanta situationen redovisades redan publicerade data från PURE-01-studien (abstract 1122), där tre kurer pembrolizumab före cystektomi, undersökts i en fas II-studie (Necchi et al J Clin Oncol 2018). Komplet respons (pT0 i cystektomipreparatet) förelåg hos 21/50 (42 procent) av patienterna. Utifrån de 52 patienterna som fått

neoadjuvant pembrolizumab, jämförde man komplikationer efter cystektomin med en kohort som fått MVAC (n=61) och en kohort utan neoadjuvant behandling (n=689). Andelen komplikationer med högsta Clavien III-V var inte signifikant olika, men andelen med ileus var högre hos patienter som fått pembrolizumab (19 procent jämfört med 5 procent i MVAC-gruppen), liksom andelen som fick nefrostomiavlastas postoperativt (15 procent jämfört med 7 procent i MVAC-gruppen (abstract 982). Detta är ett observandum och något som behöver studeras noggrant vidare, det vill säga om checkpointhämmare interfererar med det postoperativa förloppet efter radikal cystektomi. Urologer måste också lära sig känna igen andra förväntade biverkningar till checkpointhämmarbehandling, inte minst eftersom de flesta drabbbar organsystem belägna ovanför midjan, det vill säga utanför den urologiska sfären. Det finns också publicerade preliminära atezolizumab-data för patienter som inte tål cisplatin-baserad neoadjuvant behandling som erhållit två kurer före cystektomi med 29 procent pT0 (ABACUS-studien, abstract 1121).

Vid en session om oligometastatisk sjukdom diskuterade Andrea Necchi, som är onkolog i Milano, ånyo checkpointhämmare vid blåscancer och redovisade data från litteraturen med stöd för en synergieffekt om den immunologiska behandlingen kombineras med strålbehandling av primärtumören. Det pågår redan flera studier på blåscancer, och fas I-studier för att utvärdera toxicitet är gjorda (Solanki et al Eur Urol Oncol 2019;2: 79–87).

Flera studier av molekyllära subtyper vid blåscancer för prediktion av systemisk behandling presenterades i Barcelona. Tvärtemot tidigare data (Seiler et al Eur Urol 2017) där basala/skivepitelcancerlika tumörer oftare svarade på neoadjuvant cisplatin-kombinationsbehandling, redovisades att luminala (abstract 173) respektive genomiskt instabila och småcellig/neuroendokrinlika subtyper (abstract 325) har störst andel komplett respons i cystektomipreparatet. Förekomst av mutationer i DNA-skadereparationsgener som tilläggsinformation till molekyllär subtyp för prediktion av svar på neoadjuvant kemoterapi presenterades också i en liten multicenterstudie vid en postsession (abstract 1117).

ANDRA NYHETER VID ICKE-MUSKELINVASIV SJUKDOM

I en liten randomiserad studie jämfördes bipolär plasmablation med en bloc-teknik, där också en separat resektion av tumörbasen gjordes med bipolär slinga. I kontrollgruppen opererades patienterna med sedvanlig monopolär TURB, och endast solitära tumörer mellan 1 och 3 cm inkluderades (abstract 574). Efter att ha inkluderat totalt 90 patienter i de två armarna, rapporterades 12-månadersdata med 17 vs 25 procent kumulativ andel recidiv. I jämförelsen mellan recidiv på andra lokaler än tidigare resektionslokalen, var motsvarande siffror 12 vs 20 procent. Detta stöder hypotesen att monopolärt sönderdelande av tumören bidrar till implantationsorsakade recidiv på andra lokaler i blåsan trots att alla patienter fick en postoperativ instillation med mitomycin. Det framkom, när jag frågade huvudförfattaren, att bara 65 procent av huvudpreparaten innehöll mus-

kel, jämfört med nästan 100 procent som är fallet med andra än bloc-tekniker som till exempel med monopolär spikslunga. För att undvika bland annat nackdelarna med transuretralt sönderdelande av blåstumörer, har man i den brittiska CALIBER-studien randomiserat 82 patienter med lågrisk-recidiverande icke-muskelinvasiv blåscancer till kemoablation med mitomycin en gång i veckan i fyra veckor. Kontrollgruppen erhöll sedvanlig TURB. Komplett respons i kemoablationsgruppen förelåg hos 37 procent, men biverkningarna var få och 98 procent av alla preoperativa instillationer kunde ges (abstract 575).

SVÅRIGHETER MED RANDOMISERADE

KIRURGISKA STUDIER VID TUMÖRKIRURGI

Den nyligen publicerade tyska studien som jämförde begränsad lymfkörtelutrymning med utvidgad vid cystektomi påvisade några överlevnadsvinster för mer omfattande lymfkörtelkirurgi (Gscwend et al Eur Urol 2018). I en nypublicerad studie på ovarialcancer var inte pelvin + retroperitoneal lymfkörtelutrymning förenat med bättre överlevnad jämfört med ingen lymfkörtelutrymning (Harter N Engl J Med 2019). Vid en "late breaking news"-session på söndagen rapporterade K Touijer från Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i New York överlevnadsdata från 1 480 patienter med prostatacancer som randomiserats mellan lymfkörtelutrymning i fossa obturatoria jämfört med utrymning upp till iliakabifurkationen. Eftersom skillnaden i lymfkörtelpositivitet mellan grupperna bara var 11 procent vs 14 procent, var det förstas ingen skillnad i PSA-fri överlevnad. Det hade varit problem med följsamheten av randomiseringen bland deltagande urologer, några hade tvingats sluta inkludera, men skillnaden i antal extirperade lymfkörtlar mellan grupperna var till slut ändå liten. Gemensamt med dessa tre negativa studier är att de är designade för att visa förbättrad överlevnad och inte har non-inferiority-design, svårigheter att få kirurger att följa den kirurgi som patienten randomiserats till och förekomst av så kallad cross-over mellan armarna vid intraoperativt fynd av förstorade lymfkörtlar.

UROTELIAL CANCER I ÖVRE URINVÄGARNAS

Eftersom urotelial cancer i övre urinvägarna (UTUC) är en ovanlig diagnos som är underbeforskad, var det extra roligt att många abstract redovisade nya data inom området. Preoperativ FDG-PET/CT vid avancerad UTUC rapporterades vara av värde i två japanska abstract från retrospektiva studier (215 och 737). Precis som vid blåscancer ökar sensitiviteten något för detektion av lymfkörtelmetastaser jämfört med CT, och med en specificitet som är hög (86 procent). Om obstruktion med frånvaro av FDG-utsöndring i njurbäckenet föreligger, är detta associerat med ökad risk för pT3-sjukdom. Efter att implementerat FDG-PET/CT i Malmö sedan flera år vid avancerad UTUC, är det mitt bestämda intryck att undersökningen inte sällan tillför information som ändrar handläggningen för patienten.

Flera studier rörande diagnostik av UTUC presenterades på mötet. I en elegant pilotstudie som undersökt primärtumören och senare blåstumörrecidiv med en mutationspanel,

hade fyra av sex blåstumörrecidiv samma mutationsmönster som primärtumören, talande för ett klonalt samband (abstract 353). En ökad risk för metakrona blåstumörrecidiv efter uretärskopi vid UTUC var bakgrunden till flera abstract, där till exempel även retrograd pyelografi var associerat med ökad förekomst av metakrona blåstumörrecidiv hos patienter opererade med nefrouretärektomi i en retrospektiv studie från Sydkorea (63 procent vs 19 procent, abstract 372). Å andra sidan har selektiv cytologi, exempelvis i samband med retrograd pyelografi, högre sensitivitet än kastad urincytologi, där en systematisk genomgång av litteraturen rapporterade sensitivitet på 0.87 (95% CI 0.79-0.93) för malign eller atypisk selektiv urincytologi från nio inkluderade studier av patienter behandlade med nefrouretärektomi (abstract 734). I en plenarsession på måndagen gick P Black från Vancouver igenom litteraturen avseende preoperativ diagnostik av UTUC. Förutom vid diagnostisk osäkerhet, föreligger indikation för uretärskopi om endourologisk åtgärd planeras eller om neoadjuvant kemoterapi planeras före nefrouretärektomi.

I en egyptisk randomiserad studie jämfördes värdet av en postoperativ engångsinstillation med 50 mg epirubicin efter nefrouretärektomi med mitomycin x 6 och underhållsinstillation med mitomycin en gång i månaden i 12 månader (n=74), (abstract 730). Vid 12 månaders uppföljning var andelen med recidiv i urinblåsan lika (13 procent vs 17 procent).

Nästa år i Amsterdam 20–24 mars!



FREDRIK LIEBERG, PROFESSOR VID LUNDS UNIVERSITET
OCH ÖVERLÄKARE VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS,
FREDRIK.LIEBERG@MED.LU.SE

