

” *Överlevnaden i sjukdomen förbättrades under 1960- och 70-talen, men har sedan legat oförändrad fram till de senaste fem åren. Därefter har det skett en signifikant förbättring i alla stadier av sjukdomen i Sverige.*





Nya möjligheter till handläggning av patienter med urinblåsecancer

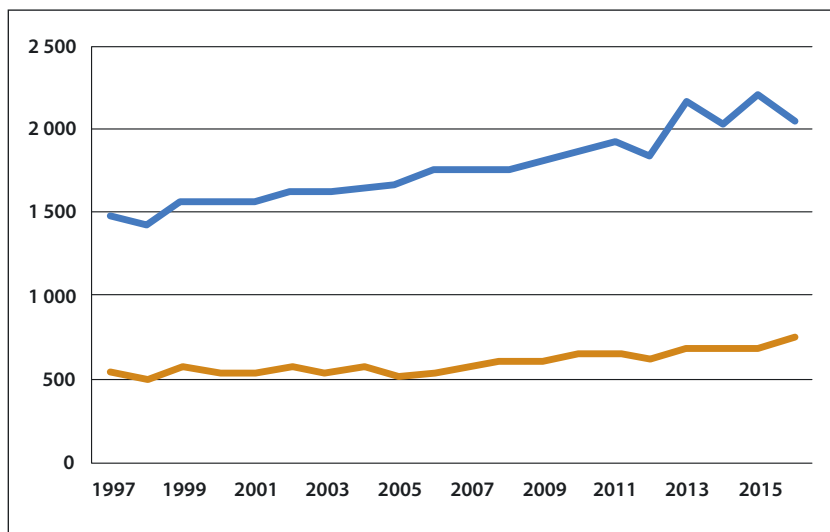
Utredning och behandling av patienter med urotelial cancer har varit oförändrad under många år. Några nya läkemedel har inte tillkommit i den utsträckning som vid prostata- och njurcancer. Detta kan vara orsaken till att överlevnaden inte har förbättrats i samma utsträckning som vid andra cancerformer. Men nu står vi inför ett paradigmskifte med nya diagnostiska metoder och effektivare behandlingar, skriver professor emeritus **Per-Uno Malmström** i en översikt av området.

2017 upptäcktes 2 469 nya fall i Sverige och det är den tredje vanligaste cancerformen hos män och hos kvinnor den åttonde vanligaste¹. År 2017 avled 870 personer och prevalensen var 26 000 personer. Under många år förelåg en kraftig ökning av den åldersstandardiserade incidensen i Sverige medan den under senare decennier endast visat en måttlig ökning. Om man däremot analyserar det totala antalet fall har incidensen ökat med 40 procent de senaste tjugo åren. Orsaken är sannolikt den förändrade åldersstrukturen med en ökande andel åldringar. För det talar också att 80+ står för den största ökningen. Andelen kvinnor ökar mer än antalet män – möjligen beroende på att kvinnor röker mer, medan männen snusar istället.

Överlevnaden i sjukdomen förbättrades under 1960- och 70-talen, men har sedan legat oförändrad fram till de senaste fem åren. Därefter har det skett en signifikant förbättring i alla stadier av sjukdomen i Sverige². Det finns ingen anledning att tro att detta beror på upptäckt av ”ofarliga tumörer” eller tidigare diagnos utifrån ledtidsdata i Nationella Urinblåsecancerregistret. Mer sannolikt är förbättrat omhändertagande vilket också kunnat registreras via kvalitetsindikatorerna i nationella registret.

Viktigaste måttet på förbättring är om man kan dokumentera en minskad mortalitet, men detta har ännu inte kunnat påvisas. Sannolikt kräver det en längre uppföljningstid för att kunna säkerställa minskad mortalitet, men vik-

INCIDENSEN AV URINBLÅSECANCER I SVERIGE 1997–2017 (MÄN BLÅTT, KVINNOR GULT)



” *Ett flertal nya alternativa urintest har visats ha hög sensitivitet och specificitet och testas nu på bred front.*

tigast av allt är att minska antalet nydiagnostiserade patienter genom prevention.

DIAGNOSTIK

Makroskopisk hematuri är det dominerande debutsymtomet och kom att ingå som ett av inklusionsvillkoren i det standardiserade vårdförlopp (SVF) för cancersjukdomar som infördes 2015. Fram till oktober 2018 har 222 483 patienter inkluderats i någon av de 31 cancer-vårdförloppen varav flest, 40 518, (18 procent) inom ”cancer i urinblåsa och de övre urinvägarna”. Andelen patienter som verkligen hade cancer var i särklass lägst, 12 procent, inom SVF urinblåsa³. Urinvägsinfektion är den vanligaste orsaken till hematuri, men det kan också föreligga en underliggande cancer vilket försvårar differentialdiagnostiken. Det pågår nu en diskussion om hur man kan finslipa remissvillkoret på samma sätt som i Danmark och England för att minska antalet onödiga utredningar. Det kan påpekas att vi i Sverige sedan 2002 inte utreder mikroskopisk hematuri till skillnad mot rekommendationerna i resten av

världen. I det danska SVF ingick initialt detta men togs bort när man fann det ringa värdet av detta test⁴. Inkomsterna av den utredningen i privatfinansierade sjukvårdssystem är betydande varför det finns kommersiella skäl att man även fortsättningsvis kommer att göra den typ av ”onödiga” utredningar i många länder.

Cytologisk undersökning av urin eller bläskölvätska används rutinmässigt både vid nydiagnostik och i uppföljningen sedan många år. Cytologi har en hög specificitet medan sensitiviteten som ansetts hygglig är låg enligt stora nyligen rapporterade multicenterstudier⁵. Ett av problemen är brister i klassifikationen vilket gjort att en ny sådan nu rekommenderas, den så kallade Parisklassifikationen. Om detta kommer att förbättra utfallet är oklart eftersom denna typ av undersökning fortfarande baseras på en subjektiv bedömning. Ett flertal nya alternativa urintest har visats ha hög sensitivitet och specificitet och testas nu på bred front. Provet skickas till ett laboratorium och resultaten kommer efter cirka en vecka. Nu finns också snabbtest lik-

nande graviditetstest som genast kan utläsas.

Den sedvanliga cystoskopiska undersökningen kan kompletteras med fluorescens-analyser för att skärpa diagnostiken. Blåljuscystoskopi i samband med operation finns sedan flera år i rutin på många sjukhus. Nu finns utrustning för detta även med flexibla instrument och kan då göras på mottagningar. Detta kan kombineras med laserablation i lokalbedövning och sparar utrymme för överbokade operationsavdelningar. Transuretral blåsresektion är den vanligaste urologiska operationen i Sverige och har sedan länge passerat prostataresektion i antal.

När det gäller metastasdiagnostik har FDG-PET visat sig ge ökad detektion (Mertens, Liedberg). Det kan även användas för att monitorera effekter av systemisk terapi. Eftersom FDG utsondras med urinen är det inte användbart för T-stadieindelning.

BEHANDLING

Blåsinstillationer med cytostatika eller immunterapi i form av BCG rekommenderas vid framförallt högrisk icke muskelinfiltrativa tumörer. Inga nya läkemedel som kunnat ersätta dessa har introducerats, men hypertermi kopplad till cystostatikainstillation har gett bra resultat i mindre studier och testas nu i stora multicenterstudier.

Vid den muskelinfiltrativa formen rekommenderas cystektomi föregånget av intravenös cytostatika. Forskning pågår om man kan hitta prediktiva biomarkörer eftersom inte alla har nytta av kombinationen. Emmprin är en sådan kandidat och utvärderas nu i en nordisk studie⁶.

Vid metastaserad sjukdom används cisplatinumbaserade kombinationer men överlevnadsvinsten är kort. Nyligen har en ny klass immunonkologiska läkemedel som kallas PD1-hämmare godkänts för cytostatikaresistent sjukdom. De verkar genom att blockera bindningen av två av PD1-proteinets ligander, PDL1 och PDL2 och på så sätt aktiveras T-cellerna och immunförsvaret. I en del fall har man sett dramatiska resultat som också förefaller kunna vara långvariga. Överlag svarar cirka en femtedel av patienterna på denna terapi. Även för denna terapi-

form söker man nu efter prediktiva markörer eftersom de flesta patienter inte har någon nytta av terapin och några till och med kan försämrats i sjukdomen. Studier görs nu också på BCG-resistent icke muskelinvasiv sjukdom och neoadjuvant i samband med cystektomi. I andra cancerformer har en bättre överlevnad redovisats vid kombination med andra immunpåverkande läkemedel. Sannolikt krävs detta också för blåscancer för att nå en kraftigt ökad överlevnad vid metastaserad sjukdom.

Slutligen sker en snabb vidare kartläggning av sjukdomens underliggande genetiska förändringar som kan möjliggöra en framtid med individualiserad diagnostik och behandling. En av de mer tongivande forskningsgrupperna kommer från Lund. Nu pågår ett försök att enas om en gemensam klassifikation som förhoppningsvis kan komplettera grundpelarna differentieringsgrad och TNM-stadium.

REFERENSER

1. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2018/2018-12-51>
2. Incidence, Survival and Mortality Trends of Bladder Cancer in Sweden 1997–2016 Malmström PU, Liedberg F, Sherif A, Ströck V5, Hosseini-Aliabad A, Jahnsson S, Aljabery F, Gårdmark T.MP-10.02. Abstracts from 38th Congress of the Société Internationale d'Urologie Seoul Dragon City, October 4-7, 2018. World journal of urology. 2018;36(Suppl 1):1.
3. <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/urinvarar/urinblase-och-urinavgscancer/vardforlopp/>
4. Malmström PU, Skaaheim Haug E, Boström PJ, Gudjónsson S, Bjerggaard Jensen J. Progress towards a Nordic standard for the investigation of hematuria: 2019.Scand J Urol. 2019 Jan 14:1-6. doi: 10.1080/21681805.2018.1555187.
5. Tan WS, Sarpong R, Khetrapal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, Watson D, Rane A, Hicks J, Hellawell G, Davies M, Srirangam SJ, Dawson L, Payne D, Williams N, Brew-Graves C, Feber A, Kelly JD; DETECT I trial collaborators. Does urinary cytology have a role in haematuria investigations? BJU Int. 2019 Jan;123(1):74-81.
6. Hemdan T, Malmström PU, Jahnsson S, Segersten U. Emmprin Expression Predicts Response and Survival following Cisplatin Containing Chemotherapy for Bladder Cancer: A Validation Study. J Urol. 2015 Dec;194(6):1575-81.

PER-UNO MALMSTRÖM, PROFESSOR EMERITUS, ÖVERLÄKARE,
UROLOGISKA KLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHuset, UPPSALA,
PER-UNO.MALMSTROM@SURGSCI.UU.SE

