

Approccio multidisciplinare nel Carcinoma della Vescica

MODERATORI:

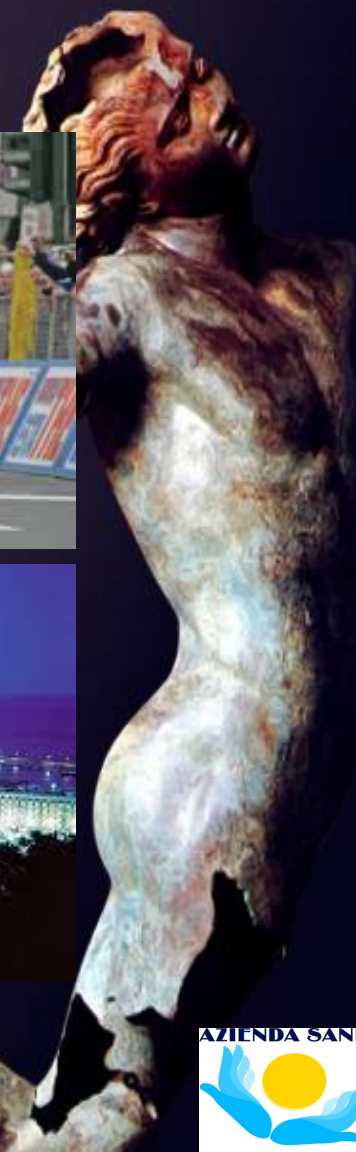
C.MAGNO (MESSINA)

L. TOMIO (TRENTO)



Il punto di vista del Radio-Oncologo

Marco Orsatti
Sanremo



XXIII CONGRESSO
AIRO2013
Giardini Naxos - Taormina, 26 - 29 ottobre



La preservazione d'organo nel carcinoma vescicale

Obiettivi

- cura del paziente
- conservazione vescica funzionante
(senza compromettere la sopravvivenza)

La preservazione d'organo nel carcinoma vescicale

TARGET

```
graph TD; TARGET[TARGET] --> A[Chirurgia ad alto rischio per comorbidità]; TARGET --> B["- pz. operabile<br>- malattia limitata e rifiuto alla cistectomia"]
```

Chirurgia ad alto rischio per comorbidità

- pz. operabile
- malattia limitata e rifiuto alla cistectomia

Schemi di associazione RT/CT

RTOG Trifasica (split course)

- induzione (40 Gy pelvi + CDDP)
- Rivalutazione(6 settimane!)
- radicalizzazione (chirurgica o 24.8 Gy + CDDP)

RT/CT DEFINITIVA Fase unica

50-60 Gy vescica



Studi RTOG: 468 pz.(30 pz./anno)

Studio	Rif.	CT neo/ad	RT(Gy)	CT	N°.pz.	RC(%)	OS(%)	%OS vescica intatta
85-12	Tester IJROBP 1993	-	40+24	CDDP	42	66	52	42
88-02	Tester JCO 1996	Neo MCVx2	39.6+25. 2	CDDP	91	75	51	44
89-03	Shipley JCO 1998	Neo(R) MCVx2	39.6+25. 2	CDDP	123	61(CT) 55	49 48 (CT)	40 36 (CT)
95-06	Kaufman JCO 2000	-	Ipofr. 24 + 20	CDDP+ FU	34	67	83 (3 aa.)	67 (3 aa.)
97-06	Hagan IJROBP 2003	Ajuv. MCVx3	Iperfr. 40.8+24	CDDP bisett.	52	74	61 (3 aa.)	48 (3 aa.)
99-06	Kaufman Urology 2009	Ajuv. GC x 4	Iperfr. 40.3+24	CDDP + Taxol	80	81	56	47
02-33	Mitin Lancet Onc 2013	Ajuv. GCP x 4	Iperfr. 40.3+24	CDDP+ Tax Vs CDDP+FU	93	72 Vs 62	71 Vs 75	67 Vs 71

Pooled analysis RTOG(Mak,ASCO 2012)

Outcomes	5 year	10 year
OS	57 %	36 %
DSS	71 %	65 %
Invasive LF	13 %	14 %
DM	31 %	35 %

Studi RTOG in corso

Studio	RT (Gy)	CT
05-24(70 pz.)	64.8 (no split!)	Paclitaxel 50 + / - Trastuzumab 4 mg. In Her 2+
07-12	Iperfrazionata	CDDP + 5-FU Vs. Gemcitabina
RTOG/ NCI	Iperfrazionata	5-FU + Mitomicina C

RT - CT DEFINITIVA

Autore	N° pz.	RT/CT	% RC	% S	% S vescica conservata
Orsatti(95)	76	50 Gy/ C+FU	81	62	45
Coppin(96)	99	60 Gy/ C	70	47	36
Housset(97)	120	64 Gy/ C+FU	77	63	41
Shipley(02)	190	64.8 Gy/ C	64	54	45
Hussain(04)	41	55Gy/ M+FU	71	36	40
Tirindelli(04)	77	69 Gy(1 Gy x 3)/ C + FU i.c.	90.3	58.5	46.6
Rodel(06)	415	54 Gy/ C+CP +FU	72	51	42
Weiss(07)	112	50-59 Gy/C+FU	88	63	50
Krause(11)	331	54 Gy/ C	78	54	45

	RTOG/MGH	RT/CT DEFINITIVA
% RC	61-87 (70% dopo induzione)	71-91
% S (5 aa.)	49-57	51-63
% S con vescica conservata	38-46	40-67
% vesciche conservate	50-60	70-80



Chirurgia Vs. RT- CT

CISTECTOMIA	% S (5 aa.)	% S (10 aa.)
Dalbagni(MSKCC) J Urol. 2001	36	27
Stein (USC) JCO 2001	48	32
Grossman NEJM 2003	50	34
Hautman(ULM) J urol 2006	57	45
RT/CT		
Erlangen 2002	45	39
MGH 2012	52	35
RTOG	57	36
Europei	63	42

Chirurgia Vs. RT- CT

Metanalisi ASCO meetings



	N° pz.	% RC	% S	% S vescica intatta
RT/CT	1211 (10 studi)	67 (59-73)	51 (46-56)	43 (39-46)
CHIR.	1250 (3 studi)	-	59 (56-62)	

Gomez, Acta Urol 2012



Preservazione vescica: controllo locale

TURV esclusiva (Herr 2001, Solsona 2010)	30 %
TURV + CT (Sternberg 2003, Herr 2008)	33-56 %
RT esclusiva (Pollack 1994, Rodel 2002)	30-40 %
TURV + RT + CT	64-87 %

“Survival in bladder cancer is driven by the presence or absence of distant spread at the time of local therapy and will not be affected by the means adopted for local control “

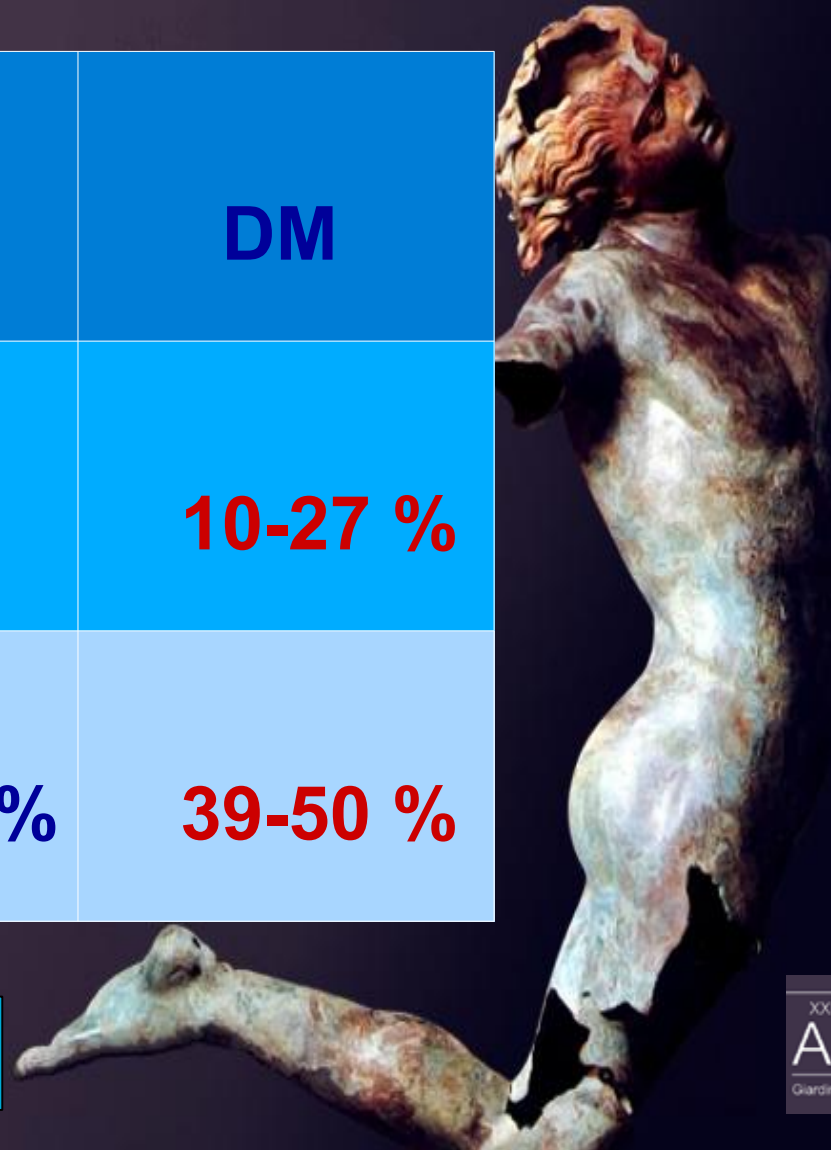
Hussain, Semin.Radiat.Oncol. 2005



Recidive

	LR	DM
pT2	3-4 %	10-27 %
pT3-T4	11-16 %	39-50 %

Hautmann, J Urol 2006



Chemioterapia neoadiuvante



RT/CT



Chemioterapia adiuvante



CT Neoadiuvante : studi randomizzati

XXIII CONGRESSO
AIRO2013

Giardini Naxos - Taormina, 26 - 29 ottobre

STUDIO	N° pz.	CT NEO	TERAPIA	RISULTATI
Nordic Trial Coppin JCO 1996	325	AC x 2	RT	T1-2 : N.S. T3-4 : + 15% OS
EORTC/MRC Lancet 1999 JCO 2011	976	MCV x 3	RT o CHIR.	36% Vs. 30 % OS 27 % Vs. 20 % DFS aa.) (10
Danish Trial Sengelov Acta Oncol. 2002	120	MC x 3	RT	Negativo(- 5.6% OS)
SWOG Trial Grossman NEJM 2003	317	MVAC x 3	CHIR.	+ 6% OS(57% Vs. 43%)
RTOG 89-03 Efsthathiou Eur.Urol.2012	151	MCV x 2	RT + CDDP	N.S. (50% Vs. 49 %)

CT Neoadiuvante: Metanalisi

- ONTARIO (16 trial, 3315 pz.)

- + 6.5 % OS E PFS

Winqvist, J.Urol. 2004

- - 10 % rischio di morte

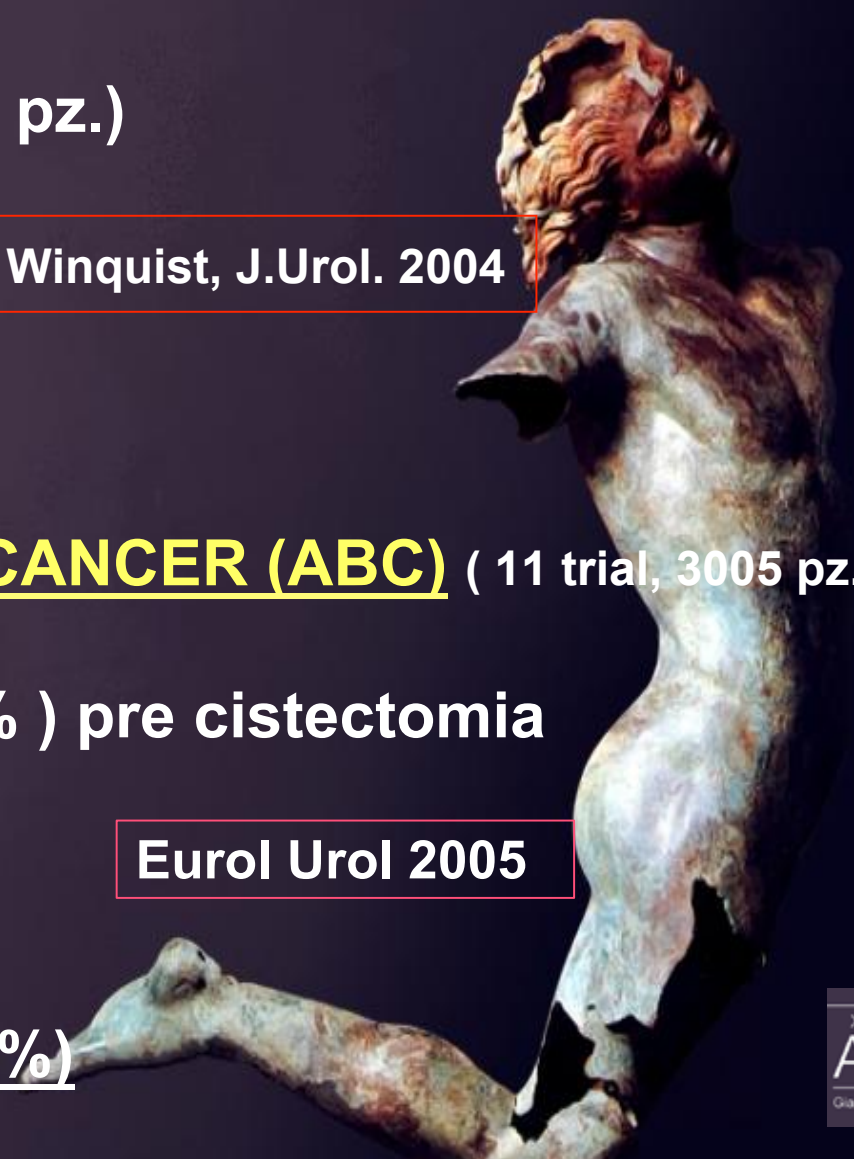
- ADVANCED BLADDER CANCER (ABC) (11 trial, 3005 pz.)

- + 5 % OS (50% Vs. 45%) pre cistectomia

- - 14% rischio di morte

Eurol Urol 2005

- N.S. pre RT (30% Vs. 28%)



CT Neoadiuvante: considerazioni

- Nessuna evidenza (livello I)
che la CT prima di un trattamento
radiochemioterapico definitivo
> OS quindi non è lo standard !
- Beneficio(modesto) solo
pre-cistectomia in cT3-T4, N +
(M-VAC)



CT Adjuvante: trials

Autore	N°.pz	RT/CT	CT Adjuv.	% RC	% S	% S con vescica conservata
RTOG 97-06	52	64.8/ CDDP	MCV X 3	74	61 (3 aa.)	48 (3 aa.)
RTOG 99-06	84	64.8/ CDDP	GC x 4	87	79 (2 aa.)	62 (2 aa.)
Peyromaur e Urology 2004	43	60/ CDDP + FU	CF x 2	74	60	-

CT Adjuvante: Metanalisi

ADVANCED BLADDER CANCER COLLABORATION(ABC)

- 6 trials randomizzati, 491 pazienti
- + 9 % OS a 3 anni
(- 25 % rischio di morte)

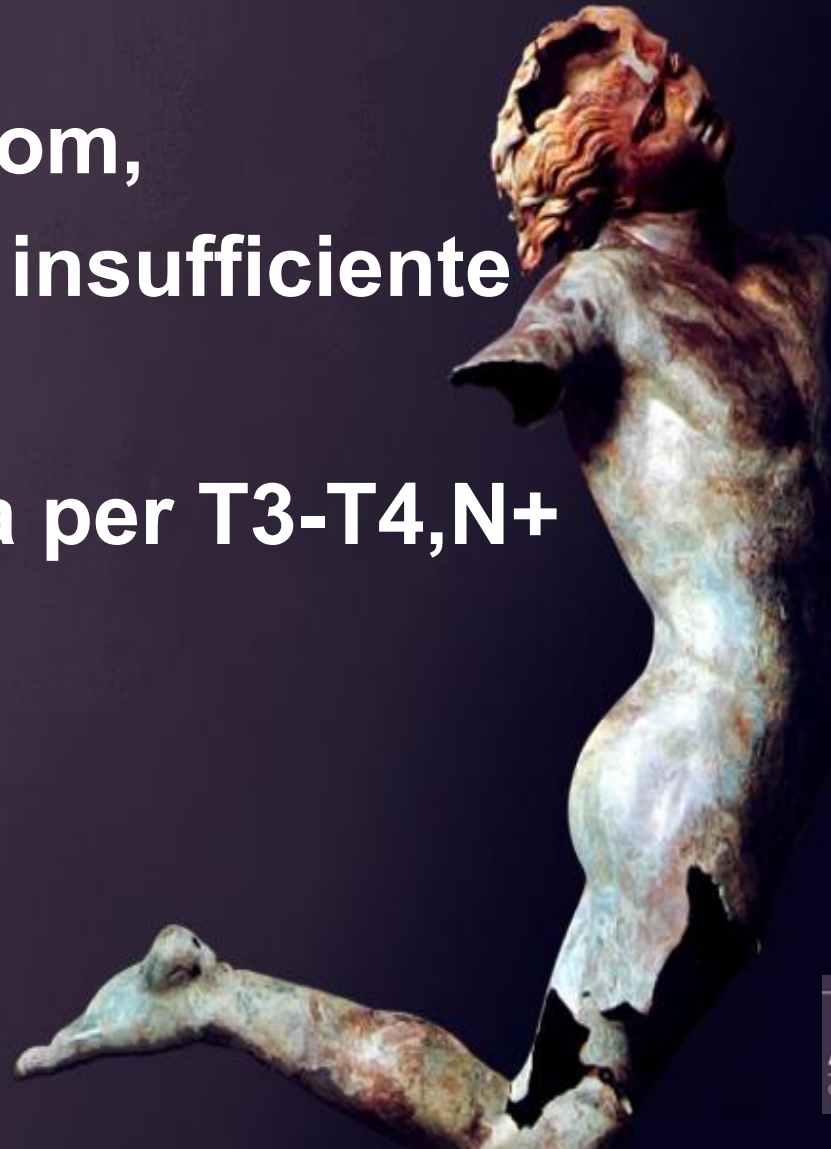
Eur. Urology 48 (2005)



CT Adiuvante

- Pochi studi random, evidenza ancora insufficiente
- CT raccomandata per T3-T4,N+

Svatek, Clin Cancer Res 2010



Associazione RT/CT

	RTOG	RT/CT definitiva	RT/CT + CT neo	RT/CT + CT ad
% RC	73	75	77	87
% OS	50	55	56	61
% OS con vescica conservata	40	44	45	48

Associazione RT/CT

- **Nuovi farmaci**
- **Dose e Frazionamento
RT**



RT + Paclitaxel

Autore	N.pz	RT(Gy)	Dose (mg/mq)	% RC	% S	% S con vescica conservata
Nichols Int.Journ. Canc. 2000	8	60	150 sett.+ Carboplatino	100	57 (2 anni)	-
Muller S&O 2007	39	56	20-35 bisett.	65	40 (3 anni)	-
RTOG 99-06 Kaufman Urol.2009	80	64.3 lperfr.	50 sett + CDDP 20 + CT ad.	81	69 (2 anni)	-
Abdel- Wahab Asco 2013	30	64	60 sett. + CDDP 20	90	-	-

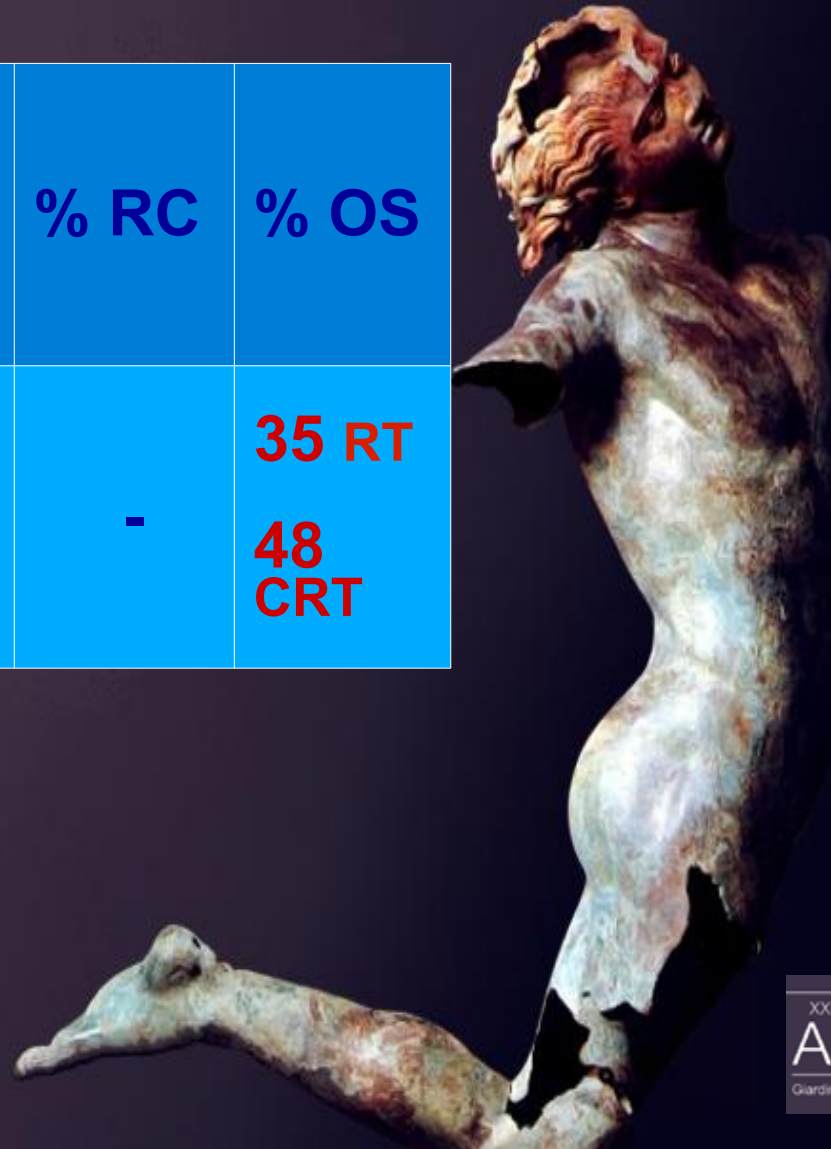
RT + Gemcitabina

Autore	N.pz.	RT(Gy)	Gem. (mg/mq)	% RC	% OS	% S con vescica conservata
Kent JCO 2004	24	60	10-33 2/Sett. (racc. 27)	91	78	65
K.S. Oh LJROBP 2009	24	60	10-33 2/sett. (MTD 27)	86	76	62
Caffo Cancer 2011	25	54	200-500 (racc. 400) 1/Sett. +CDDP 100	100	70	73.8
Borut R&O 2012	33	60	75 sett.	80	64	NR

RT Vs RT + 5FU/MITOMICINA C

N° pz.	RT (Gy)	5 FU mg/mq	MIT.C	% RC	% OS
360	55/64	500	12	-	35 RT 48 CRT

BC 2001. James NEJM 2012



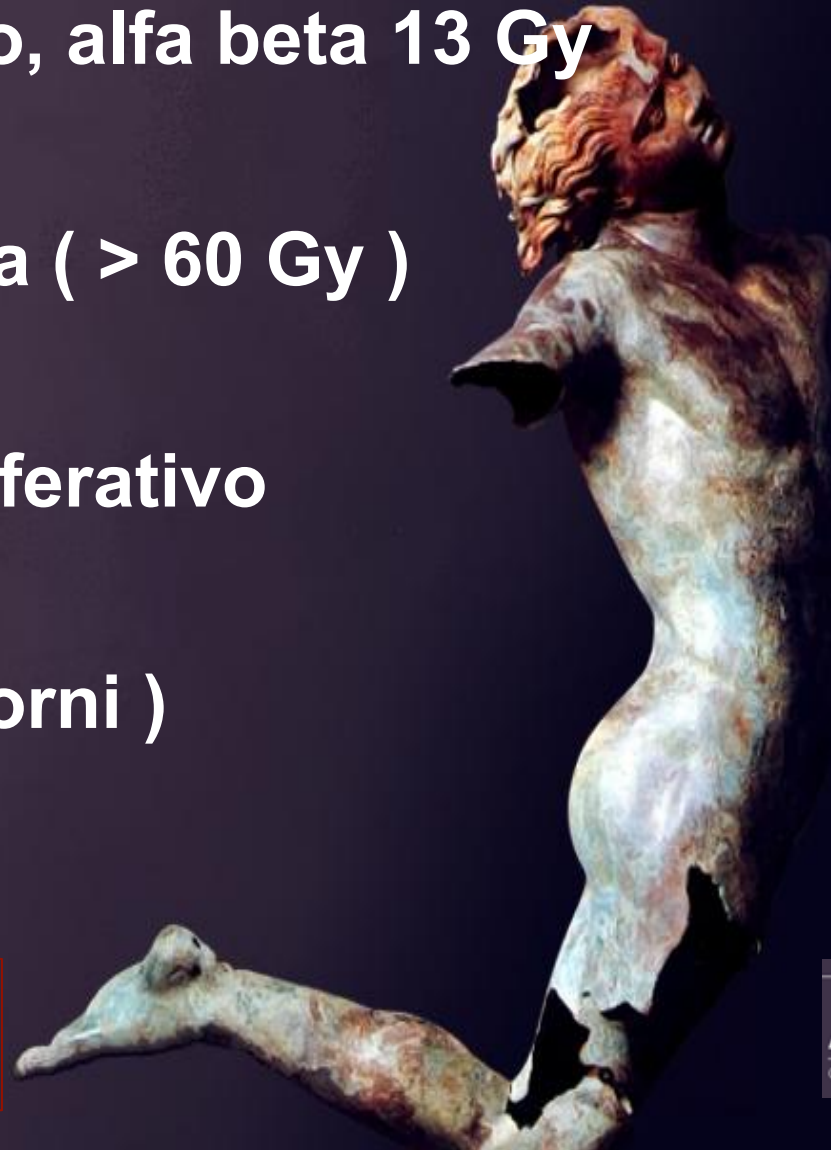
Radiosensibilizzazione

Terapia	% RC	% OS	% OS con vescica conservata
RT	57	47	30
RT + CDDP	85	62	40
RT + CDDP +/- FU	87	65	45
RT + Paclitaxel	84	79 (2 anni)	69 (2 aani)
RT + Gemcitabina	86	76	43
RT + FU/Mit. C		48	

Vescica : Dose e Frazionamento

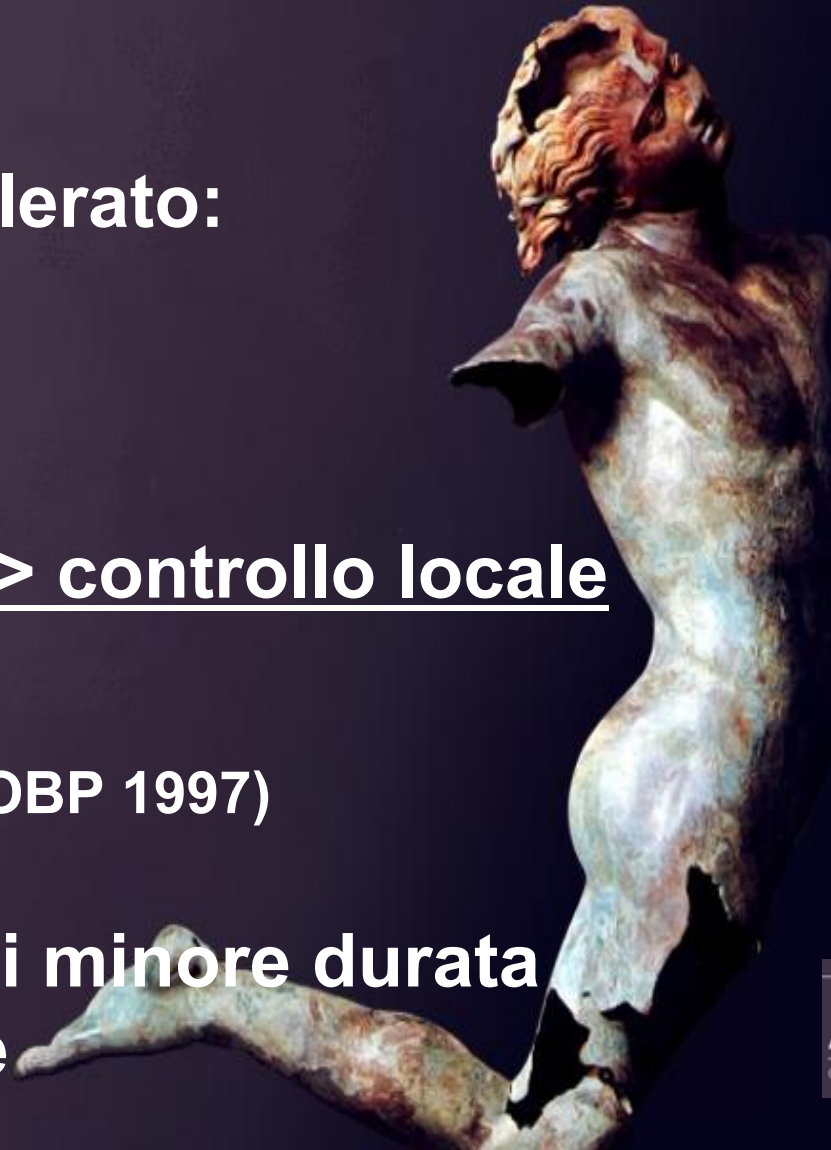
- TCD 50 = testa/collo, alfa beta 13 Gy
- Curva dose/risposta (> 60 Gy)
- Elevato indice proliferativo
- Basso Tpot (5-8 giorni)

Majeswski IJROBP 2004



Vescica : Frazionamento

- **Ipo-frazionamento: nessuna evidenza**
(Majeswky R&O 2004)
- **Frazionamento accelerato:**
nessuna evidenza
(Horwich R&O 2005)
- **Iper-frazionamento : > controllo locale**
e OS
(Metanalisi Stuschke IJROBP 1997)
- **Evitare trattamenti di minore durata ed alte dosi/frazione**



Radioterapia

	% RC	%controll o locale	% OS	%Tox. tardiva III-IV
Frazionamento convenzionale*	57	38	52	2-6
Iperfrazionamento	67	36	39	9
Iperfrazionamento	80	56	70	2

* standard

Vescica : Dose

■ Dose convenzionale :

- 60-66 Gy su vescica in toto
- nessuna differenza RT pelvi

Vs. vescica (Tunio IJROBP 2012)

■ Ottimale (in casi selezionati)

- Vescica 80 %, boost sul T 100 %
- Margine uniforme 1.5 cm.
- T unifocale e localizzabile



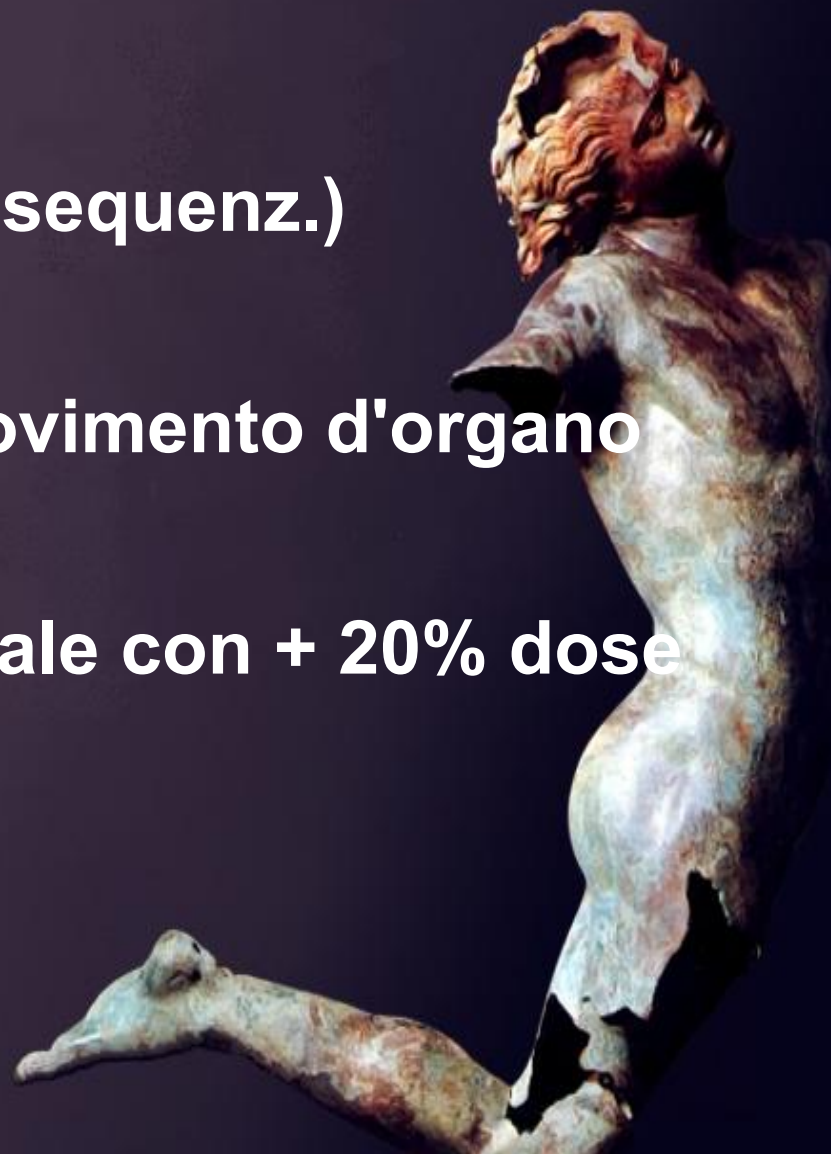
Vescica : Dose escalation

- IMRT boost (conc., sequenz.)

- IGRT(CBCT) per movimento d'organo

- + 40% controllo locale con + 20% dose

- - 40% dose su OR



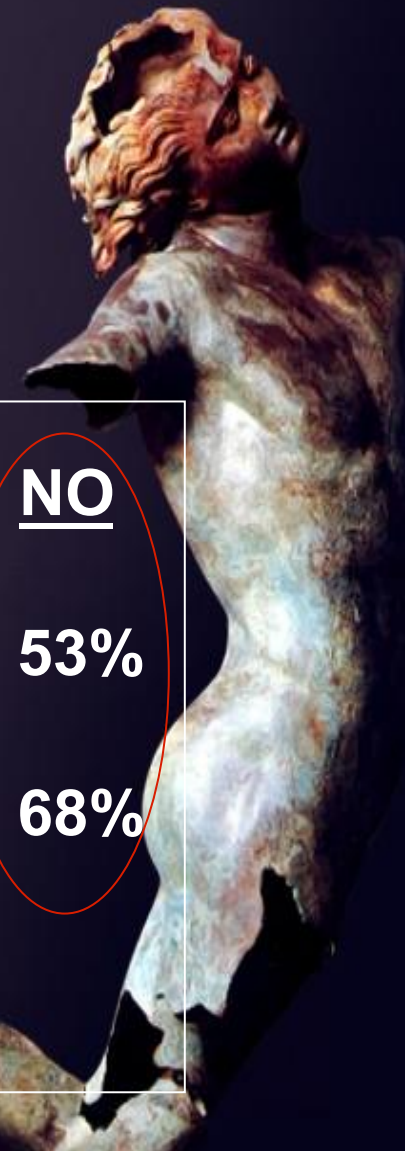
Fattori Prognostici

T

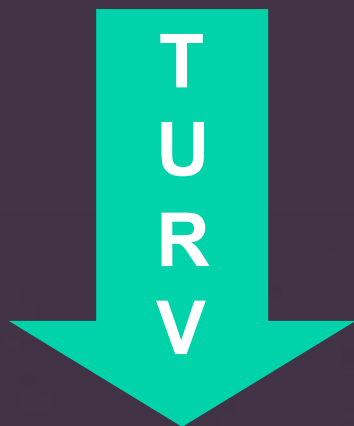
**IDRO
NE
FRO
SI**

	<u>T2</u>	<u>T3-T4</u>
OS	72%	47%
Vescica intatta	57%	35%

	<u>SI</u>	<u>NO</u>
OS	27%	53%
RC	37%	68%



Fattori Prognostici



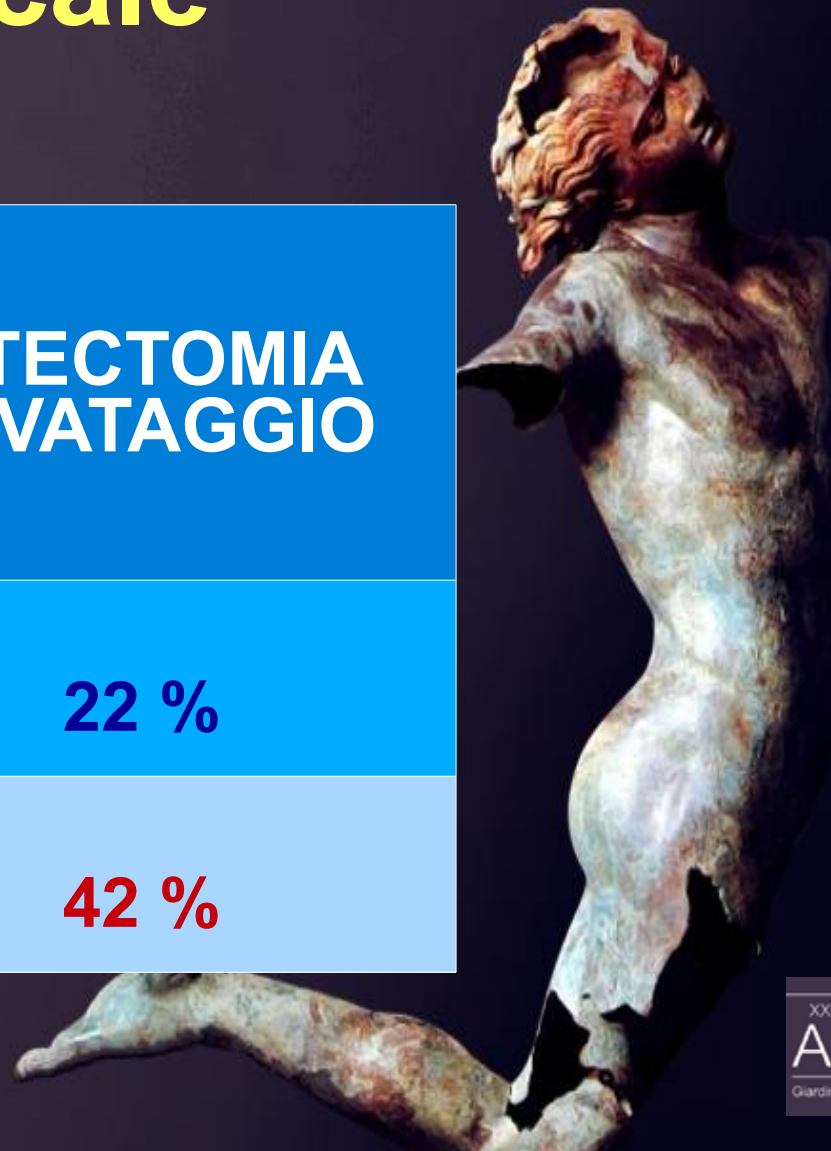
	<u>R0</u>	<u>R1-2</u>
OS	64%	54%
RC	74%	63%



TURV Radicale

TURV	CISTECTOMIA SALVATAGGIO
RADICALE	22 %
INCOMPLETA	42 %

Mitin, Curr Urol Rep 2013



Fattori Prognostici

Erb-2 (Her-2) positivo (50%)

- < risposta completa (50% Vs. 81%)
- Attivazione Her-2 = effetto anti-apoptosi =
radioresistenza (Chakravarti, IJROBP 2005)
- Associazione con anticorpi monoclonali anti-Her-2 ?(Trastuzumab)



Fattori Prognostici

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) overexpression

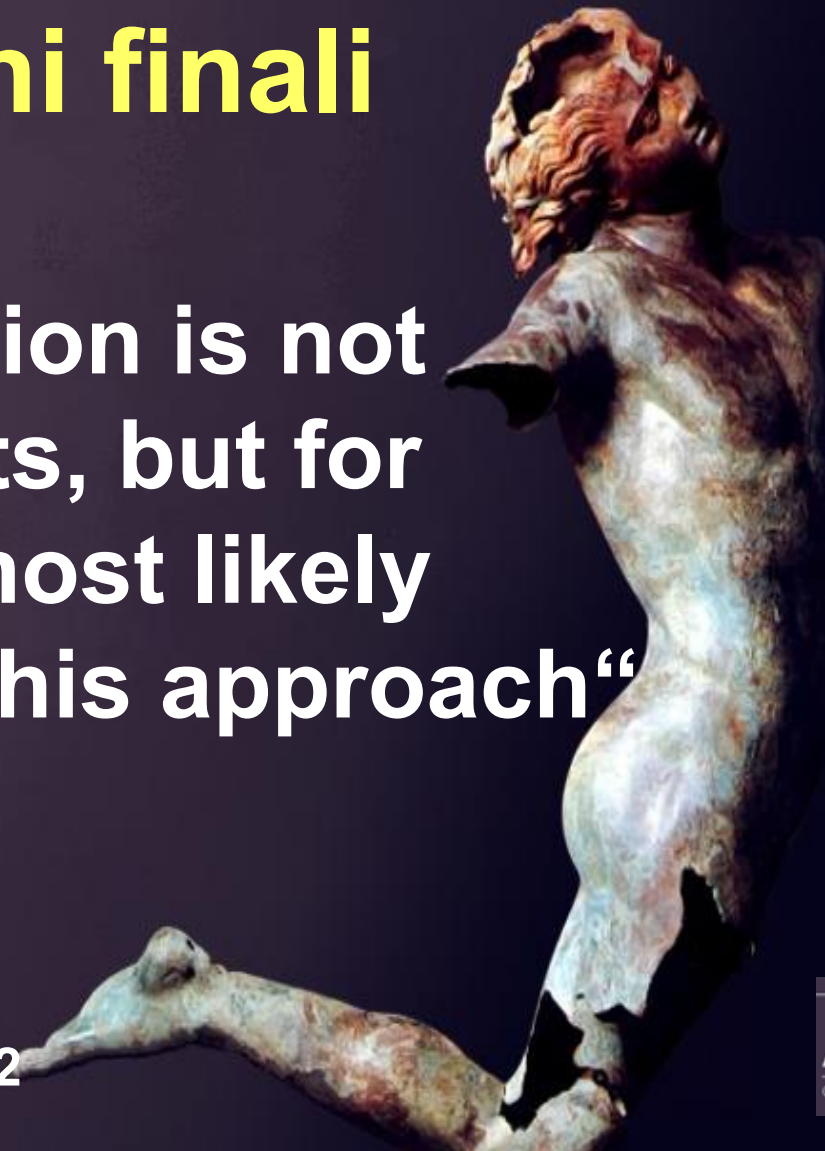
- RTOG 8802,8903,9506,9706
- 43 pz, FU mediano 3 anni
- Alti livelli VEGF :
- < OS, > mts
- CT neo ?
- Target Therapy anti-VEGF(Bevacizumab)



Associazione RT/CT: considerazioni finali

“ Organ preservation is not for every patients, but for those who are most likely to benefit from this approach“

Mary Gospodarowicz, JCO 2002



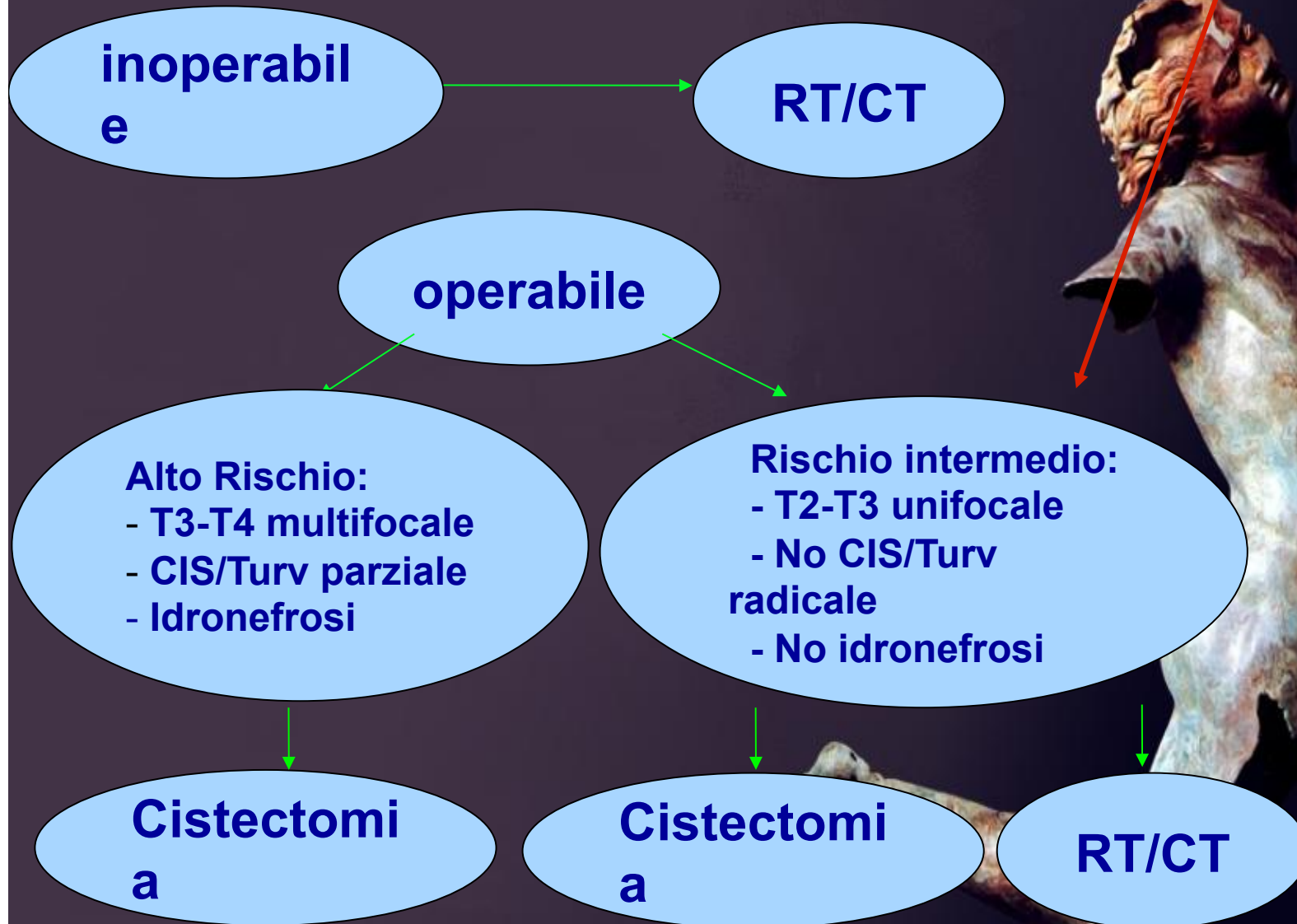
Associazione RT/CT: “ Miglior candidato “

- Stadio T1(G3)-T2-T3a, N0
- Turv iniziale completa
- Assenza di CIS e/o multifocalità
- Assenza di ostruzione ureterale
- Erb2 negativi, basso VEGF

**20 % dei
pazienti**



Algoritmo c T2-T4, N0, M0



Associazione RT/CT: “ Miglior risultato “

Turv radicale

RT > 60 Gy(iperfrazionata ?) +
CT (CDDP+/- 5FU,Tax.,Gem, 5FU/MIT.C

RC

CT adiuvante (GC)
in “alto rischio”(T3)

RP/Recidiva

Cistectomia +/- CT adiuvante

CARCINOMA DELLA VESCICA

**UNA VESCICA
CONSERVATA E'
PREFERIBILE A
QUALSIASI
RESERVOIR CREATO
ARTIFICIALMENTE**



La preservazione d'organo nel carcinoma vescicale: “ i timori “

La Cistectomia dopo RT/CT

Qualità di vita dopo RT/CT



Associazione RT/CT: Cistectomia di salvataggio

20-30 %
Persistenza di
malattia

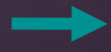
20-30 %
Recidive
(7-45 mesi)

50 % Ca. superficiali

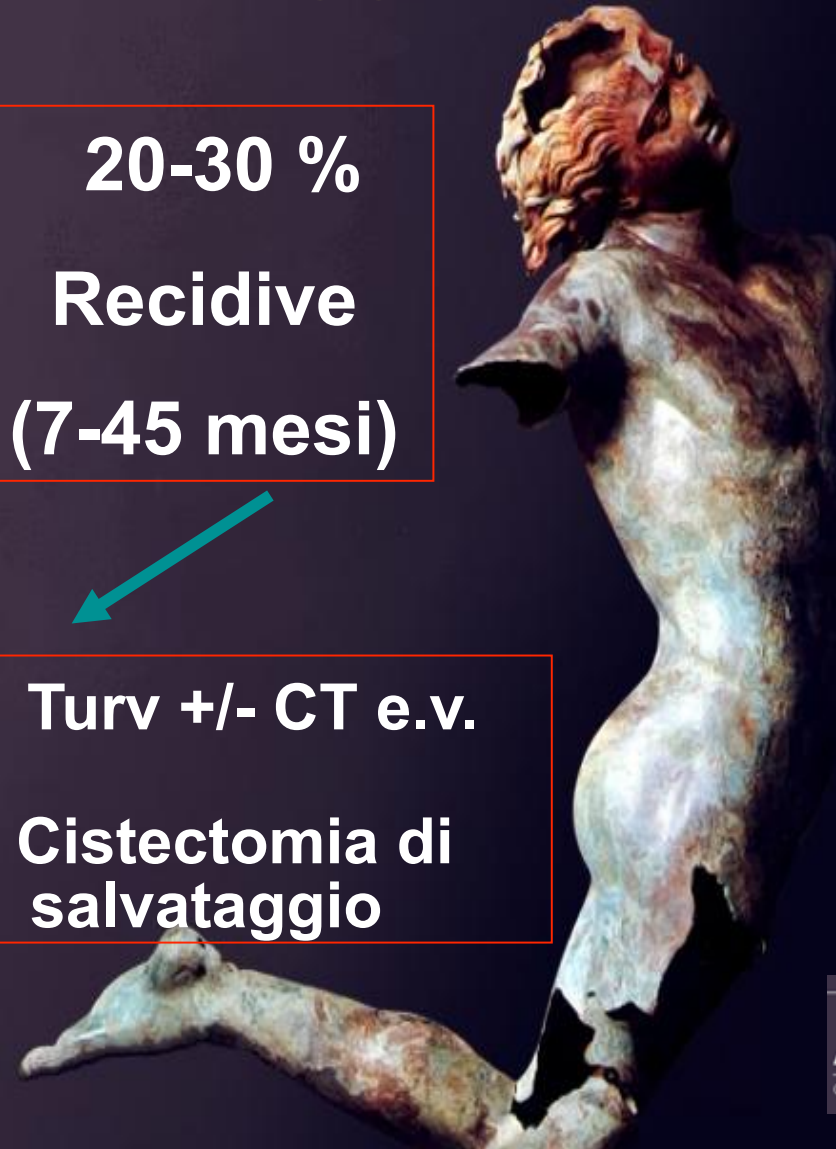


Turv +/- CT e.v.

50% Ca. infiltranti



Cistectomia di
salvataggio



Cistectomia di salvataggio


“ Potenzialmente curativa”

50% DFS a 5 anni (44% a 10 anni)

45 % OS a 5 anni

Rodel 2002, Shipley 2008, Sapre 2012





	CISTECTOMIA IMMEDIATA	CISTECTOMIA SALVATAGGIO
OS	45 %	42 %
DFS	51 %	50 %

Addla, J Urol 2009; Sapre, J urol 2012

Morbidity Chirurgia

XXIII CONGRESSO
AIRO2013
Giardini Naxos - Taormina, 26 - 29 ottobre

	CISTECTOMIA Aghazadeh J Urol.2011	CISTECTOMIA SALVATAGGIO Eswara Jr. J Urol 2012
DEGENZA	7-14 GIORNI	
COMPLICANZE NEI 90 GIORNI	30 %	16 %
MORTALITA'	2-6 %	2 %

I "TIMORI" DELL'UROLOGO: l'intervento dopo radiochemio è più difficile

cistectomia radicale e diversione
urinaria ortotopica di salvataggio:

funzione normale 67%

funzione soddisfacente 98%

Bochner J Urol, 1998

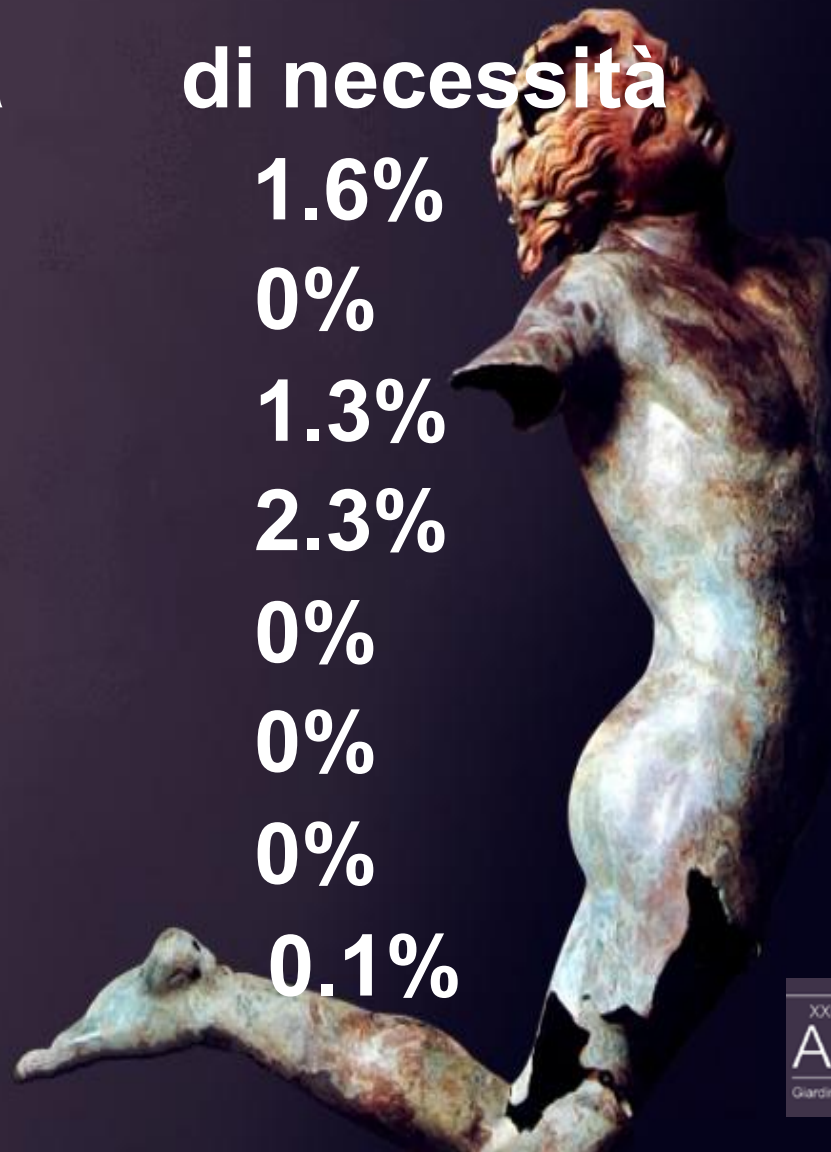


Trimodale:Qualità di vita

Rif.	N.pz.	RT/CT	% Funz. vescicale buona	% Tox 3+	% Funz. Sessuale buona	FU mediano
Fokdal R&O 04	261	RT	86	-	75	29 mesi
Zietman J Urol 03	71	64.8 Gy/ C	78	8	50	6 anni
Rodel Astro 05	104	54 Gy/ C-CP-F	70	2	-	42 mesi
Efstathiou JCO 12	157	RTOG 8903-9506-970 6-9906	-	7	-	5.4 anni
BC2001 Astro 08	352	RT vs. RT/F-MIT.C	-	3 Vs. 9	-	6 mesi
James NEJM 12	360	64 Gy/ F-MIT.C	-	7	-	36 mesi

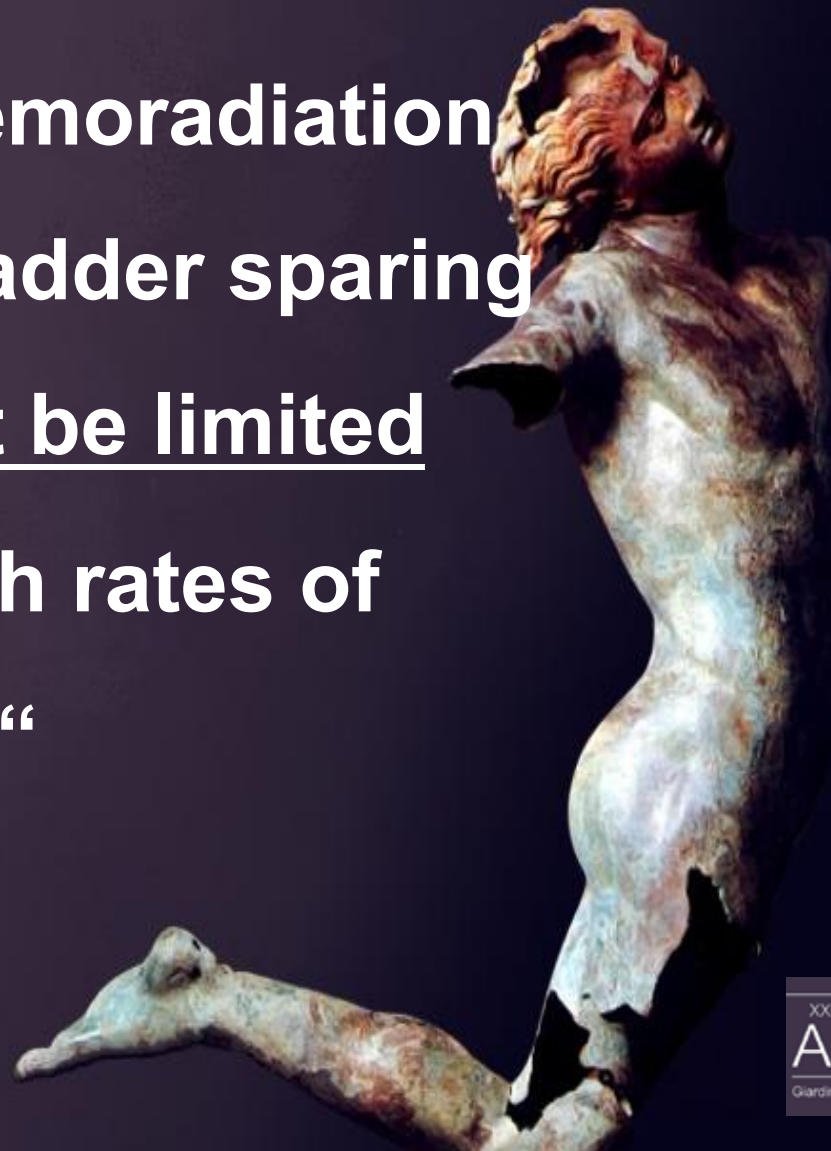
I "TIMORI" DELL'UROLOGO: la vescica irradiata è meno funzionale casi con vescica conservata cistectomia di necessità

Erlangen	289	1.6%
M.G.H.	76	0%
RTOG 88-02	79	1.3%
RTOG 85-12	42	2.3%
Avignon	81	0%
Lubiana	78	0%
IRE	65	0%
RTOG trials	157	0.1%



**“ Acceptance of chemoradiation
used in modern bladder sparing
therapy should not be limited
by concerns of high rates of
late pelvic toxicity “**

Shiple, ASTRO 2008



ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical Cystectomy and Bladder Preservation for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder

Georgios Gakis^{a,*}, Jason Efstathiou^b, Seth P. Lerner^c, Michael S. Cookson^d,
Kirk A. Keegan^d, Khurshid A. Guru^e, William U. Shipley^b, Axel Heidenreich^f,
Mark P. Schoenberg^g, Arthur I. Sagalowsky^h, Mark S. Solowayⁱ, Arnulf Stenzl^a

Table 8 – Recommendations for radiation-based bladder-preserving strategies

Treatment/comparison	Evidence	Level of evidence	Grade
Chemoradiotherapy vs RT alone	Two RCTs report significant improvement in bladder tumor eradication.	1b	A
Chemoradiotherapy preserves good bladder function	Three QOL studies and RTOG protocols report good tolerance.	2a	B
Complete TURBT with chemoradiotherapy	Three reports (one phase 3, two phase 2) show benefit.	2a	B
<u>Trimodality therapy vs immediate cystectomy</u>	Comparison of three contemporary series of each treatment report similar 5- and 10-yr survival.	3	C

RT = radiation therapy; RCT = randomized controlled trial; QOL = quality of life; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; TURBT = transurethral resection of bladder tumor.



CARCINOMA DELLA VESCICA

**UNA VESCICA
CONSERVATA E'
PREFERIBILE A
QUALSIASI
RESERVOIR CREATO
ARTIFICIALMENTE**



Pazienti in Trimodale

UK	60 %
USA	10 %
ITALIA*	1 %

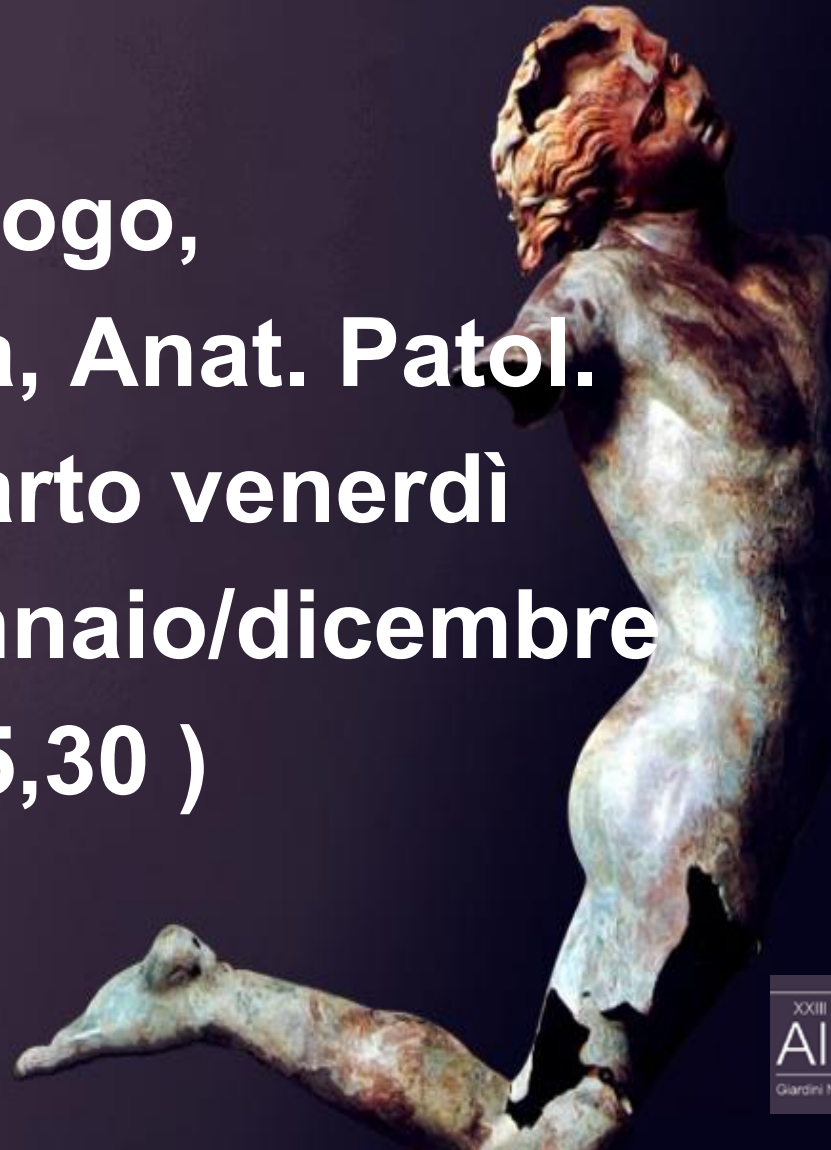
Munro, IJROBP 2010

*Dati AIRO 2012



Gruppo Multidisciplinare Uro-Oncologico Asl1-Sanremo

- Urologo, Oncologo,
Radioterapista, Anat. Patol.
- Secondo e quarto venerdì
del mese –gennaio/dicembre
2 ore (13,30-15,30)
- 40 crediti ECM



Sanremo



Grazie per l'attenzione

