

Hexvix – och dess roll i behandling av blåscancer

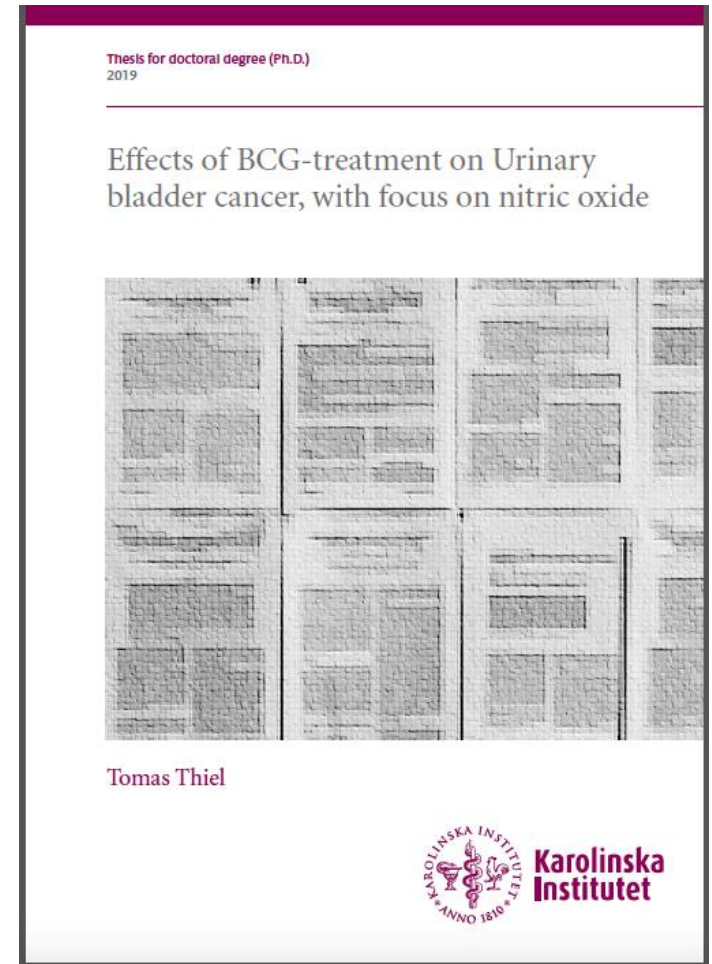
Tomas Thiel

Biträdande Överläkare

Urologen, Karolinska



Urolog på Karolinska Huddinge
med inriktning på urotelial
cancer i övre urinvägarna



Med. Dr. juni 2019 med en
avhandling om blåscancer



Blåscancer

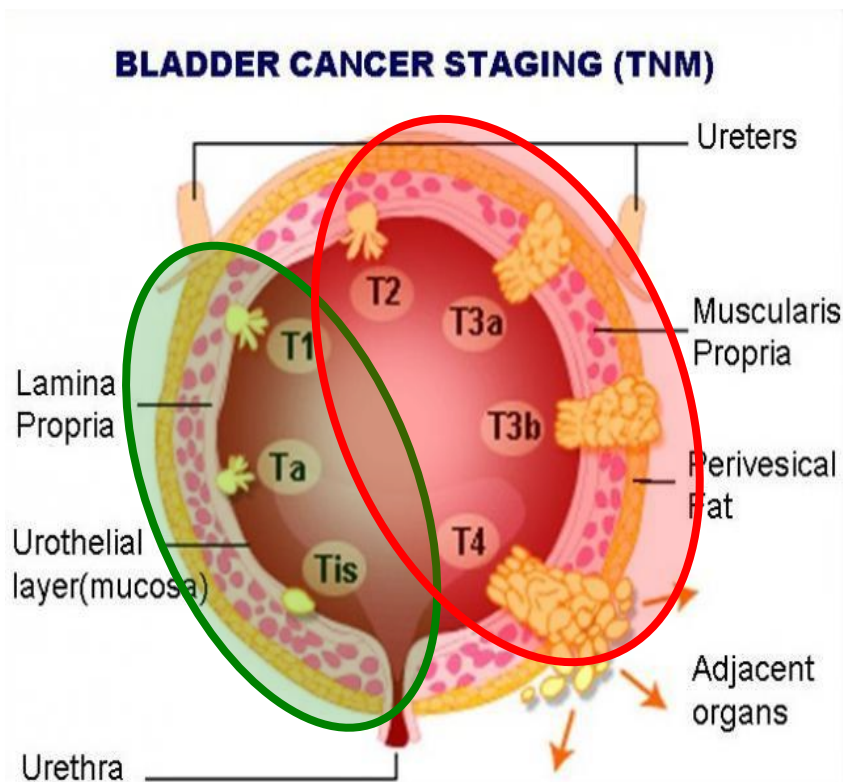
Totalt	Procent	Antal fall
Prostatacancer	16,3	10 474
Bröstcancer	14,0	8 986
Skivepitelcancer samt övrig hudcancer ex	11,2	7 161
Tjocktarmscancer	7,3	4 702
Malignt melanom i huden	6,5	4 151
Lungcancer	6,1	3 891
Urinblåsecancer och cancer i övriga urin	4,9	3 156
Maligna lymfom exklusive Hodgkins lymfom	3,6	2 323
Ändtarmscancer exklusive cancer i anus	3,4	2 153
Livmoderkroppscancer	2,1	1 373

Statistik 2016	Män	Kvinnor
Antal diagnostiserade fall	2 276	880
Antal diagnostiserade personer	2 230	861
Andel av alla cancerfall %	6,8	2,9
Antal fall per 100 000	45,8	17,8
Prevalens – 5 år	8 239	2 769
Prevalens – total	19 065	7 013
Relativ 5-årsöverlevnad %	75,8	68,9
Relativ 10-årsöverlevnad %	66,9	63,2
Antal dödsfall	504	236

varför?

5% av incidensen men
10 % av prevalensen

Olika sorters blåscancer



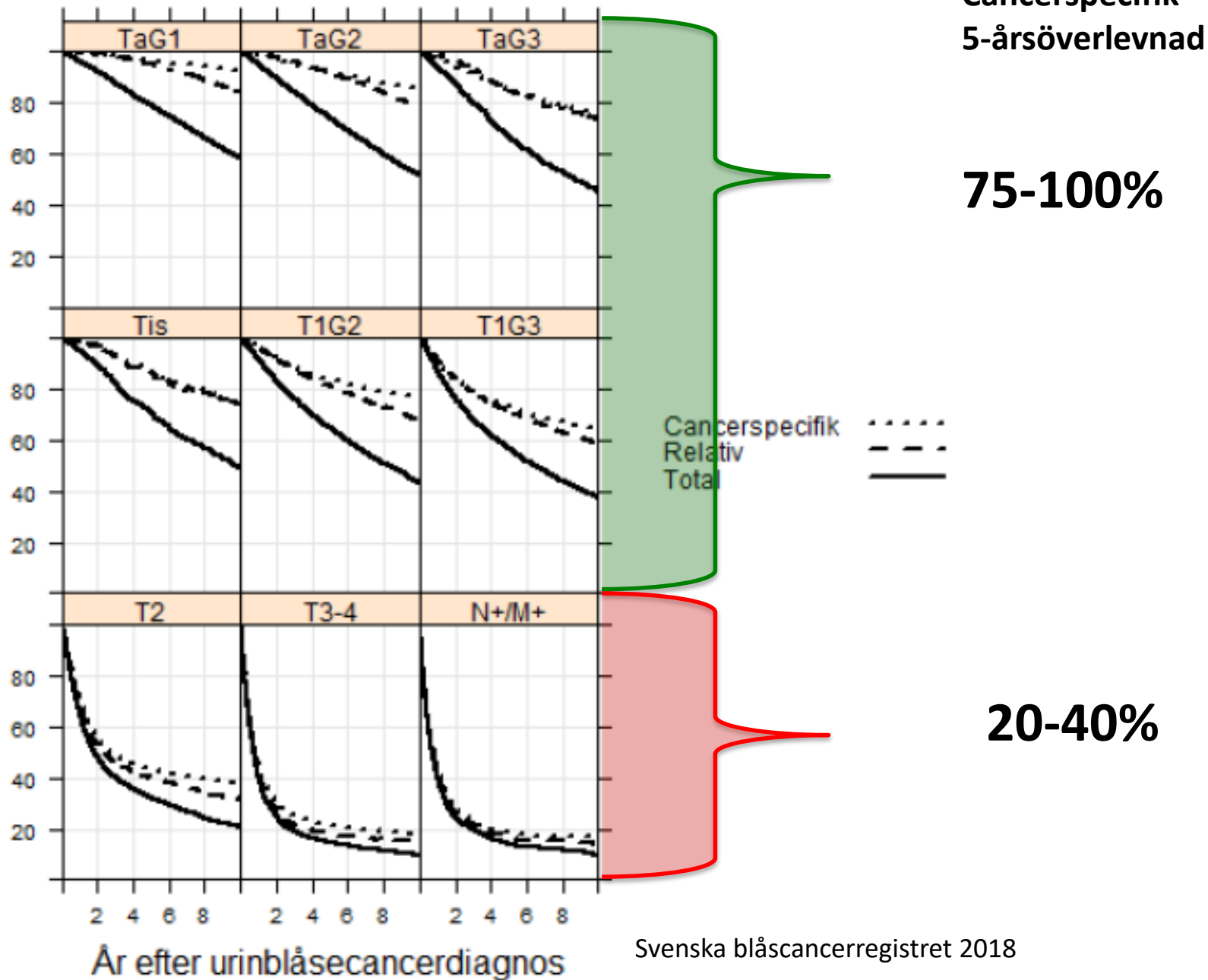
Ytlig= Ta, T1, CIS

65-70%

**Muskelinvasiv=
T2, T3, T4**

30-35%

Överlevnad: total, relativ och cancerspecifik



Ytlig blåscancer

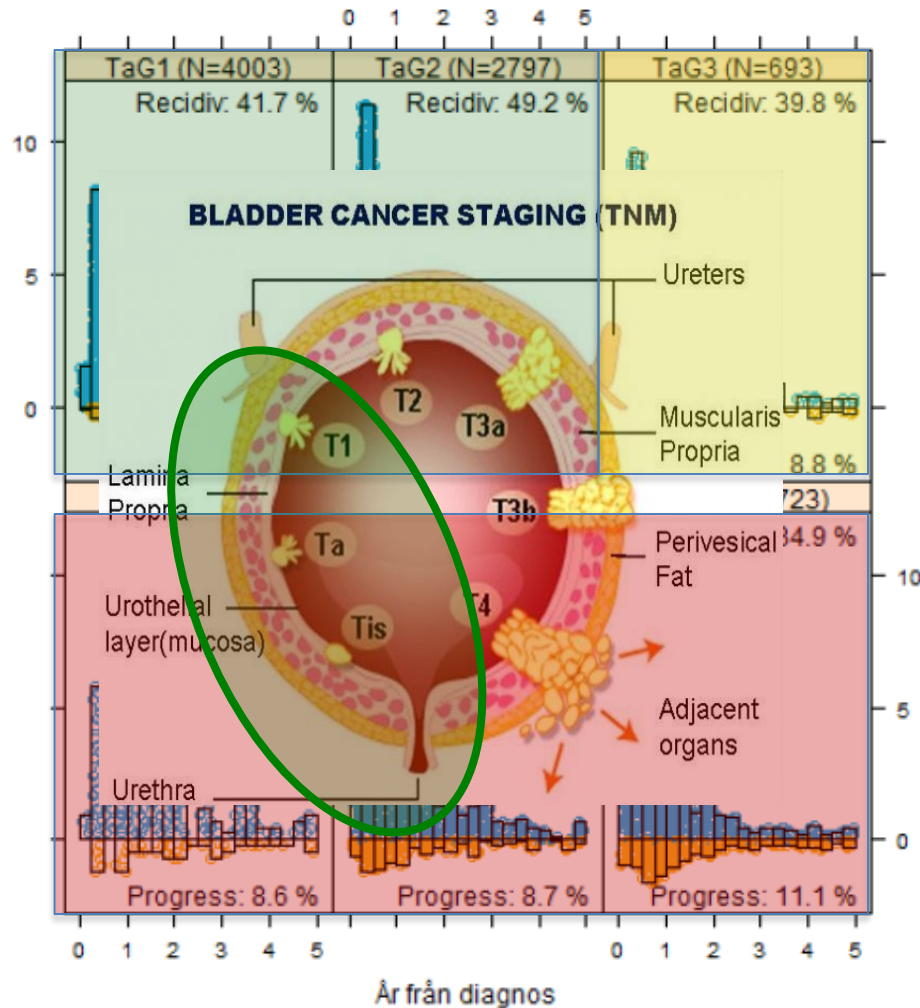
Ta

65%

T1

30%

CIS 5%



Låg-risktumörer
Cystoskopikontroll
regelbundet i 5 år

8-10 ggr

Börjar om efter
varje recidiv

Hög-risktumörer
Cystoskopikontroll
regelbundet
livslångt

Svenska blåscancerregistret 2018

Blåscancer

“Bladder cancer (BC) has the highest lifetime treatment costs per patient of all cancers”

“Depending on the country, BC costs from diagnosis-to-death range between \$89,287 and \$202,203 per patient”

“Among cancers in the US, BC has the highest per patient treatment costs, and the 5th highest overall cost”

Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs?

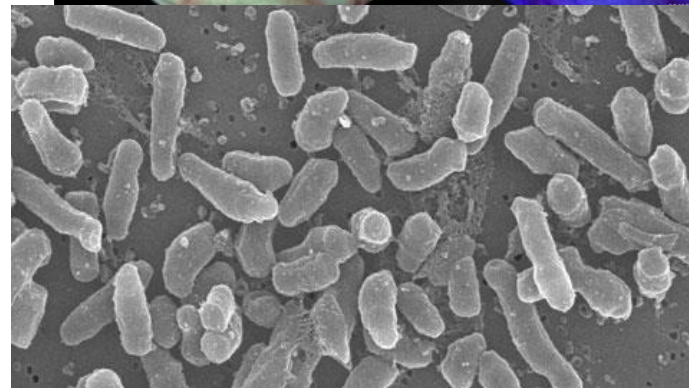
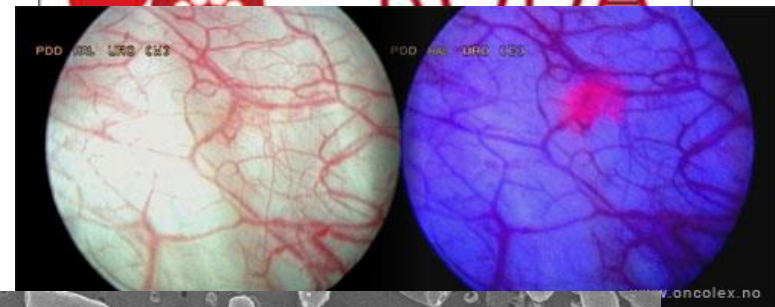
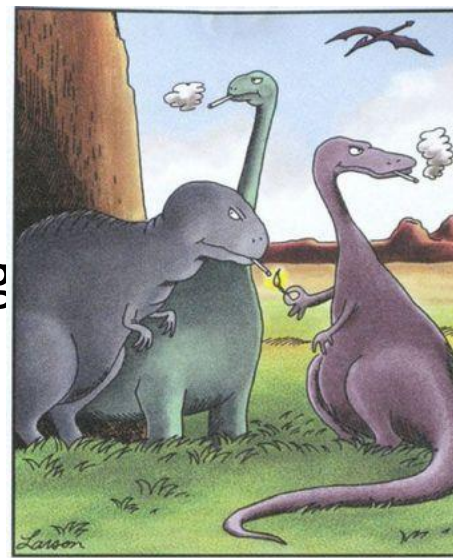
K. D. Sievert · B. Amend · U. Nagele · D. Schilling ·
J. Bedke · M. Horstmann · J. Hennenlotter ·
S. Kruck · A. Stenzl

- Största andelen blåscancer är ytlig
- För ytlig blåscancer är risken för recidiv stor medan risken för progression och cancerdöd är liten
- För muskelinvasiv blåscancer är däremot risken för cancerdöd stor
- Blåscancer är en av de dyraste cancerformer i kostnad per patient



...men vad
kan vi göra
åt det?

- Prevention
 - Rökstopp
 - Minskad yrkesexponering
- Diagnostik
 - Screening i riskpopulation – hematuri
- Förbättrad behandling
 - Bättre TUR-B
 - **Hexvix[®]**, NBI
 - Adjuvant behandling
 - Instillation med Mitomycin el BCG
 - PD1-hämmare



Behandling – TUR-B

- Transuretral resektion av blåstumör
 - Cystoskopi i 30 och 70 graders optik
 - Randomiserade biopsier (om positiv cytologi)
 - Riktade biopsier och resektion
- BCG-behandling om CIS, T1 el. TaG3 (PAD)

Ju bättre TUR-BT desto färre recidiv

Ökar chansen att diagnosticera CIS

En andra TUR-B, second resection minskar risken för recidiv och progression

BCG skyddar mot recidiv och progression vid yttlig hög risk blåscancer

1845



Fluorescens - grundbegrepp

Reflektion – det vi normalt ser är ljus som reflekteras

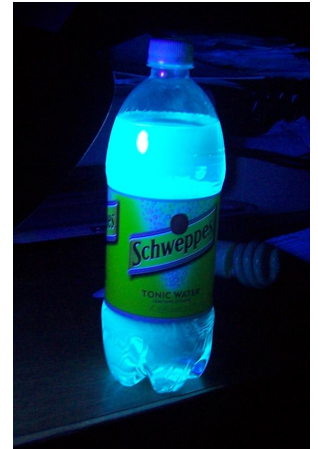
Absorption – ljusenergi tas upp och omvandlas till energi, vanligtvis värme

Transmission – ljuset passerar igenom föremålet – ex rtg-strålning

Fluorescens – en sorts absorption där ljusenergin inte omvandlas till enbart värme utan också ljus som strålar ut från det bestrålade föremålet

Typiskt är att ljuset som absorberas har högre energi än det som sänds ut – osynligt UV-ljus blir till synligt ljus

Fluorofor – ämne som fluorescerar – ex kinin i tonic



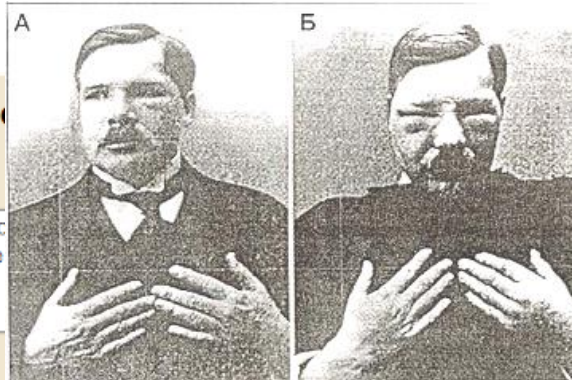
PDT/PDD

PDT – photodynamic therapy/diagnosis

Timeline | History of photodynamic therapy

Oscar Raab showed the cytotoxic effects of the combination of acridine and light on infusoria (*Paramecium caudatum*)

Niels Finsen won the Nobel Prize for his work on phototherapy



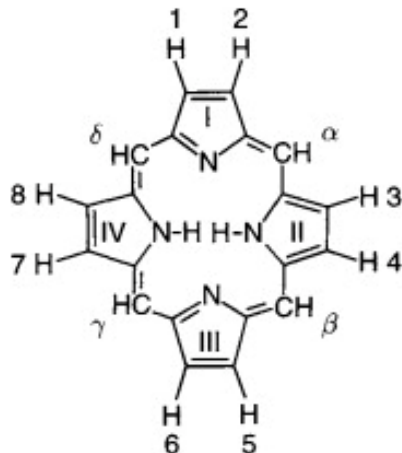
Richard Lipson and Baldes describes the tumour accumulation of HPD and its use in the photodetection of tumours

Thomas Dougherty successfully treated skin cancer in patients

Dougherty performed the first controlled clinical study in humans

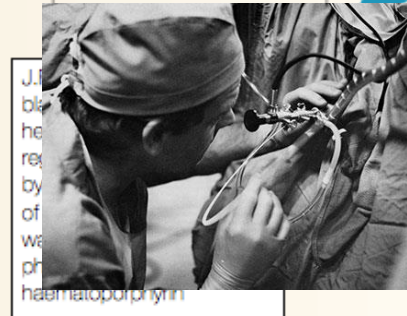
1900 1901 1903 1907 1911 1913 1955 1960 1972 1975 1978 1999

Niels Finsen used light to treat smallpox and cutaneous tuberculosis



Samuel Schwartz developed haematoporphyrin derivative (HPD) by acetylation and reduction of haematoporphyrin; HPD was found to be twice as phototoxic as haematoporphyrin

I. Diamond showed the phototoxicity of haematoporphyrin against gliomas *in vivo* and *in vitro*

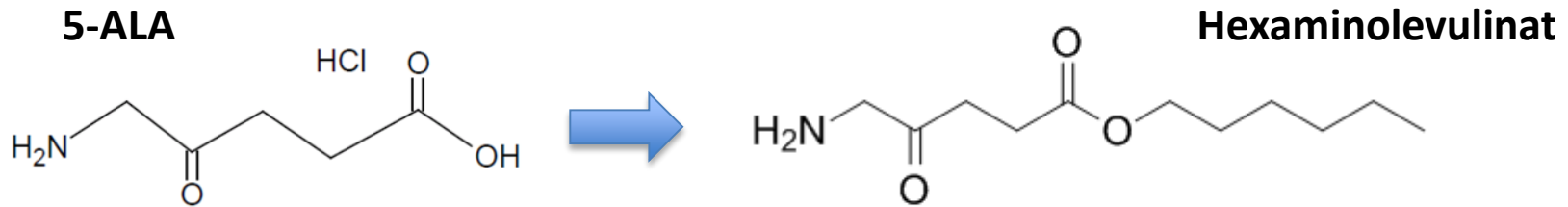


First PDT drug was used in Canada

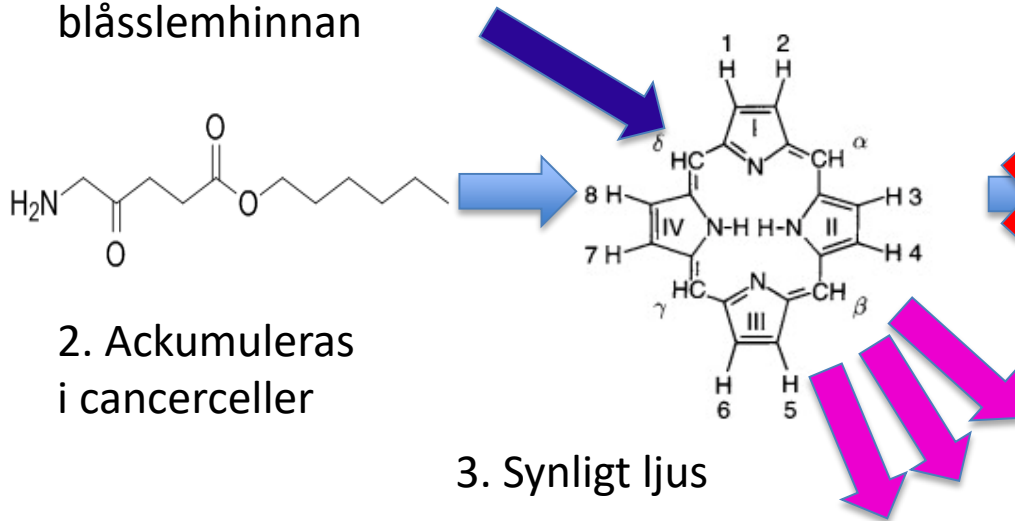
PDD – Fotodynamisk diagnostik

- Cancerceller skall ta upp fluoroforen mer än omgivande frisk vävnad
- Cancerceller skall bryta ned fluoroforen mindre än omgivande frisk vävnad - ackumulering
- Strålningen/ljuset som fluoroforen avger skall vara lätt att se
- Fluoroforen skall inte vara giftig
- Fluoroforen skall kunna ges på ett enkelt sätt

Hexaminolevulinat (Hexvix®) - i teorin



1. Upptag specifikt i cancerceller i blåslemhinnan



4. Ges som instillation i blåsan med obetydlig systemiskt upptag



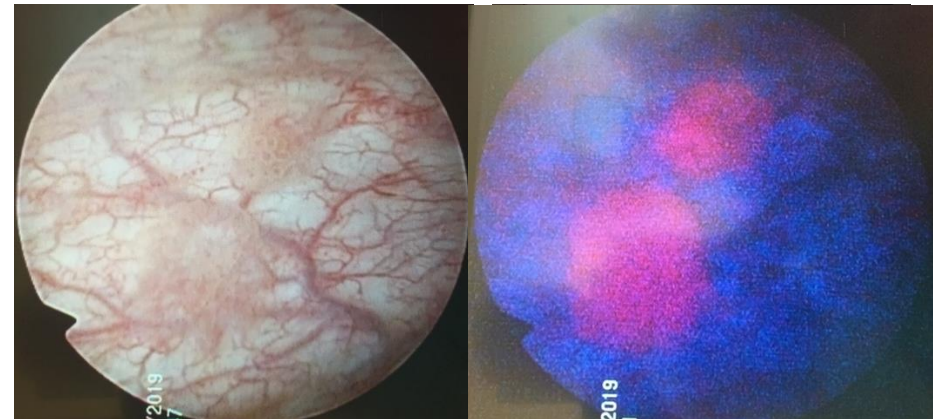
I praktiken

- Instillation Hexvix[®] via kateter i 1 h, inför planerat ingrepp (50 ml 8 mmol/l)
- Operation med cystoskopi inom 3 h
- Initialt noggrann sköljning av blåsan med NaCl för att skölja ut Hexvix som inte absorberats
- Blåljus (UV) för att identifiera tumör
- Resektion i vitt ljus varefter kontroll i blåljus

57-årig man med tidigare blåscancer, T1G2, som fått adjuvant BCG-behandling för ett år sedan. Nu flera recidiv vid kontrollcystoskopi. Sätts upp för TUR-BT med hexvix.

På operationsdagens morgon instillation med hexvix

Op 2 timmar senare...



...varvid ett par misstänkta förändringar identifieras med blåljus varefter de receseras och koaguleras

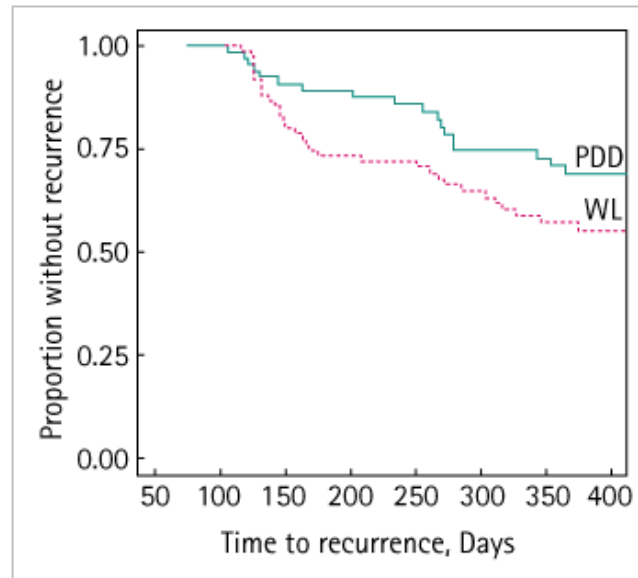
Funkar det
då!

20 % mer resekteerade tumörer

Fynd av 25 % mer CIS

Terapin påverkades i 20 % av fallen med tillägg av
adjuvant behandling

Någon
faktisk
skillnad!



Hälften så många
recidiv under första
året efter diagnos

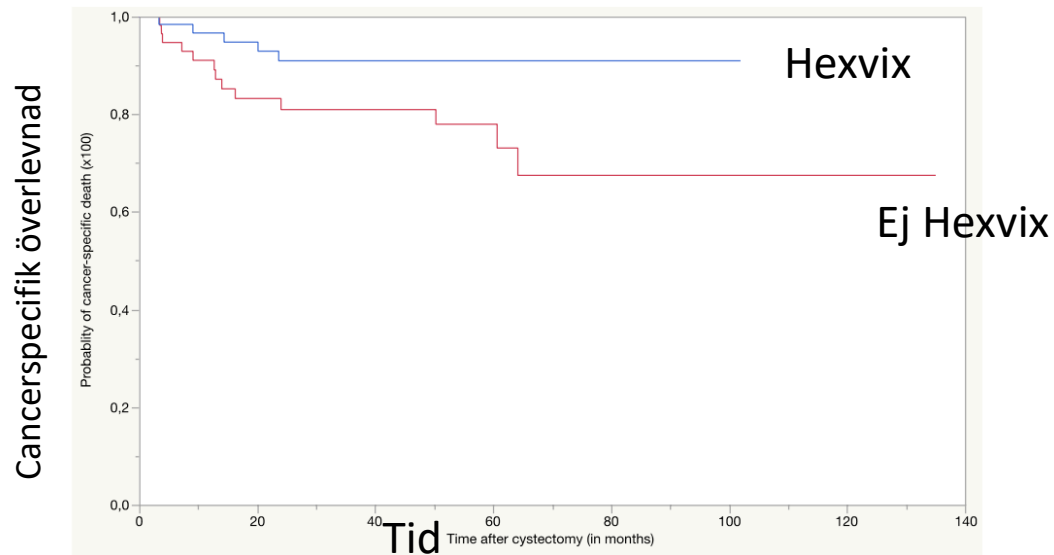
Hermann et al

Sex patienter
behöver
behandlas
med Hexvix
för att
förhindra ett
recidiv



Skyddar det
mot död i
cancer?

Vet inte,
men...



Minskad cancerdöd hos cystektomerade
patienter som fått Hexvix – sannolikt pga
snabbare handläggning

Renninger et al 2019



*It's the
economy,
stupid!*

Country, yr	Setting	Total cost per patient		Potential cost difference per patient (BLC vs WLC)
		WLC + TURBT	BLC + TURBT	
Germany, 2008 [41]	Newly diagnosed bladder cancer (including muscle-invasive disease)	NR	NR	+€584 for TURBT only (no follow-up)
Germany, 2009 [4]	Not specified (initial TURBT)	€1527	€1387	–€140 (including follow-up cystoscopy at 3–6 mo in WLC group)
Sweden, 2009 [43]	Newly diagnosed bladder cancer (including muscle-invasive disease)	SEK35 035 (approximately €3918)	SEK34 385 (approximately €3845)	–SEK650 (approximately –€73) over first year
UK, 2008 [42]	Newly diagnosed NMIBC	NR	NR	–£455 (approximately –€553) over first year

Besparing på
650 till 5000 kr
under första
året efter
diagnos

Indikationer



Rekommenderas vid
en positiv urincytologi utan synlig tumör vid ordinarie
undersökningar



KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

INDIKATIONER FÖR HEXVIX

- Nydiagnostiserande tumörer (en eller flera)
- Tidiga recidiv (<1 år)
- Multipla recidiv
- Positiv urincytologi utan synliga fynd vid vittljus cystoskopi

Tilläggskod vid fluorescensassisterad TUR är **ZXM40**

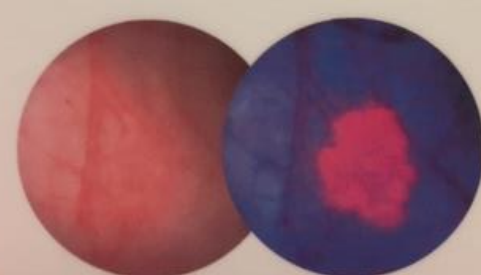


Ansvärg: Dr. Anders Lideståhl

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

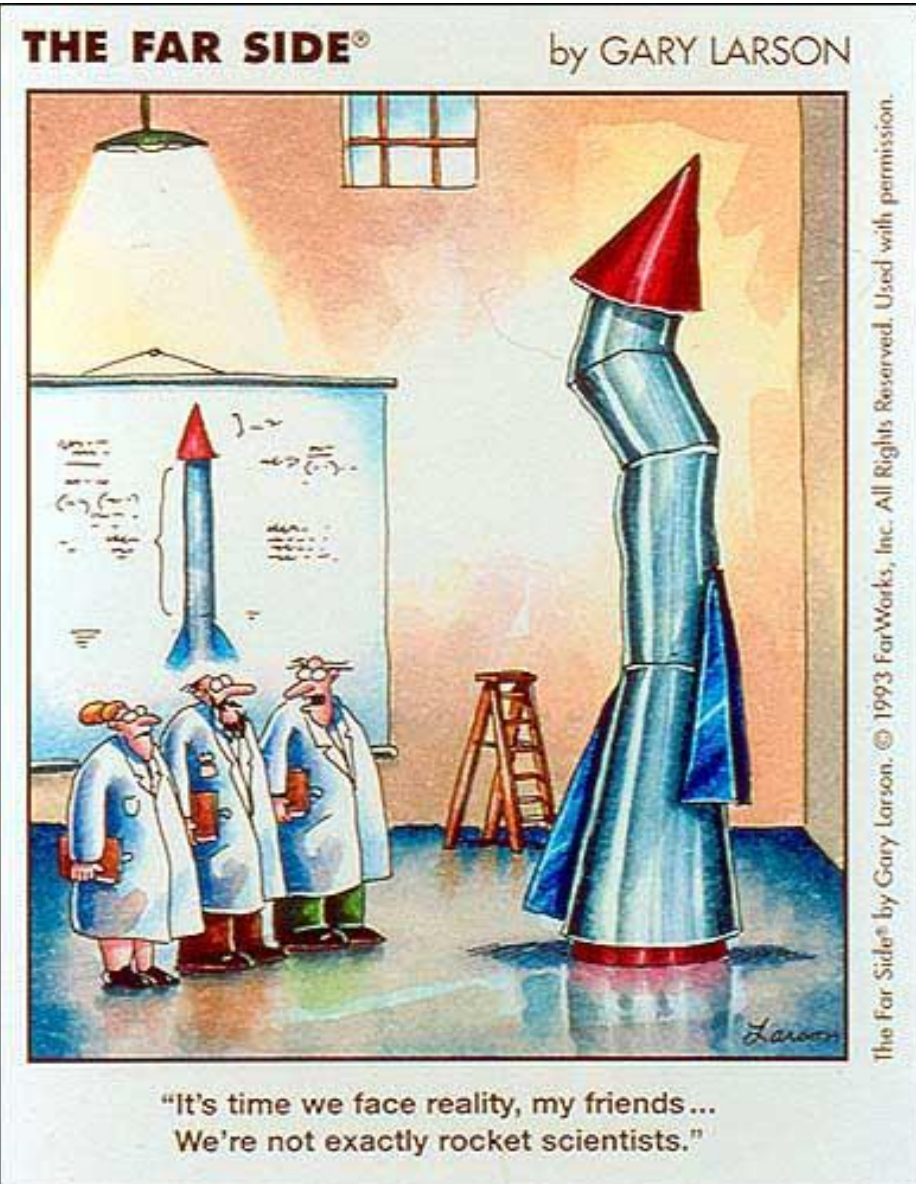
HEXVIX BÖR INTE ANVÄNDAS / KAN HA SÄMRE EFFEKT VID

- Stora tumörer som är uppenbart muskelinvasiva och aktuella för cystektomi
- BCG-behandling senaste 3 månaderna
- Kroniska kateterbärare
- Cystit



Ansvärg: Dr. Anders Lideståhl

Sammanfattning



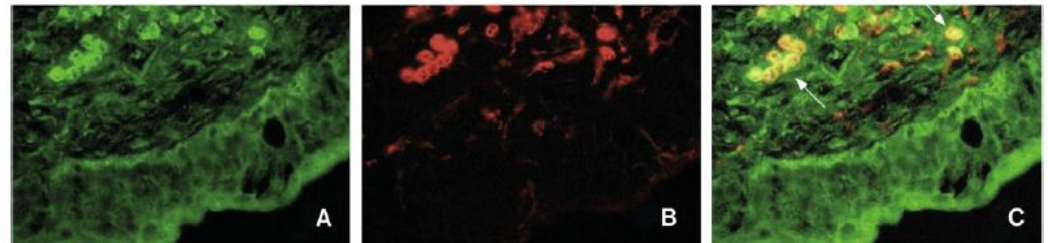
- Vid PDD använder man sig av fluorescerande ämnen som anrikas i specifika vävnader och kan identifieras med UV-ljus
- Hexvix är en form av PDD som används vid blåscancer
- Hexvix bidrar till förbättrad diagnostik vid blåscancer
- Ökar andelen adjuvant behandling
- Minskar andelen recidiv
- Är ekonomiskt försvarbart

Tusen tack!

Flouroforer

Ämne som fluorescerar

Kopplat till antikropp

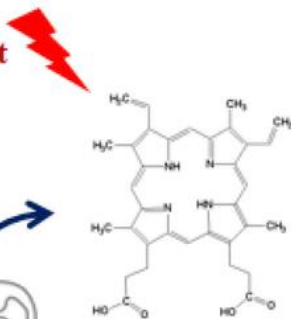


Fritt → Metabolit

Aminolevulinic acid



Light



Protoporphyrin IX

Mitochondria

