

Nya undersökningsmetoder kan förbättra behandlingen

– ny kunskap om aggressiv urinblåsecancer



En ny radiologisk undersökning med PET/CT upptäcker spridning av aggressiv urinblåsecancer bättre än en vanlig röntgenutredning. Undersökningen ger dessutom tydligare information om prognos och gör det lättare för vården att välja behandling för den enskilde patienten. Resultaten framkommer i en ny avhandling från Lunds universitet signerad **Petter Kollberg**.

Urinblåsecancer är en vanlig cancerform. Årligen drabbas cirka 2 800 svenskar av denna sjukdom och det är den tredje–fjärde vanligaste cancer som drabbar svenska män. I drygt hälften av fallen är tumören från början ytligt växande, men i en knapp fjärdedel av fallen är den från början djupväxande och engagerar un-

derliggande blåsmuskel. Den muskelinvasiva blåscancern (MIBC) är ofta en hastigt förlöpande cancersjukdom med snabb tillväxt, tidig spridning till lymfknotor och en dålig prognos för överlevnad.

MIBC kan behandlas med operation, strålning och cellgifter i olika kombinationer. Det vanligaste behandlingsupp-

lägget för en i övrigt ganska frisk person med nyupptäckt tumör, är förbehandling med cellgifter och sedan ett större ingrepp där man tar bort urinblåsan (cystektomi), närliggande organ inkluderande prostata alternativt livmoder/främre vaginalvägg, samt de lymfknotor som dränerar urinblåsan. Efter att blåsan tagits bort måste urinkanalen re-



konstrueras. Vanligen sker detta genom att patienten får en urostomi.

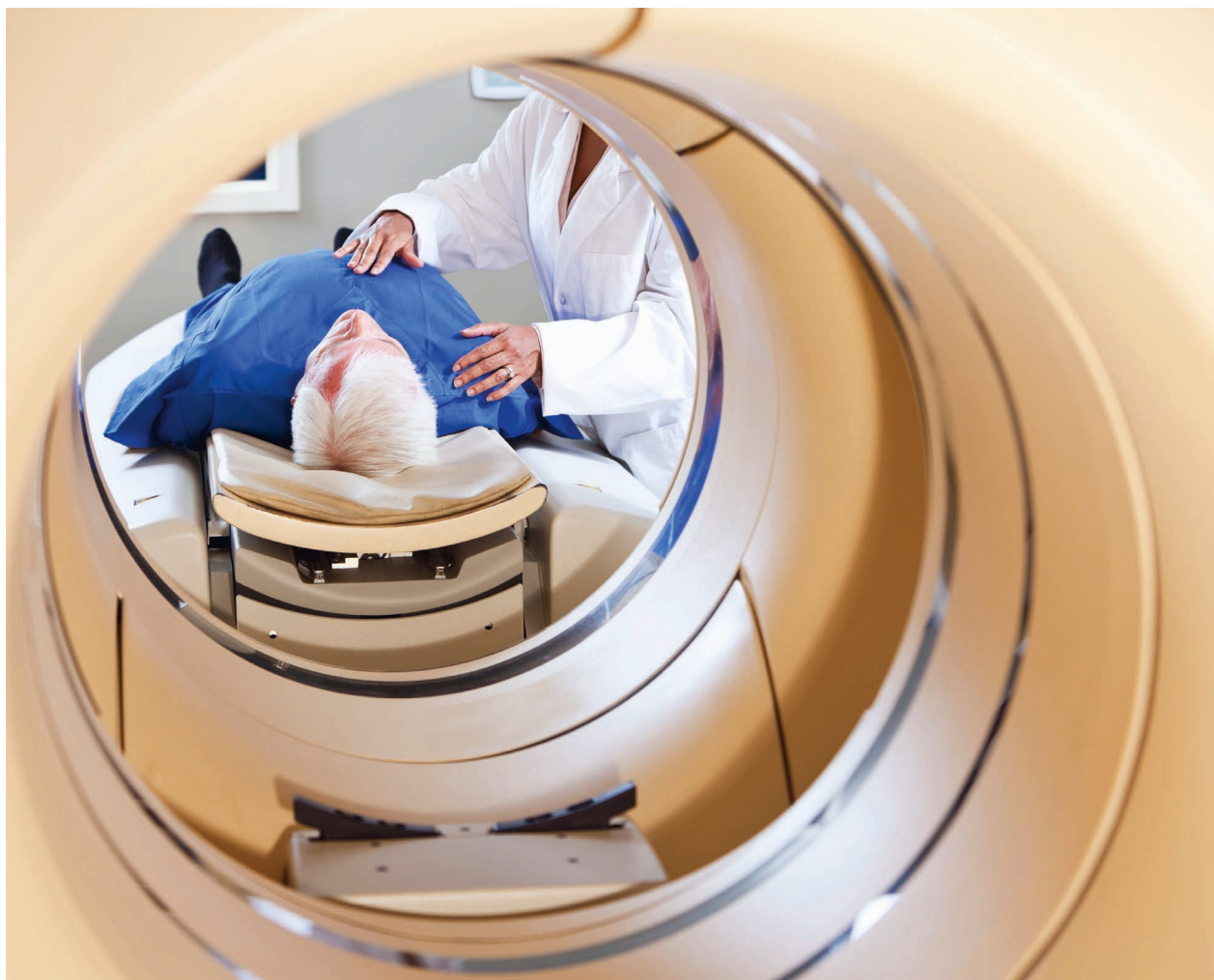
I uppmot hälften av de fall som är aktuella för cystektomi kan man räkna med att sjukdomen i verkligheten är spridd till närliggande lymfknutor. En del av dessa patienter med tidig spridning av sin cancersjukdom kan upptäckas vid en datortomografiundersökning (CT) på grund av att tumörangripna lymfknutor är förstörade. Dock kommer en del patienter att felaktigt betraktas vara fria från spridning till lymfknutor, eftersom datortomografins upplösning inte förmår ange när små mängder tumör finns i lymfknutor som ännu inte blivit synligt förstörade.

” Ett sätt att finna fler av dem som i verkligheten har lymfknotespridd sjukdom är att komplettera datortomografen med positron-emissionstomografi (PET).

KOMPLETTERA MED PET

Ett sätt att finna fler av dem som i verkligheten har lymfknotespridd sjukdom är att komplettera datortomografen med positron-emissionstomografi (PET). FDG-PET mäter sockeromsättningen i vävnad, som är förhöjd i

cancervävnad. När detta avhandlingsprojekt påbörjades fanns inga säkra vetenskapliga bevis för att FDG-PET/CT vid utredning av MIBC är patienterna till nytta. I vårt första delarbete jämförde vi standardutredning med CT med utredning med hjälp av FDG-



” *Att använda FDG-PET/CT för att utvärdera behandlingseffekt vid så kallad induktionskemoterapi överskattar lätt behandlingsresponsen, men ger ändå viktig information.*

PET/CT hos 103 patienter som hade förhöjd risk att ha lymfknotespridd blåscancersjukdom. Vi fann att drygt en fjärdedel av dessa patienter fick en förändrad behandling av sin sjukdom till följd av fynd på FDG-PET/undersökningen. Vi fann att 12 procent av alla undersökta hade spridning till lymfknotor som syntes på FDG-PET/CT, men inte på vanlig datortomografi och att 16 procent hade en sjukdom som var spridd bortom bäckenets lymfknotor och därför sannolikt bortom bot, trots att vanlig datortomografi inte kunde ange detta. Vi menar därför att FDG-PET/CT hjälper oss att bättre fastställa sjukdomens sanna utbredning, och att detta kan hjälpa till att

skraddarsy patientens behandling. Patienter med en i verkligheten spridd sjukdom slipper genomgå en stor operation som ändå inte kan bota dem, och de kan tidigare i sjukdomsförloppet påbörja bromsande behandlingar som kanske ger bättre respons och förbättrad överlevnad.

STANDARDBEHANDLING SAKNAS

Patienter med lymfknotespridd sjukdom har dåliga förutsättningar att överleva sin cancersjukdom, och det finns förhållandevis lite forskning gjord på denna patientgrupp. Det finns ingen etablerad standardbehandling, utan olika behandlingsregimer ges vid olika behandlingscentra eftersom man

inte vet säkert vilken behandling som ger bäst förutsättningar för överlevnad. Ett sätt att behandla sjukdomen är att ge utökad cellgiftsbehandling före operationen. Denna behandling kallas induktionskemoterapi, och innebär ofta att man ger 2–3 kurer med cellgift först, och sedan utvärderar behandlingseffekten och vid behandlingsvar går vidare och ger fler cellgiftskurer. Efter cellgiftsbehandlingen opereras patienten på vanligt sätt med cystektomi och borttagande av samtliga lymfknotor med påvisad spridning före behandlingsstart.

Behandlingseffekten kan utvärderas med datortomografi, cystoskopiundersökning av urinblåsan och vävnads-

provtagning. På senare år har man använt FDG-PET/CT för att utvärdera behandlingseffekten vid andra cancerformer, och det finns ett fåtal studier som gjorts på urinblåscancer med lovande resultat. I vår andra och fjärde studie utvärderar vi FDG-PET/CT-metoden för att bedöma behandlingseffekten när man ger induktionskemoterapi. I den andra studien fann vi en god överensstämmelse mellan utfallet av FDG-PET/CT-undersökningen och vad man fann när man undersökte de uttagna lymfknutorna efter operationen, men att FDG-PET/CT-metoden inte sällan överskattar responsen på cellgiftsbehandlingen. Det fanns ofta kvar tumör i lymfknutor som enligt FDG-PET/CT-utlåtande skulle vara fria från tumör.

FÖRBÄTTRAD ÖVERLEVAD

I den fjärde studien visar vi att patienter som har god behandlingsrespons på FDG-PET/CT har en förbättrad överlevnad. Vi visar också att det går ganska bra för patienter med urinblåsecancer spridd till lymfknutor nära blåsan, som behandlas med induktionskemoterapi. De flesta (drygt 80 procent) får respons på sin cellgiftsbehandling, och ca 75 procent av dem som går vidare till operation lever efter drygt tre år. I studien använde vi olika sätt att bedöma FDG-PET/CT-bilderna. Förutom standardmetoder prövade vi en nyare metod som kallas total-lesionär glykolys (TLG). Denna metod verkar vara något bättre än standardmetoderna, och vi föreslår därför att man i framtida studier utvärderar denna metod ytterligare.

Inför beslut om botande behandling av urinblåsecancer vill man insamla så mycket information som möjligt om tumören, för att kunna avpassa behandlingen rätt. Man vill undvika att ge krävande och farlig behandling till en tumör som inte på allvar hotar liv och hälsa, och man vill behandla maximalt om man uppfattar att tumören är botbar, men farlig. För att kunna göra

en sådan bedömning finns vedertagna bedömningsgrunder som avgör om blåsan behöver opereras bort, om cellgift ska ges innan, eller om andra behandlingar är aktuella. Sedan lång tid används mikroskopisk undersökning av tumörmaterial för att bedöma graden av djupväxt i blåsväggen (T-stadium), röntgen för att bedöma sannolikheten för spridning till lymfkörtlar (N-stadium) eller tecken till avvikande mikroskopiskt växtsätt (variant histologier). Det har föreslagits nya bedömningsgrunder, till exempel molekylära subtyper. Dessa kategoriserar blåscancersjukdomen utifrån hur tumörens arvs massa är förändrad, och i andra cancerformer kan de hjälpa till att ange prognos och att förutsäga vilka behandlingar som kan förväntas ge bäst respons. I det tredje delarbetet utvärderade vi vilka faktorer som avgjorde utfallet hos 519 patienter som opererats med borttagande av urinblåsan i Södra sjukvårdsregionen. Vi jämförde de traditionella bedömningsgrunderna med de nyare molekylära subtyperna, bland annat. Vi fann att de traditionella bedömningsgrunderna, som graden av djupväxt (T-stadium) ger bäst information om prognosen och att de molekylära subtyperna i sin nuvarande form inte kan användas för att förutsäga chansen till överlevnad för dem som genomgår cystektomi. Vi fann att inväxt av tumör i lymfkärl (lymfovasikulär infiltration - LVI) i blåstumören var en viktig sak att vara uppmärksam på vid den mikroskopiska undersökningen av tumörprovet, eftersom sådan förekomst är ett dåligt tecken och indikerar försämrade chanser att överleva för patienten.

Avhandlingens slutsatser i korthet blir därför:

- Utredning med FDG-PET/CT-undersökning inför operation av invasivt växande urinblåsecancer kan ge ytterligare information, som inte syns på vanlig datortomografi.

- Att använda FDG-PET/CT för att utvärdera behandlingseffekt vid så kallad induktionskemoterapi överskattar lätt behandlingsresponsen, men ger ändå viktig information. Patienter med god respons på FDG-PET/CT har bättre chans till överlevnad på sikt jämfört med dem som inte uppvisar lika uttalad respons.

- Grad av djupväxt (T-stadium) och tumörinväxt i lymfkärl (LVI) anger patientens chanser till överlevnad efter cystektomi, men nyare bedömningsgrunder som molekylär subtyp gör det inte.

INGÅENDE ARTIKLAR:

- 1) Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, Cronberg C, Garpered S, Gudjonsson S, Kleist J, Lyttkens K, Patschan O and Liedberg F. FDG-PET/CT improves staging in patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer scheduled for radical cystectomy. *Scand J Urol* 2015;49:296-301.

- 2) Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, Cwikiel M, Gudjonsson S, Lyttkens K, Patschan O and Liedberg F. FDG-PET/CT response evaluation can predict histological response at surgery after induction chemotherapy for oligometastatic bladder cancer *Scand J Urol* 2017;51(4):308-313.

- 3) Kollberg P, Chebil G, Eriksson P, Sjö Dahl G, Liedberg F. Molecular subtypes applied to a population-based modern cystectomy series do not predict cancer-specific survival. *Urol Oncol* 2019 S1078-1439(19)30143-7.

- 4) Abrahamsson J, Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, Brändstedt J, Lyttkens K, Simoulis A, Sjö Dahl G, Sörenby A, Trägårdh E, Liedberg F. Response-evaluation with FDG-PET-CT predicts survival after induction chemotherapy and radical cystectomy in patients with node-positive bladder cancer. Article in manuscript.

PETTER KOLLBERG, PH D, UROLOG, ÖVERLÄKARE, UROLOGISKA
KLINIKEN VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS I MALMÖ,
PETTER.KOLLBERG@GMAIL.COM

