

IL CARCINOMA DELLA VESCICA: LA CHEMIOTERAPIA PERIOPERATORIA



CATTOLICA
Teatro Snaporaz
17.04.2010

Dr. Paolo Fabbri

NEOPLASIA VESCICALE MUSCOLO INVASIVA: STANDARD TERAPEUTICO



La cistectomia radicale
con linfadenectomia pelvica
è considerata l'opzione terapeutica
più efficace nel cancro
della vescica muscolo invasivo

NEOPLASIA VESCICALE: RISULTATI DOPO CHIRURGIA



Nonostante una chirurgia radicale,
oltre il 50% dei Pazienti con
carcinoma vescicale muscolo invasivo
sviluppa una malattia metastatica,
suggerendo la presenza di
micrometastasi all'esordio.

Stein JP, World J Urol. - 2006

LA CHIRURGIA NELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA



Gli stadi localmente avanzati (T3b e T4a) o le neoplasie con invasione linfovaskolare, sono associate a cattiva prognosi:

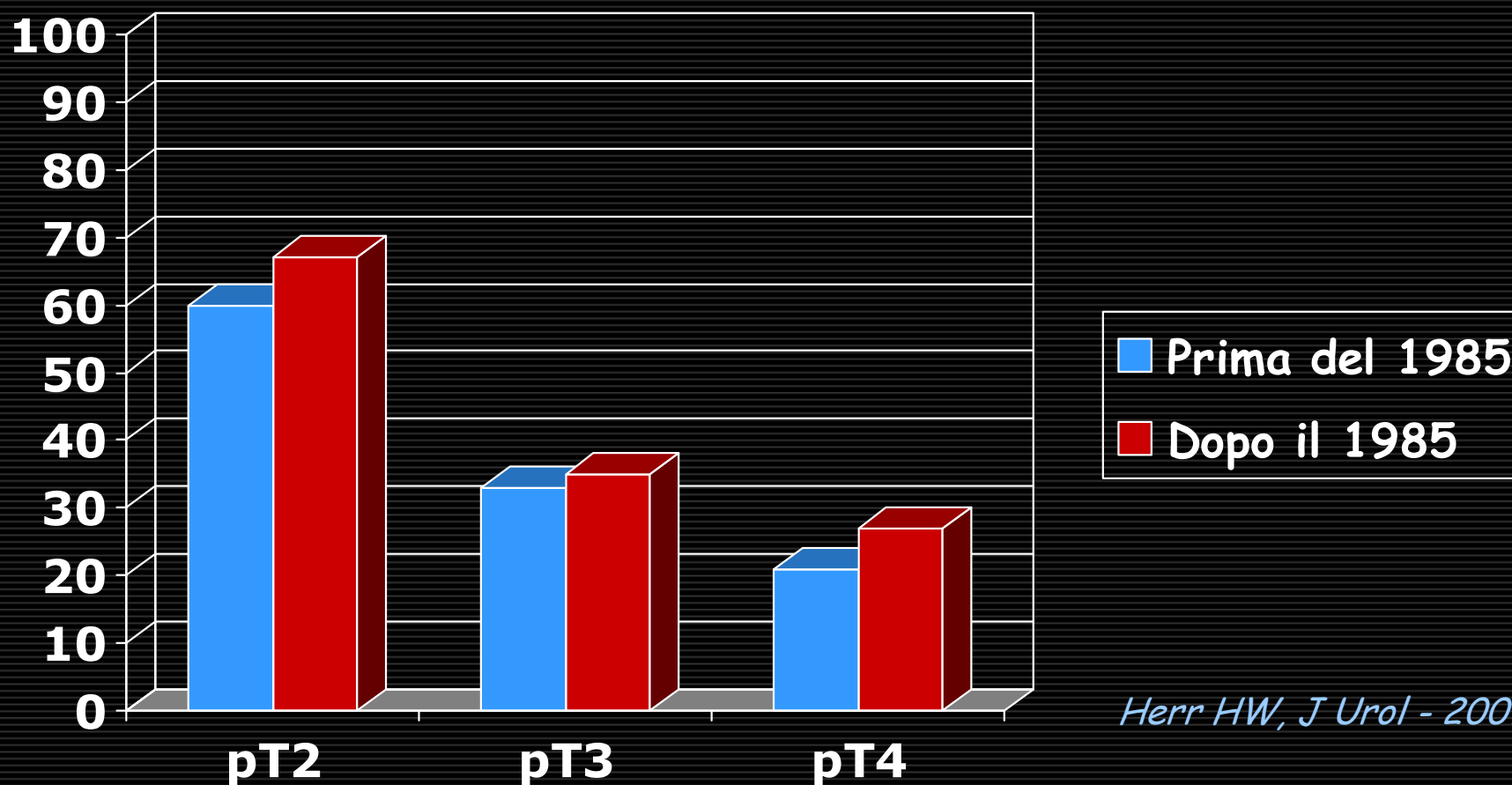
% di cura con la sola chirurgia del 20-30%

Wijkstrom H, Br J Urol - 1998

ANALISI DI SOPRAVVIVENZA DOPO CISTECTOMIA: CONFRONTO STORICO



Percentuali di sopravvivenza a 5 anni



Herr HW, J Urol - 2007

NEOPLASIA VESCICALE: LA CHEMIOTERAPIA PERIOPERATORIA



L'impiego della chemioterapia in fase perioperatoria (cistectomia radicale),
è ancora controverso

➤ Chemioterapia neoadiuvante

➤ Chemioterapia adiuvante

CARCINOMA DELLA VESCICA: CHEMIOSENSIBILITA'



Agenti singoli convenzionali,
Efficaci nel carcinoma
Vescicale avanzato.
(Yagoda, 1990)

FARMACO	N.PAZIENTI	RC +RP %
CDDP	320	30
MTX	236	29
ADRIA	238	17
VBL	38	16
VCR	42	14
CBDP	80	11
VP16	47	2
VM26	212	12
EDX	26	7

CARCINOMA DELLA VESCICA: CHEMIOSENSIBILITA'



"Nuovi" agenti
antiproliferativi,
singolarmente efficaci
nel carcinoma vescicale
avanzato.
(Pavone - Macaluso, 1998)

FARMACO	N.PAZIENTI	RC +RP %
DOCETAXEL	30	13
GEMCITABINA	15	27
IFOSFAMIDE	47	21
PACLITAXEL	26	42

CARCINOMA DELLA VESCICA: CHEMIOTERAPIA DI COMBINAZIONE



I regimi di combinazione contenenti cisplatino,
sono considerati i più attivi.

n.263	CR	PR	p
M-VAC	9%	41%	
HD-M-VAC	21%	41%	0,009

Sternberg NC, Cancer - 1989
Sternberg NC, Eur J Cancer - 2006

LA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: VANTAGGI - OBIETTIVI



- Rendere operabile un tumore inizialmente inoperabile (downstage)
 - Remissione completa patologica (pT0)
 - Monitoraggio della risposta durante la terapia
 - Migliore tolleranza
 - Trattamento conservativo (?)
-

LA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: % DI REMISSIONE COMPLETA PATOLOGICA (pT0)



	Pazienti T2-T4a n. 307	Nessun residuo di malattia
M-VAC + CHIRURGIA	153	38%
CHIRURGIA	154	15%

P < 0.001

I pazienti senza residuo di malattia hanno
una eccellente sopravvivenza

Grossman HB, N Engl J Med - 2003

LA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: RISPOSTA AL TRATTAMENTO E PROGNOSI



...il monitoraggio della risposta
durante la terapia fornisce
importanti informazioni prognostiche
e può servire per testare nuovi
farmaci

LA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: SVANTAGGI - INCERTEZZE

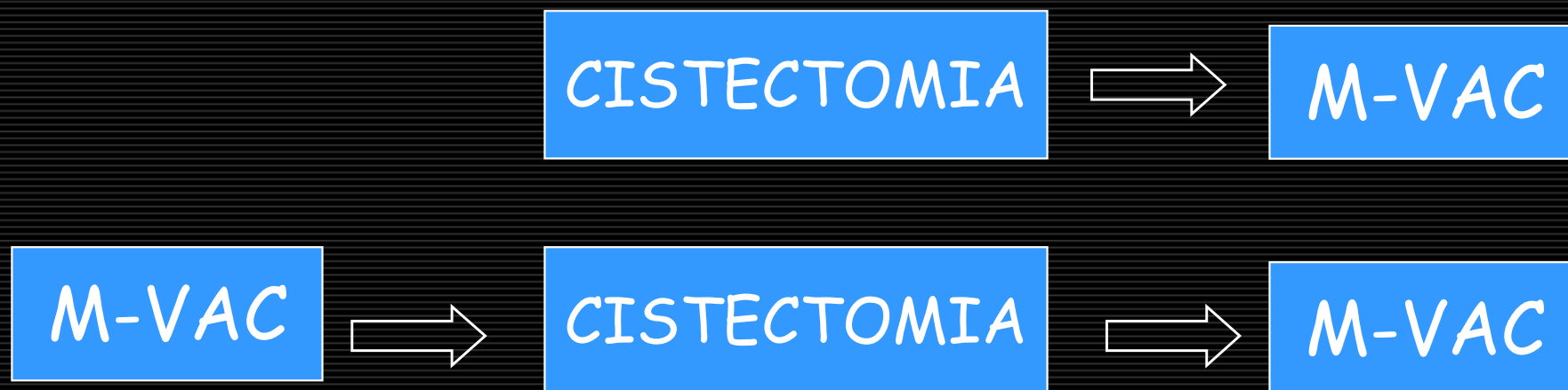


- Ritardo del trattamento definitivo nei non rispondenti
 - Tossicità per eccesso di trattamento:
 - possibile discrepanza tra stadio clinico e patologico (fino al 30%)
 - anziani, pz con insufficienza renale
 - Incremento di morbidità perioperatoria?
-

LA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: LA MORBILITA' PERIOPERATORIA



Nessuna incremento della morbilità
perioperatoria dopo chemioterapia
sistemica neoadiuvante



Millikan R, J Clin Oncol - 2001

LA SELEZIONE DEI PAZIENTI



- Alcuni centri incoraggiano sempre il suo impiego nella malattia muscolo invasiva (uguale o >T2)
- Altri la riservano alla malattia localmente avanzata (T3-T4a) o con altri fattori di rischio (idronefrosi, invasione linfovaskolare)

Millikan R, J Clin Oncol - 2001

I FATTORI DI RISCHIO

- Stadi avanzati (T3-T4, anyT-N+)
 - La presenza di invasione linfo-vascolare, è un dato fortemente associato ad una cattiva prognosi. *Shariat SF, BJU Int. - 2010*
 - Sovraespressione di p53 (?)
-

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: DATI DI LETTERATURA



- ❑ ...la chemioterapia neoadiuvante (CDDP-DOXO) + RT sembra migliorare la sopravvivenza dopo cistectomia negli stadi T3-T4, nessun beneficio negli stadi T1-T2
*Nordic Cystectomy Trial 1
Malmstrom PU, J Urol.- 1996*
- ❑ ...nessuna chiara evidenza che la chemioterapia primaria (CMV) possa incrementare la sopravvivenza (10%) anche se induce una alta % di risposte patologiche complete
*EORTC - MRC
Lancet - 1999*
- ❑ ...3 cicli di (CDDP-MTX), nonostante un significativo down-staging, non inducono alcun miglioramento statisticamente significativo in sopravvivenza a 5 anni
*Nordic Cystectomy Trial 2
Sherif A, Scand J Urol Nephrol.- 2002*
- ❑ ...l'impiego di M-VAC neoadiuvante si associa ad un miglioramento della sopravvivenza, nei pazienti con malattia localmente avanzata
SWOG -Grossman HB, N Engl J Med.-2003

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: META-ANALISI



- ...questo incremento nella sopravvivenza incoraggia l'impiego di chemioterapia di combinazione contenete Cisplatino; 6,5% di beneficio a 5 anni, dal 50% al 56,5% (p=0.006)
Winqvist E, J Urol - 2004
- ...migliore evidenza a supporto dell'impiego della chemioterapia neoadiuvante a base di Cisplatino. Miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 5% (p=0.003) e 9% in DFS (p<0.0001)

ABC Meta-analysis Collaboration, Eur Urol.- 2005

QUALE REGIME DI CHEMIOTERAPIA?



- M-VAC e CMV sono stati i regimi più frequentemente impiegati
- M-VAC è considerato lo standard nella malattia metastatica
- GC ha dimostrato la stessa efficacia ma minore tossicità nella malattia metastatica

Von der Maase H, J Clin Oncol - 2005

QUALE REGIME DI CHEMIOTERAPIA?



- Stessa % di risposte complete patologiche dopo 4 cicli di GC neoadiuvante rispetto ad M-VAC

Dash A, Cancer - 2008

- Minori % di risposte nella malattia metastatica con i regimi contenenti CARBOPLATINO al posto di CDDP

Petrioli R. Cancer - 1996

Bellmut J. Cancer - 1997

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: CONCLUSIONI - I



□ LINEE GUIDA ESMO - 2007:

...questo approccio dovrebbe essere considerato per pazienti candidati a CHT a base di cisplatino, seguito da cistectomia radicale

□ LINEE GUIDA NCI - 2009

...è ragionevole somministrare chemioterapia di combinazione a base di CDDP, prima della cistectomia

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: CONCLUSIONI - II



□ LINEE GUIDA AIOM - 2009:

...è in grado di incrementare la sopravvivenza a 5 anni del 5% (livello di prova I)

□ EAU (European Association of Urology - 2010):

...i dati di letteratura supportano l'impiego della CHT preoperatoria a base di CDDP in tutti i pazienti.

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE: ERLOTINIB, STUDIO DI FASE II



ERLOTINIB 150 mg/die per 4 settimane
in pT2 n=20

25% T0 35% T \leq 1



Non evidenza di malattia a 24,8 mesi di
follow-up

Pruthi RS, BJU Int. - 2010

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE: VANTAGGI



Il principale vantaggio della CHT adiuvante è che viene programmata in base a criteri patologici di rischio. Quindi esclusione dal trattamento dei pazienti a buona prognosi.

DFS dei Pazienti pT2 = 80% a 5 anni

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE: VANTAGGI



- Nessun ritardo nel trattamento chirurgico
 - Trattamento precoce della malattia micrometastatica
-

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE: SVANTAGGI



- Impossibilità di verificare l'efficacia del trattamento in vivo
 - Difficoltà nella somministrazione della chemioterapia dopo cistectomia radicale
-

TRIAL CLINICI RANDOMIZZATI DI CHT ADIUVANTE DOPO CISTECTOMIA RADICALE



STUDIO	REGIME CHT	N. Pz CHT	N. Pz NO-CHT	BENEFIT	BENEFIT
USC-Skinner 1991	CAP	47	44	SI	3-yr DFS: 70%vs46% (p=0.001) OS: 4,3 yr vs 2,4 yr (p= 0.006) (pochi pazienti)
GERMAN-Stockle 1992	M-VAC M-VEC	23	26	SI	10-yr DFS: 41,7% vs 17,4% (p=0.007) 10-yr OS: 26,9% vs 17,4% (p=0.069) (pochi pazienti e no trattamento a ricaduta)
SWISS-Studer 1994	CDDP	40	37	NO	5-yr OS: 57% vs 54% (p=0.65) (pochi pazienti e terapia inadeguata)
STANFORD-Freiha 1996	CMV	25	25	SI	5-yr DFS: 50% vs 22% (p=0.01) 5-yr OS: 54% vs 34% (p=0.32)
COGNETTI 2008	GC	97	86	NO	

Can Urol Assoc J. 2009

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE: LA QUALITA' DEGLI STUDI



Numerosi problemi metodologici negli studi pubblicati:

- Numero esiguo di pazienti
- Uso di chemioterapia sub-ottimale
- Analisi statistica inappropriata
- Inappropriata interruzione dell'arruolamento dei pazienti

Sylvester R., Ann Oncol - 2000

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE: CONCLUSIONI



❑ LINEE GUIDA ESMO - 2007:

...i dati a supporto della CHT adiuvante sono meno convincenti ed il suo impiego non può essere raccomandato nella pratica clinica routinaria.

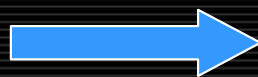
❑ LINEE GUIDA AIOM - 2009:

...non sufficienti elementi per consigliarne l'utilizzo nella pratica clinica routinaria (livello di prova I; forza della raccomandazione C).

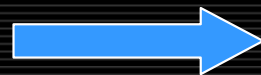
CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE vs CHT ALLA RICADUTA - EORTC 30994



T3-4, N1-3, M0
n=660
Dopo cistectomia radicale
OBIETTIVO PRIMARIO
OS



M-VAC
HD-M-VAC
CDDP-GEM



OSSERVAZIONE

Ultimo aggiornamento
Dicembre 2009

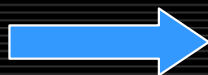
CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE vs CHT ALLA RICADUTA - NCT00146276



T3a-4a, N1-2, M0
dopo chirurgia
n=178
Non idonei
a trattamento
con Cisplatino



GEMCITABINA
1250 mg/m²
Giorni 1-8 ogni 21



OSSERVAZIONE

Association of Urogenital Oncology (AUO)

IL CASO CLINICO



G.L. maschio anni 76

Nulla di rilevante nella anamnesi

Patologica Remota; fumatore, PS=0.

Luglio 2008 diagnosi di carcinoma uroteliale infiltrante della vescica, di alto grado.

Assenza di comorbidità di rilievo.

TAC DI STADIAZIONE

21.07.2008



La TAC dimostra una diffusa estensione extravescicale della neoplasia con presenza di numerosi linfonodi ingranditi intercavo-aortici e paraortici Sx... Stadio clinico (T4-N+).

L'INTERVENTO

- Agosto 2008 -



.....la riflessione peritoneale a livello vescicale è estesamente infiltrata dalla neoplasia. La vescica è fissa ai tessuti circostanti per infiltrazione neoplastica (T4).

Si soprassiede alla cistectomia radicale e si confeziona una U.C.S. bilaterale.

LA CHEMIOTERAPIA



- ❑ Gli esami ematochimici erano nella norma, salvo incremento del marcatore neoplastico CA 19-9 (315), PS=1
- ❑ Il 15.09.2008 ha iniziato trattamento CHT CARBOPLATINO (AUCx5)-GEMCITABINA (1000mg/m² giorni 1-8), ogni 21
- ❑ Dopo il 3° ciclo: normalizzazione del CA 19-9. La TAC evidenziava una marcata riduzione della neoformazione vescicale ed una completa regressione delle adenomegalie

LA TOSSICITA' DA CHEMIOTERAPIA



- ❑ Sono stati somministrati ulteriori 3 cicli di CHT (completati il 21.01.2009).
 - ❑ Il Paziente ha completato il trattamento in regime di DH.
 - ❑ E' stato sottoposto a terapia con EPREX e ad emotrasfusioni. Nausea-vomito G1
-

IL RE-INTERVENTO



- ❑ Aprile 2009: cistectomia radicale.
Es.Istol: parete vescicale indenne da neoplasia. Margine uretrale indenne da neoplasia.
 - ❑ La TAC e la scintigrafia ossea del Gennaio 2010 erano negative. Al controllo clinico di Marzo 2010 il Paziente è asintomatico ed in ottime condizioni generali.
-

COSA SUCCEDE NELLA PRATICA CLINICA



Nonostante gli studi clinici dimostrino un beneficio in sopravvivenza e nonostante le indicazioni delle più importanti linee guida.....

Negli U.S. solo 11,6% dei pazienti con neoplasia vescicale in III stadio viene sottoposto a trattamento chemioterapico perioperatorio

Donat SM, J Natl Compr Canc Netw. 2009