

Indicaties voor radiotherapie bij spier-invasieve blaaskanker

Flor Verghote ^{1,2}, Charles Van Praet ^{2,3}, Daan De Maeseneer ^{4,5}, Camille Berquin ^{2,3}, Ben Vanneste ^{1,2}, Pieter De Visschere ⁶, Sofie Verbeke ⁷, Valérie Fonteyne ^{1,2}

1 Dienst Radiotherapie-Oncologie, UZ Gent

2 Vakgroep Structuur en Herstel van de Mens, UGent

3 Dienst Urologie, UZ Gent

4 Dienst Medische Oncologie, UZ Gent

5 Dienst Medische Oncologie, AZ Sint-Lucas Brugge

6 Dienst Radiologie en Nucleaire geneeskunde, UZ Gent

7 Dienst Pathologie, UZ Gent

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, urothelial carcinoma, radiotherapy, guidelines

Samenvatting:

Uit een enquête onder Belgische urologen, medische oncologen en radiotherapeut-oncologen blijkt dat radiotherapie wordt onderbenut bij de behandeling van spier-invasieve blaaskanker ('muscle-invasive bladder cancer', MIBC). In dit overzichtsartikel bundelen we de adviezen van meerdere internationale richtlijnen over de indicaties voor radiotherapie: als primaire behandeling voor MIBC, als preoperatieve of postoperatieve behandeling, en als behandelingsoptie in de gemetastaseerde setting. Ons doel is het bewustzijn over de rol van radiotherapie bij MIBC te vergroten.

Inleiding

Blaaskanker is in België de 5^{de} meest frequent vastgestelde vorm van kanker bij mannen en de 13^{de} meest voorkomende vorm bij vrouwen (Belgian Cancer Registry, 2021). Bij ongeveer een kwart van de patiënten reikt de kanker tot in de blaasspier. Bij deze patiënten met spier-invasieve blaaskanker ('muscle-invasive bladder cancer': MIBC) wordt meestal een blaasverwijdering met lymfeklierdissectie uitgevoerd, al dan niet vooraf gegaan door chemotherapie. Bij patiënten met een hoog risico op residuele ziekte kan adjuvante immunotherapie worden opgestart (1). Een andere belangrijke, maar minder aangewende behandelingsoptie bij MIBC is radiotherapie. Een studie die het werkelijke en het optimaal gebruik van radiotherapie voor verschillende kankertypes in België vergelijkt, toont aan dat radiotherapie onderbenut wordt bij de behandeling van blaaskanker (2). Een enquête onder Belgische urologen, medisch oncologen en radiotherapeut-oncologen bevestigt eveneens dat radiotherapie onvoldoende wordt ingezet bij MIBC, ondanks de aanbevelingen van internationale richtlijnen. Uit deze enquête blijkt voorts dat het verstrekken van een overzicht van deze aanbevelingen mogelijk kan bijdragen tot een beter bewustzijn over de rol van radiotherapie bij MIBC (3). Recent publiceerden we een review die een overzicht geeft van de aanbevelingen van meerdere toonaangevende internationale organisaties met betrekking tot de geschikte indicaties voor radiotherapie bij MIBC (4). De geïnccludeerde richtlijnen zijn deze van de European Association of Urology (EAU), de European Society for Medical Oncology (ESMO), de National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (5-8). Ook de MIBC richtlijn die is opgesteld in samenwerking tussen de American Urological Association, de American Society of Clinical Oncology, de American Society for Radiation Oncology, en de Society of Urologic Oncology (AUA/ASCO/ASTRO/SUO) (9) werd opgenomen in deze review. Het reviewartikel bevat een samenvatting van de kenmerken van de richtlijnen en een gedetailleerd overzicht van hun aanbevelingen met bijhorende aanbevelingsgraad. Binnen deze studie werd eveneens nagegaan of een beter bewustzijn van de radiotherapie indicaties ook effectief resulteert in een verhoogd gebruik van de optie radiotherapie. Hiertoe werd het radiotherapie gebruik voor MIBC in het UZ Gent

vergeleken tussen de perioden 2012-2016 en 2017-2021 (4). In dit artikel bespreken we, mede op basis van dit reviewartikel, de indicaties voor radiotherapie bij MIBC.

Rol van radiotherapie bij niet-metastatische ziekte

Radiotherapie als primaire behandeling

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met curatieve intentie, wordt trimodality therapy (TMT) als behandelingsoptie aanbevolen door alle geraadpleegde richtlijnen. Deze multimodale behandeling bestaat uit maximale transurethrale resectie van de blaastumor, gevolgd door uitwendige bestraling in combinatie met een radiosensitizer. Het aanbevolen schema voor uitwendige bestraling omvat 55Gy, verdeeld over 20 dagelijkse sessies. Als radiosensitizer kan een chemotherapeuticum (de meest gebruikte zijn gemcitabine, cisplatinum, fluoro-uracil of mitomycine-C) of Carbogen + Nicotinamide worden toegediend. De acute toxiciteit veroorzaakt door deze behandeling is behandelbaar, en de meerderheid van de patiënten behoudt op lange-termijn een goede blaas- en darmfunctie (10). Sommige richtlijnen benadrukken dat TMT een geschikte behandeling kan zijn voor geselecteerde patiënten die niet in aanmerking komen voor een cystectomie of zoekende zijn naar een alternatief voor heekunde. De selectiecriteria voor geschikte TMT kandidaten verschillen tussen de geraadpleegde richtlijnen. Frequent gebruikte criteria zijn onder andere: beperkte tumorgrootte, afwezigheid van multifocale ziekte, hydronefrose en carcinoma in situ, en een goede blaasfunctie voor start van de behandeling. De meeste van deze criteria worden tevens beschouwd als prognostische factoren. Dit betekent dat patiënten die niet aan deze selectiecriteria voldoen, ook een minder gunstige prognose hebben wanneer ze worden behandeld met een cystectomie. Het niet voldoen aan deze selectiecriteria kan dus niet altijd zomaar als absolute contra-indicaties voor een behandeling met TMT worden beschouwd. Tot op heden zijn er geen voltooide gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken die de uitkomsten van TMT vergelijken met deze van cystectomie. Een recente grootschalige, multi-institutionele, retrospectieve analyse biedt aanvullend bewijs voor vergelijkbare oncologische resultaten tussen beide

behandelingsmodaliteiten (11). De auteurs concluderen dan ook dat TMT door middel van shared decision-making aangeboden dient te worden aan alle geschikte kandidaten, en niet alleen aan diegenen die niet in aanmerking komen voor chirurgie. De aanbeveling van de NICE-richtlijnen sluit het nauwst aan bij deze conclusie. In deze richtlijn wordt benadrukt dat de keuze tussen cystectomie en TMT moet voortkomen uit een grondige discussie tussen de patiënt, uroloog, radiotherapeut-oncoloog en klinisch verpleegkundige specialist. De gemiddelde leeftijd van patiënten met blaaskanker is hoger dan 70 jaar (Belgian Cancer Registry, 2021). Het is dus niet verwonderlijk dat een aanzienlijk deel van de MIBC patiënten niet voldoende fit is en/of comorbiditeiten heeft die majeure heekunde of een multimodale behandeling met dagelijkse radiotherapie bemoeilijken. Een mogelijke behandelingsoptie voor deze patiënten is het gebruik van ultra-gehypofractioneerde radiotherapie, zonder bijkomende radiosensitizer. Een behandelingsschema waarbij patiënten 36Gy verdeeld over 6 wekelijkse fracties ontvingen, resulteerde in een goede lokale controle (1-jaar invasief, lokaal herval-vrije overleving: 86 %) met beperkte toxiciteit (acute toxiciteit $\geq$ G3: 31.7%; laattijdige toxiciteit $\geq$ G2: 10.6% (minimum follow-up 6 maanden). De 2-jaars overleving van 40% suggereert dat dit behandelingsregime als meer dan louter palliatief beschouwd kan worden (12). Ondanks deze bemoedigende resultaten zijn de richtlijnen niet volledig eenduidig betreffende het gebruik van radiotherapie in monotherapie bij deze patiënten. De richtlijnen van AUA/ASCO/ASTRO/SUO en EAU raden beide het gebruik van radiotherapie monotherapie als curatieve behandeling af. Niettemin vermelden de EAU- en NCCN-richtlijnen dat radiotherapie monotherapie kan worden overwogen voor patiënten die geen geschikte kandidaten zijn voor cystectomie of multimodale behandeling. De ESMO- en NICE-richtlijnen bespreken radiotherapie monotherapie alleen als een palliatieve behandelstrategie. In het UZ Gent hebben een verzesvoudiging (2012-2016: N=7 vs. 2017-2021: N=44) waargenomen in het gebruik van radiotherapie als primaire behandeling bij patiënten met niet-metastatische MIBC. Deze stijging heeft deels te maken met het frequenter gebruik van TMT op basis van patiënten voorkeur. Daarnaast heeft de implementatie van een ultra-gehypofractioneerd behandelingsregime bij

patiënten die niet in aanmerkingen komen voor cystectomie of TMT ook bijgedragen aan deze stijging (4).

Postoperatieve radiotherapie

Patiënten met lokaal-gevorderde ziekte hebben een sterk verhoogd risico op lokaal herval. Zo hebben patiënten met $\geq pT3$ ziekte meer dan 30% kans om een lokaal ziekte recidief te ontwikkelen. Het gebruik van preoperatieve chemotherapie heeft geen preventieve impact op het ontwikkelen van een lokaal herval (13). Patiënten die een lokaal recidief ontwikkelen hebben een uitermate slechte prognose. Baumann et al. rapporteert dat slechts 1 van de 80 patiënten met een lokaal herval in leven is na 5 jaar (14). Verder kan lokaal ziekte herval ook leiden tot invaliderende klachten zoals pijn, obstructie van de ureters, veneuze obstructie en lymfoedeem. Bij deze patiënten met lokaal herval is salvage chirurgie of radiotherapie vaak niet mogelijk of onsuccesvol (15). De resultaten van een Egyptische en een Belgische fase 2-studie suggereren dat postoperatieve (chemo)radiotherapie het risico op lokaal herval bij deze hoog risico patiënten op een veilige manier kan verkleinen (16, 17). Zo wordt na adjuvante radiotherapie een 2-jaar locoregionale vrije-overleving van 83% gerapporteerd en een 2-jaar probabiliteit op $\geq G3$ gastro-intestinale toxiciteit van 17% (17). De EAU- en de NCCN-richtlijn stellen beide dat postoperatieve radiotherapie kan worden aangeboden bij patiënten met een hoog pathologisch risico op lokaal recidief (EAU: pT3b-4, positieve lymfeklieren of positieve snederanden; NCCN: pT3-4, positieve lymfeklieren of positieve snederanden). De ESMO-richtlijn geeft daarentegen aan dat er geen rol is voor postoperatieve radiotherapie bij MIBC-patiënten. Verder wordt gesteld dat deze patiënten worden opgenomen in studies naar postoperatieve immunotherapie. Hierbij kan worden opgemerkt dat patiënten met een positieve snederand niet in aanmerking kwamen voor deelname aan de postoperatieve immunotherapiestudies. De Belgische fase 2-studie rapporteerde dat slechts 3 van de 14 patiënten met een positieve snederand een locoregionaal falen ontwikkelden na postoperatieve radiotherapie (mediane follow-up van 18 maanden) (17). Dit suggereert het belang van postoperatieve

radiotherapie bij patiënten met een positieve snederand. Momenteel wordt de rol van postoperatieve radiotherapie verder onderzocht in een Franse (NCT03333356) en een Indische (NCT02951325) fase 3-studie, beide includeren patiënten met een positieve snederand. De AUA/ASCO/ASTRO/SUO en NICE-richtlijnen gaan niet in op de plaats van radiotherapie in de postoperatieve setting.

Preoperatieve radiotherapie

Preoperatieve radiotherapie heeft momenteel slechts een zeer beperkte rol in de behandeling van MIBC. De EAU-richtlijn raadt het gebruik van preoperatieve radiotherapie af gebaseerd op een meta-analyse van oudere gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, dewelke geen voordeel voor het routinematige gebruik van preoperatieve radiotherapie toont (18). Volgens de NCCN-richtlijn kan overwogen worden om voorafgaand aan een partiële cystectomie laag-gedoseerde preoperatieve radiotherapie toe te passen. Andere richtlijnen bespreken de rol van preoperatieve radiotherapie niet. De eerste resultaten van de RACE IT trial (fase 2-studie) voorgesteld op EMSO 2022, toonden aan dat een combinatie van preoperatieve radiotherapie en immunotherapie haalbaar en veilig is (19). Voordat deze behandelingsstrategie in de dagelijkse praktijk kan worden toegepast, is aanvullend onderzoek naar de effectiviteit ervan noodzakelijk.

Radiotherapie bij een lokaal ziekte herval of persisterende ziekte

Patiënten met een lokaal ziekte herval hebben een ongunstige prognose en worden vaak geconfronteerd met invaliderende symptomen zoals hematurie, lager urinewegsymptomen en pelviene pijn (14). De meeste richtlijnen raden radiotherapie aan als middel om één of meerdere van deze lokale symptomen te verlichten.

Behandeling van een lokaal ziekte recidief resulteerde in een betere overleving in vergelijking met geen behandeling (1-jaarsoverleving: 27% versus 2%) (20). Zowel de EAU- als de NCCN-richtlijnen adviseren radiotherapie als een behandeloptie voor recidiverende ziekte. Het EAU-panel geeft aan dat definitieve therapie voornamelijk een rol heeft bij het verlichten van symptomen.

Het NCCN-panel geeft aan dat radiotherapie of chemoradiotherapie kan worden overwogen als behandeling bij lokaal falen na eerdere therapie, op voorwaarde dat er nog geen radiotherapie werd toegediend.

Rol van radiotherapie bij metastatische ziekte

Bij initiële diagnose heeft ongeveer 5% van de MIBC patiënten metastatische ziekte (21). Ondanks lokale radicale behandeling ontwikkelt tot ongeveer de helft van de MIBC patiënten een herval op afstand (22). Alle richtlijnen (behalve deze van de AUA/ASCO/ASTRO/SUO die de gemetastaseerde setting niet behandelt) stellen dat platinum-gebaseerde combinatie chemotherapie de aanbevolen eerstelijnsbehandeling is voor MIBC patiënten met metastatische ziekte, mits zij hiervoor fit genoeg zijn. Alleen de NCCN- en EAU-richtlijn behandelen het gebruik van radiotherapie in de gemetastaseerde setting. De NCCN-richtlijn raadt aan om bij patiënten met primaire metastatische ziekte in niet-regionale lymfeklieren, die na initiële behandeling een complete respons vertonen, in geselecteerde gevallen consoliderende lokale therapie zoals radiochemotherapie of cystectomie te overwegen. Veder stelt de richtlijn dat bij geselecteerde patiënten metastasectomie en/of palliatieve radiotherapie nuttig kan zijn. Performancestatus, comorbiditeiten en algemeen klinische situatie worden in de richtlijn vermeld als criteria ter selectie van geschikte kandidaten voor metastasectomie. Ter behandeling van beperkt ziekte herval op afstand kan volgens de EAU-richtlijn metastasectomie of radiotherapie overwogen kan worden. Momenteel is er slechts beperkt bewijs dat metastasegerichte behandeling (metastasectomie en/of hooggedoseerde radiotherapie) duurzame ziektecontrole kan bereiken bij geselecteerde patiënten met beperkte metastatische ziekte (1 t.e.m. 5 metastatische letsels) (23). Het gebruik van metastasegerichte behandeling bij MIBC is dan ook momenteel beperkt, en gebeurt optimaal binnen klinische studies. Op dit moment wordt de rol van vroege metastasegerichte behandeling verder geëvalueerd in de Belgische EFFORT-MIBC studie (24). Opmerkelijk is dat geen enkele richtlijn specifiek de rol van radiotherapie bij

symptomatische metastasen bespreekt, dit ondanks de gevestigde rol van radiotherapie in de behandeling van ongecompliceerde pijnlijke botmetastasen (25).

Conclusie

Alle geraadpleegde richtlijnen raden TMT aan als een blaassparende behandelingsoptie bij MIBC. Bij patiënten die in aanmerking komen voor beide behandelingsopties, dient de behandelingskeuze te gebeuren op basis van shared decision-making. Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor heerkunde en TMT is ultra-gehypofractioneerde radiotherapie een valabele optie ter bekomen van lokale ziekte controle. Bij patiënten met ongunstige pathologische kenmerken lijkt postoperatieve radiotherapie een effectieve en veilige manier om de kans op lokaal herval te verkleinen, maar dit dient verder te worden bevestigd door de lopende klinische fase 3-studies. Palliatieve radiotherapie kan gebruikt worden ter verlichting van symptomen bij lokaal herval en/of persisterende ziekte. Hoewel slechts zeer summier besproken in de richtlijnen, kan radiotherapie ook aangewend worden ter palliatie van symptomatische metastasen. De rol van hooggedoseerde radiotherapie als metastasegerichte behandeling blijft experimenteel. Tot slot onderstreept de stijging in het gebruik van radiotherapie als primaire behandeling in ons centrum het belang van een multidisciplinair overleg en shared decision-making, waarin alle behandelopties zorgvuldig worden meegewogen.

Referenties

1. Compérat E, Amin MB, Cathomas R, et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments. *Lancet*. 2022;400(10364):1712-21.
2. Lievens Y, De Schutter H, Stellamans K, Roskamp M, Van Eycken L. Radiotherapy access in Belgium: How far are we from evidence-based utilisation? *Eur J Cancer*. 2017;84:102-13.
3. Fonteyne V, Rammant E, Ost P, et al. Evaluating the Current Place of Radiotherapy as Treatment Option for Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer in Belgium. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(6):e1159-e69.
4. Verghote F, Van Praet C, De Maeseneer D, et al. Radiotherapy Use in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Review of the Guidelines and Impact of Increased Awareness in Patient Referral at a Tertiary Center in Belgium. *Cancer Manag Res*. 2023;15:511-21.
5. J.A. Witjes HMB, A. Carrión, R. Cathomas, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer - Limited Update March 2022. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available from: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-And-Metastatic-Bladder-Cancer-2022.pdf>.
6. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(3):244-58.
7. Thomas W. Flaig PES, Michael Abern, Neeraj Agarwal, Rick Bangs, Stephen A. Boorjian. NCCN Guidelines Bladder Cancer 2022. 2.2022: Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
8. 2019 surveillance of bladder cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG2)2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/resources/2019-surveillance-of-bladder-cancer-diagnosis-and-management-nice-guideline-ng2-pdf-8716335273925>.
9. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol*. 2017;198(3):552-9.

10. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):246-55.
11. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol.* 2023.
12. Huddart R, Hafeez S, Lewis R, et al. Clinical Outcomes of a Randomized Trial of Adaptive Plan-of-the-Day Treatment in Patients Receiving Ultra-hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(2):412-24.
13. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2781-9.
14. Baumann BC, Guzzo TJ, He J, et al. Bladder cancer patterns of pelvic failure: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):363-9.
15. Baumann BC, Zaghloul MS, Sargos P, Murthy V. Adjuvant and Neoadjuvant Radiation Therapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021;33(6):391-9.
16. Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy a randomized phase 2 trial. *JAMA Surg.* 2018;153(1).
17. Fonteyne V, Dirix P, Van Praet C, et al. Adjuvant Radiotherapy After Radical Cystectomy for Patients with High-risk Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Multicentric Phase II Trial. *Eur Urol Focus.* 2021.
18. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 1998;18(3b):1931-4.
19. Schmid SC, Koll FJ, Rödel C, et al. Radiation therapy before radical cystectomy combined with immunotherapy in locally advanced bladder cancer - study protocol of a prospective, single arm, multicenter phase II trial (RACE IT). *BMC cancer.* 2020;20(1):8.

20. Ploeg M, Kums AC, Aben KK, et al. Prognostic factors for survival in patients with recurrence of muscle invasive bladder cancer after treatment with curative intent. Clin Genitourin Cancer. 2011;9(1):14-21.
21. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. NIH NCI: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program 2022. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>. .
22. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. J Urol. 2008;180(1):121-7.
23. Longo N, Celentano G, Napolitano L, et al. Metastasis-Directed Radiation Therapy with Consolidative Intent for Oligometastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022;14(10).
24. Verghote F, Poppe L, Verbeke S, et al. Evaluating the impact of 18F-FDG-PET-CT on risk stratification and treatment adaptation for patients with muscle-invasive bladder cancer (EFFORT-MIBC): a phase II prospective trial. BMC cancer. 2021;21(1):1113.
25. Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases - an evidence-based practice guideline. BMC cancer. 2004;4:71.