

Kemoterapi som supplement til radikal behandling af patienter med muskelinvasiv blærecancer

Overlæge Lisa Sengeløv & professor Hans von der Maase

Amtssygehuset i Herlev, Onkologisk Afdeling, og
Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling

Patienter med muskelinvasiv blærecancer har en alvorlig prognose, fordi mere end halvdelen af dem får metastatisk sygdom eller lokalrecidiv efter cystektomi eller strålebehandling. Risikoen for recidiv afhænger primært af tumor- og lymfeknudestadie. Ved lokalt avanceret recidiv og metastaser er der dokumenteret effekt af kemoterapi i en lang række fase II- og fase III-forsøg. Det har derfor været en naturlig udvikling at undersøge effekten af initial kemoterapi givet til patienter med blærecancer på det tidspunkt, hvor sygdommen enten opereres bort ved cystektomi eller strålebehandles for at udrydde okkulte mikrometastaser.

Den nugældende behandlingsstrategi i Danmark ved lokaliserede muskelinvasive blæretumorer (T2-T4a, N0-N1, M0) er at tilbyde cystektomi til de patienter, der er egnede til operation. De patienter, som ikke er egnede til eller ikke ønsker operation, tilbydes kurativ strålebehandling, hvis de i øvrigt har en almentilstand, som muliggør gennemførelse af en sådan.

I en række studier har man afprøvet kemoterapi før cystektomi/strålebehandling (neoadjuverende), og i andre studier har man afprøvet kemoterapi efter cystektomi/strålebehandling (adjuverende).

Neoadjuverende kemoterapi indebærer de fordele, at effekten kan undersøges på primærtumoren, og de eventuelle okkulte metastaser kan behandles på et tidspunkt, hvor patientens tilstand ikke er kompromitteret af en stor operation eller strålebehandling. Ulemperne ved neoadjuvant kemoterapi er, at operation eller strålebehandling udsættes, hvilket kan være kritisk for patienter med tumorer, som ikke er følsomme for kemoterapi, samt at udvælgelsen af patienterne sker ud fra en klinisk stadietildeling og ikke ud fra en patologisk stadietildeling. Stadietildelingen ved blærecancer er vanskelig at foretage, og i studier har man vist, at 25-50% klassificeres i et enten for lavt eller for højt stadie.

Adjuvant kemoterapi har primært været anvendt efter cystektomi og har de fordele, at patientudvælgelsen tager udgangspunkt i det patologiske stadie. Operationen eller strålebehandling sker uden forsinkelse, men ulemperne er, at patienterne kan være medtaget efter primærbehandlingen, og at tumorrespons ikke kan vurderes.

Resultaterne af neoadjuvant og adjuvant kemoterapi ved

blærecancer har været meget lang tid undervejs i forhold til resultaterne ved f.eks. mamma- eller coloncancer. Det skyldes dels, at incidensen af sygdommen er lavere, og dels at patienter med muskelinvasiv blærecancer er ældre med rygerelaterede komorbiditeter og ofte en nedsat nyrefunktion pga. af-løbshindring. Mange patienter har ikke kunnet tåle den kemoterapi, der hidtil har været anvendt. De studier, der foreligger, er små og har inkluderet patienter over en lang periode, de repræsenterer et meget inhomogent patientmateriale, og der er anvendt forskellige kombinationer af kemoterapi. I studierne har man anvendt forskellige selektionskriterier og ikke redegjort for behandlingen af de patienter, der får recidiv.

Kemoterapi ved lokalt avanceret og metastatisk blærecancer

De første studier af kemoterapi ved blærecancer blev foretaget med enkeltstofs kemoterapi og ligger til grund for de kombinationer, der anvendes i dag. Desværre var en lang række af de ældre studier præget af en suboptimal metodologi, og resultaterne må derfor betragtes med forbehold, når man sammenligner med stoffer, der afprøves i dag. De mest effektive stoffer, der blev anvendt initialt, er cisplatin og metotrexat og til dels doxorubicin og vinblastin. De mest effektive enkeltstoffer i nyere tid er gemcitabin og gruppen af taxaner (paclitaxel og docetaxel) samt ifosfamid [1].

I de første mindre, randomiserede studier sammenlignede man cisplatin som enkeltstof med cisplatin i kombination med cyclofosfamid, doxorubicin eller metotrexat, uden at der kunne påvises en øget effekt af kombinationsbehandlingerne. Senere sammenlignede man kombinationen metotrexat, vinblastin, adriamycin og cisplatin (MVAC) med dels cisplatin alene og dels kombinationen cisplatin, cyclofosfamid og doxorubicin (CISCA). I begge disse undersøgelser fandtes MVAC at medføre en signifikant forlænget overlevelse [2, 3]. I den nyeste og til dato største randomiserede undersøgelse sammenlignede man MVAC med gemcitabin og cisplatin (GC) og fandt, at behandlingerne var lige effektive, men at GC var signifikant mindre toksisk [4]. I det meste af verden er GC derfor nu standardbehandling ved lokalt avanceret og metastatisk urotelcellekarcinom.

Neoadjuvant kemoterapi ved muskelinvasiv blærecancer

Resultaterne af neoadjuvant kemoterapi med cisplatin som enkeltstof var skuffende, og i en metaanalyse af 376 patienter fra tre randomiserede studier kunne man ikke påvise en forlænget overlevelse [5].

I et nordisk studie sammenlignede man to serier cisplatin og doxorubicin givet før cystektomi med ingen kemoterapi og fandt en femårsoverlevelse i kemoterapigruppen på 59% versus 51% i kontrolgruppen. Denne forskel var ikke signifikant [6]. I et efterfølgende nordisk studie sammenlignede man tre serier cisplatin og methotrexat givet før cystektomi med cystektomi alene. Der fandtes en ikkesignifikant forskel, hvad angår femårsoverlevelsen på 53% i kemoterapigruppen og 46% i kontrolgruppen [7].

I et tilsvarende dansk studie (DAVECA) sammenlignede man effekten af tre serier cisplatin og metotrexat givet før cystektomi eller strålebehandling og fandt en femårsoverlevelse på 29% i begge grupper [8].

Det største studie af neoadjuvant kemoterapi med CMV (cisplatin, metotrexat og vinblastin) inkluderede 968 patienter, og lokalbehandlingen var cystektomi og/eller strålebehandling. De initiale resultater viste en ikkesignifikant forlængelse af overlevelsen i den gruppe, der fik kemoterapi (5,5% flere overlevende efter tre år, $p=0,075$), men senere analyser viste, at forskellen blev signifikant efter længere tids followup [9].

Grossman *et al* randomiserede 317 patienter til neoadjuvant kemoterapi med MVAC efterfulgt af cystektomi versus cystektomi alene. Resultaterne var, at den mediane overlevelse i kemoterapigruppen var 77 måneder versus 46 måneder i kontrolgruppen ($p=0,06$). Patienterne blev randomiseret over en periode på 11 år på 126 forskellige centre, hvilket har fået mange til at stille spørgsmålstegn ved homogeniteten og validiteten af disse data [10].

I et kontroversielt studie har man sammenlignet to serier neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af tre serier adjuverende kemoterapi med fem serier adjuverende kemoterapi, i alle tilfælde MVAC. Der var ingen forskel blandt 70 randomiserede patienter.

I en metaanalyse publiceret af Advanced Bladder Meta-analysis Collaboration (ABC) har man samlet individuelle patientdata fra 2.687 patienter inkluderet i ni randomiserede forsøg [9]. I alle forsøgene sammenlignede man cisplatinholdig kemoterapi enten som enkeltstof eller i kombination med andre stoffer med en ubehandlet kontrolarm. Den lokale behandling kunne være cystektomi og/eller strålebehandling. Patienterne var mediant 63 år og i god almentilstand. Den mediane followuptid var 6,2 år. Analysen viste, at neoadjuvant kemoterapi med cisplatin som enkeltstof ikke øgede overlevelsen signifikant i forhold til overlevelsen i en ubehandlet kontrolgruppe. Kombinationskemoterapi øgede femårsoverlevelsen signifikant fra 45% til 50% ($p = 0,017$). Kemoterapi havde lige stor effekt uanset patientkarakteristika, tumorkategori eller lokalbehandling. Det er imidlertid et gennemgående problem ved studierne i metaanalysen, at der ikke er gjort tilstrækkelig rede for, hvilken behandling patienterne har fået ved recidiv, hvilket er afgørende for vurderingen af de samlede overlevelseshdata. Kombinationskemoterapi givet på

tidspunktet for recidiv forventes at være mere effektiv hos gruppen af tidligere ubehandlede patienter end hos gruppen af patienter, som har fået neoadjuvant kemoterapi, således at den beskedne overlevelseshgevinst dermed meget vel vil kunne udlignes.

Adjuvant kemoterapi ved muskelinvasiv blærecancer

Adjuverende kemoterapi har været afprøvet i en række mindre studier af en generelt ringe kvalitet. I tre studier har man fundet, at adjuverende kemoterapi signifikant øger tiden til progression. Alle studierne indeholder meget få patienter, som blev inkluderet over en lang periode, og flere af studierne er afsluttet præmaturt. Der mangler ligeledes oplysninger om behandling af patienterne ved recidiv. Komplians til behandlingen var generelt dårlig. I flere af studierne anvendte man en kritisabel metodik, og resultaterne har derfor været betragtet med skepsis. I ingen af studierne har man kunnet påvise en signifikant forlængelse af overlevelsen hos disse patienter.

Konklusion

Der foreligger nu evidens for, at neoadjuvant kemoterapi i forbindelse med cystektomi eller strålebehandling kan forlænge overlevelsen hos patienter med muskelinvasiv blærecancer. Gevinsten er lille, men signifikant. Det er imidlertid et problem, at man i de involverede studier ikke på tilstrækkelig vis har gjort rede for behandlingen ved recidiv. Kombinationskemoterapi givet på tidspunktet for recidiv kan således meget vel udligne den opnåede beskedne overlevelseshgevinst. Derudover baseres neoadjuvant kemoterapi på en klinisk stadietildeling af patienterne, hvilket medfører en risiko for overbehandling af en stor gruppe patienter. Udvælgelsen af patienter ved anvendelse af adjuvant kemoterapi sker ud fra en patologisk stadietildeling, således at antallet af patienter, som overbehandles, bliver reduceret.

Der er ikke påvist en overlevelseshgevinst ved anvendelse af adjuvant kemoterapi.

Hverken neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi bør baseres på ovenstående forhold gives uden for rammerne af en forsøgsprotokol.

På danske centre deltager man aktuelt i en international randomiseret undersøgelse, hvori man belyser effekten af adjuvant kemoterapi med cisplatin og gemcitabin givet umiddelbart efter cystektomi sammenlignet med cystektomi alene efterfulgt af kemoterapi ved recidiv hos patienter med pT3-pT4a- og/eller N+-blærecancer.

Korrespondance: *Lisa Sengeløv*, Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev.

Antaget: 7. april 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. Oplysning om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

1. Von der Maase H. Current and future perspectives in advanced bladder cancer: is there a new standard? *Semin Oncol* 2002;29:3-14.
2. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1066-73.
3. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8:1050-5.
4. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77.
5. Ghersi D, Stewart LA, Parmar MK et al. Does neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer. *Br J Urol* 1995;75:206-13.
6. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996;155:1903-6.
7. Sherif A, Rintala E, Mestad O et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer. Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:419-25.
8. Sengelov L, von der Maase H, Lundbeck F et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol* 2002;41:447-56.
9. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999;354:533-40.
10. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66.

Abortus provocatus legalis

Hvorfor er det så vigtigt at passe på den?

Overlæge Charlotte Wilken-Jensen,
mag.art. Connie Carøe Christiansen, læge Ellen Ryg Olsen,
seniorforsker Garbi Schmidt &
mag.scient.soc. Mogens Nygaard Christoffersen

Socialforskningsinstituttet, København

Studiets formål var at undersøge eventuelle fysiske og psykiske eftervirkninger af abort. For at afdække dette har en forskergruppe fra Socialforskningsinstituttet efter oplæg fra Sundhedsstyrelsen foretaget en kvantitativ registerundersøgelse og suppleret med en kvalitativ undersøgelse baseret på interview. Fundene findes relevante for både hospitalslæger og praktiserende læger.

Materiale og metoder

Den kvantitative del er baseret på et forskningsregister som en prospektiv registerundersøgelse.

Undersøgelsen er baseret på hele fødselsårgangen af kvinder, der blev født i 1966. Der er foretaget en analyse af eventuelle eftervirkninger frem til 27-års-alderen. Omkring 7.000 kvinder i denne fødselsårgang (svarende til 17%) har fået foretaget en abort. Deres psykiske og fysiske helbredstilstand efter aborten sammenlignes med jævnaldrenes forhold. Forskningsregistret er baseret på Landspatientregistret over legalt provokerede aborter, der er sammenkørt med registre, der indeholder oplysninger om kvindernes opvækstfamilie og deres uddannelses- og erhvervmæssige situation forud for indgrebet.

Den kvalitative del er baseret på interview med 14 kvinder, der havde fået foretaget abort mindst et år før interviewtidspunktet. Kvinderne henvendte sig selv efter at have læst om undersøgelsen på internetsider. De fleste interview foregik over telefonen, enkelte ved direkte kontakt. Interviewenes varighed var en halv til en hel time. I oplægget til interviewpersonerne blev det understreget, at abort også er en erfaring, og der blev på den måde lagt op til, at den enkeltes oplevelser har en relevans for andre. Den population, der fremkom, supplerer registeroplysningerne i mere end en forstand, idet disse kvinder repræsenterer en bredere aldersgruppe, ligesom de ikke nødvendigvis har haft nogen komplikationer i forbindelse med abortindgrebet.

Statistik

I den undersøgte periode har landspatientregisteret, sammen med 14 andre registre givet oplysninger om eventuelle psykiske og socialt belastende forhold i kvindens opvækstfamilie. Indikatorer på socialt belastende opvækstforhold har været: forældres misbrug, vold i familien, forældres suicidal adfærd og arbejdsløshed. Endvidere er der set på, om kvinden som barn eller ung har været anbragt uden for hjemmet, har været separeret fra en forælder eller om hendes mor har haft et tidligt moderskab som teenager. Med hensyn til kvindens voksne liv er der inddraget eventuel kriminalitet (frihedsdom), psykiatrisk indlæggelse og alvorligt somatisk handicap. Endelig er kvindens nuværende erhvervmæssige tilknytning (skole-, erhvervsuddannelse og længerevarende ledighed) året forud for den undersøgte begivenhed inddraget.

En række begivenheder (udfald) er undersøgt, fordi de