Radio- i chemioterapia chorych na raka pęcherza moczowego

Wojciech Majewski
Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii-Instytut, Oddział w Gliwicach

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W GLIWICACH

- **Rak powierzchowny (Ta-T1); 75-85%:**

Podgrupa High risk raka powierzchownego
ew. Cystektomia
Radioterapia+/-chemioterapia (gr.Erlangen)

10 lat 50 % - progresja – inwazja mięśniówki

- **Rak naciekający mięśniówkę: 15-25%**

Leczenie chorych na powierzchownego raka

TURP +/- dopęcherzowa ChT lub immunoterapia

Odsetek nawrotów:	30-70%
Progresja złośliwości:	10-30%
Progresja do naciekającego:	15-20%

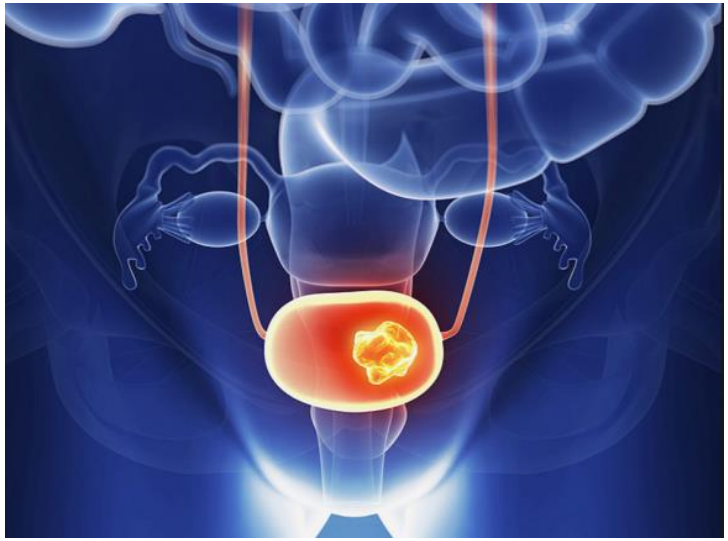
Leczenie chorych na powierzchownego raka pęcherza moczowego „high-risk”

T1G3 + CIS,
wieloogniskowe duże guzy (>3 cm) T1G3
nawrotowe T1G3

High-risk wg grupy niemieckiej

1. Guz > 5cm
2. CIS
3. Wieloogniskowość
4. Wielokrotne wznowy
5. T1G3

Radioterapia



WWW.IO.GLIWICE.PL

RTCT w raku powierzchownym pęcherza moczowego high-risk

WWW.IO.GLIWICE.PL

Weiss C et al. JCO 2006

Wznowa T1G3	**31%**
5-letni odsetek progresji	**19%**
T1G3	**13%**
5-letnie DSS	**82%**
5-letnie OS	**71%**

Rak naciekający mięśniówkę

Rak naciekający mięśniówkę:

Cystektomia

Leczenie oszczędzające

TURP+ radioterapia+/- chemioterapia (cisplatyna lub flourouracyl i mitomycyna)

Radioterapia

Indukcyjna chemioterapia: MVAC, MVC, GC

Cystektomia- czy nadal złoty standard?

WWW.IO.GLIWICE.PL

Wytyczne EAU,

Cystektomia- preferowana forma leczenia

Radioterapia- mniej skuteczna (brak zgody, brak kwalifikacji)

Leczenie skojarzone TURB+RT+CT- może stanowić alternatywę u wyselekcjonowanych chorych

Cystektomia- czy nadal złoty standard?

WWW.IO.GLIWICE.PL

Chang SS J Urol 2017 AUA, ASCO, ASTRO

1. **Neoadjuwant CT + oper**
2. **Jeśli bez neoCT to oper +/- adjuwant**
3. **TMT u tych pacjentów, którzy wyrażają chęć zachowania pęcherza i istnieją schorzenia współistniejące**

Cystektomia- czy nadal złoty standard?

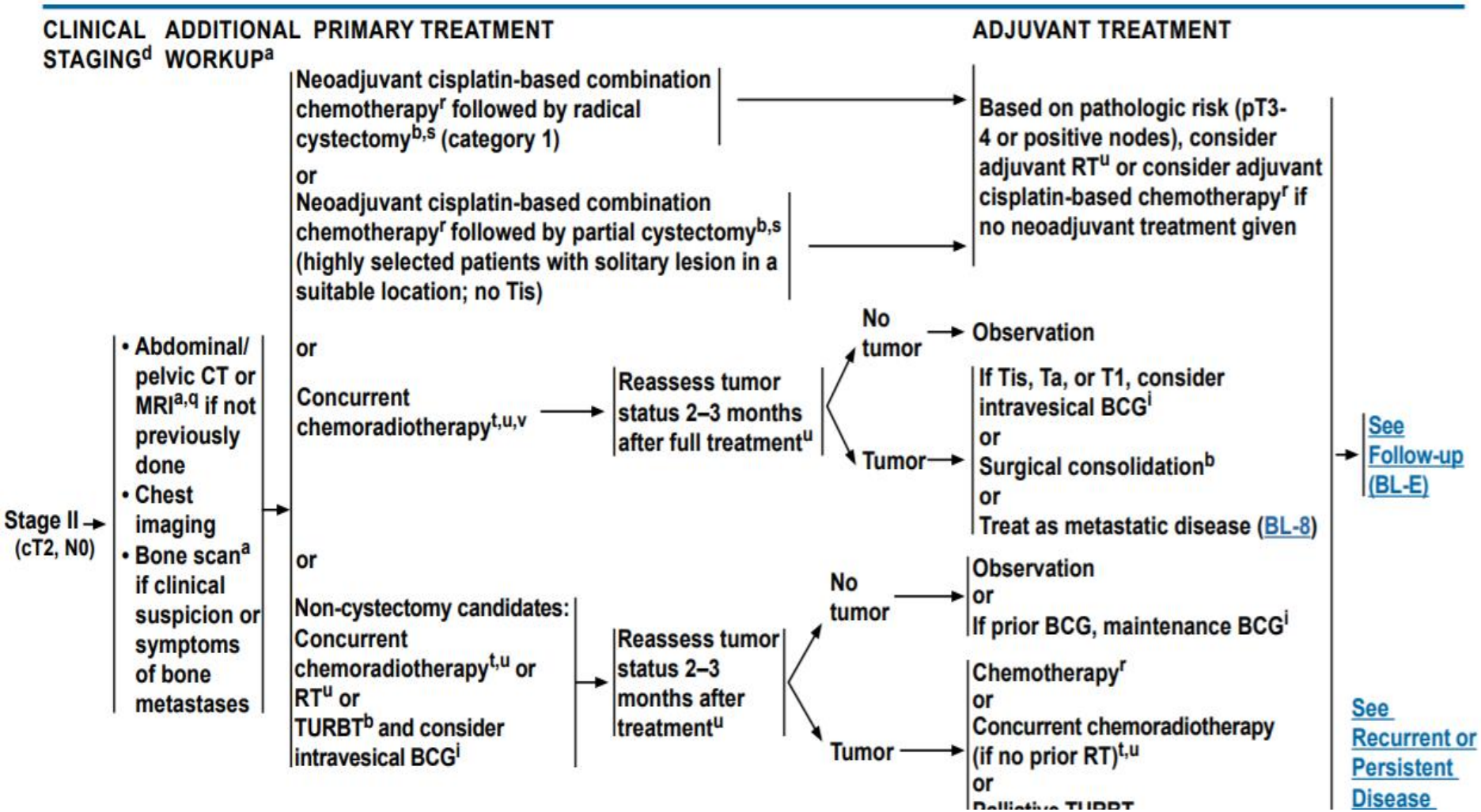
Wg nowych wytycznych NCCN (od 2017)

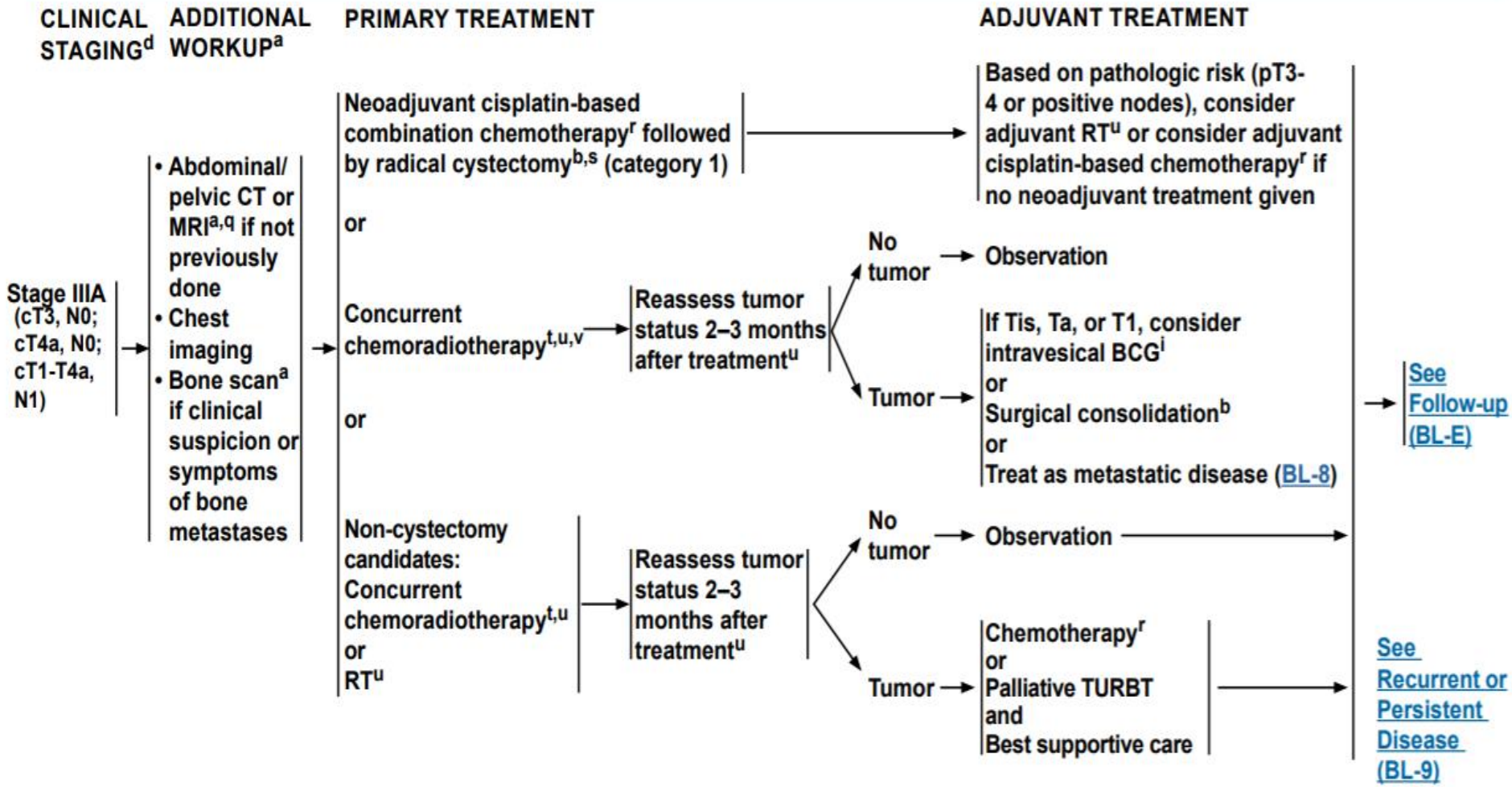
Leczenie skojarzone TURB+RT+CT- obok cystektomii jako jeden z wariantów postępowania

WWW.IO.GLIWICE.PL

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W GLIWICACH

Printed by Wojciech Majewski on 9/23/2018 4:03:01 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.




CLINICAL STAGING[d]
ADDITIONAL WORKUP[a]
PRIMARY TREATMENT
ADJUVANT TREATMENT
Stage IIIA (cT3, N0; cT4a, N0; cT1-T4a, N1)
• Abdominal/ pelvic CT or MRI[a,q] if not previously done
• Chest imaging
• Bone scan[a] if clinical suspicion or symptoms of bone metastases
Neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy[r] followed by radical cystectomy[b,s] (category 1)
Based on pathologic risk (pT3-4 or positive nodes), consider adjuvant RT[u] or consider adjuvant cisplatin-based chemotherapy[r] if no neoadjuvant treatment given
or
Concurrent chemoradiotherapy[t,u,v]
Reassess tumor status 2–3 months after treatment[u]
No tumor
Observation
Tumor
If Tis, Ta, or T1, consider intravesical BCG[i]
or
Surgical consolidation[b]
or
Treat as metastatic disease (BL-8)
See Follow-up (BL-E)
or
Non-cystectomy candidates: Concurrent chemoradiotherapy[t,u] or RT[u]
Reassess tumor status 2–3 months after treatment[u]
No tumor
Observation
Tumor
Chemotherapy[r]
or
Palliative TURBT
and
Best supportive care
See Recurrent or Persistent Disease (BL-9)

Samodzielna Radioterapia- czy gorsza metoda?

WWW.IO.GLIWICE.PL

Selekcja chorych do radioterapii:

Kwalifikacja negatywna- 25% 5-letnich przeżyć
Kwalifikacja pozytywna- 35% 5-letnich przeżyć

Sengelov, von der Maase Radiother Oncol 1999; 52:1-4

Samodzielna Radioterapia-

WWW.IO.GLIWICE.PL

Niskie zaawansowanie i objętość guza

Nowotwory głowy i szyi (rak krtani)
Nowotwory płuca (radiochirurgia)

Rak pęcherza moczowego (T2, ≤ 3cm, G3/HG) ?

Wyniki samodzielnej RT

WWW.IO.GLIWICE.PL

	5-letnie OS	5-letnie LC
Bargaonkar	37,2%	51,5%
Majewski	40%	47%
Krynicki	33%	-
Cowan	58%	58%
Horwich	40%	55%
Tonoli	36%	
Bell	50%	

Cystektomia
(najlepsze ośrodki)

WWW.IO.GLIWICE.PL

	5-letnie OS
Stein (1054 chorych)	60%
Dalbagni (300 chorych)	45%
Madersbacher (507 chorych)	59%
Hautmann (788 chorych, 62% chorych to T1-T2)	57,7%
Grossman (154 chorych)	43%

Czy cystektomia jest lepsza?

1. Badania randomizowane

2. Narodowe rejestry- „szara rzeczywistość”

WWW.IO.GLIWICE.PL

Cystektomia vs RT

Shelley, Clin Oncol 2004

Meta-analiza

		5-letnie OS
Oper	221	36%
RT	218	20%

Nowoczesne wyniki

Oper	43-60%
RT	33-50% (58%*)

WWW.IO.GLIWICE.PL

WWW.IO.GLIWICE.PL

Badania rejestrów

Kanada Ontario, IJROBP 1999; 45: 1239-1245 (1982-1994)

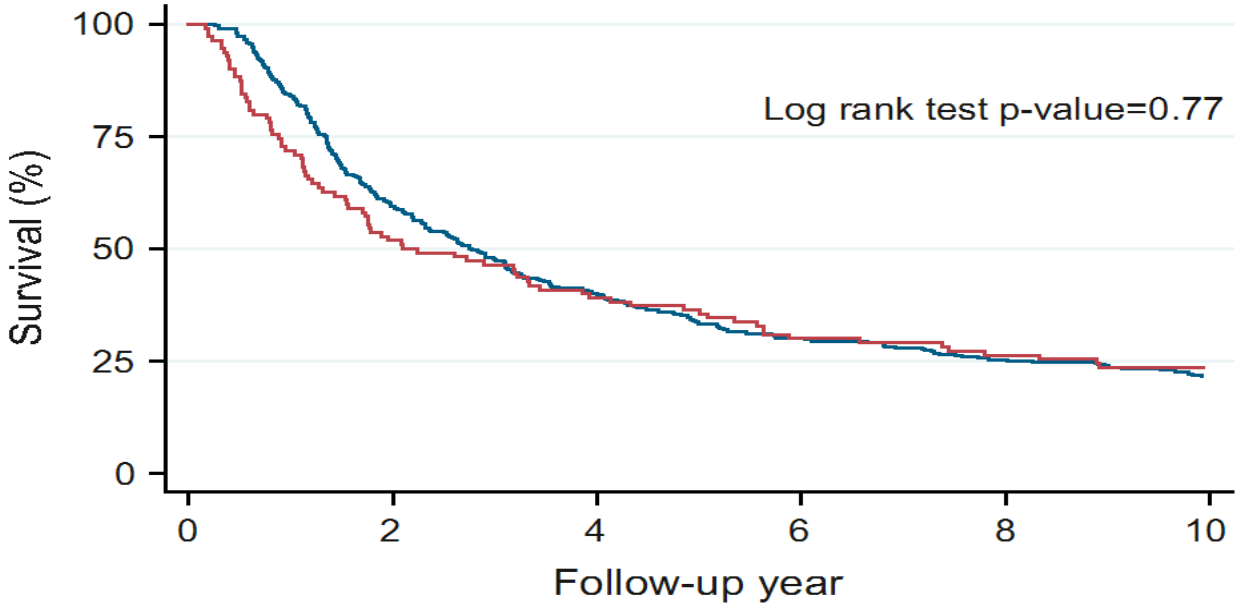
5-letnie OS:

RT-	**28%,**
Cystektomia-	**28%**

Rejestr Wielka Brytania

Munro i wsp. IJROBP 2010; 77: 119-124

WWW.IO.GLIWICE.PL



Number at risk

RT	347	206	139	105	88	70
Surgery	110	57	43	33	29	24

RT — Surgery

Fig. 1. Kaplan-Meier all-cause survival curve according to treatment received.

WWW.IO.GLIWICE.PL

Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials.

Arcangeli G et al. Crit Rev Oncol Hematol 2015

	5-letnie OS	
TURB+RT+CT	57%	
Cystektomia	51%	p=0.02
Cystectomia +CT	53%	p=0.38

Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer.

Ritch CR et al. BJU Int 2018

Comparison of outcomes between trimodal therapy and radical cystectomy in muscle-invasive bladder cancer: a propensity score matching analysis.

Kim YJ et al. Oncotarget 2017

Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic.

Kulkarni GS et al. JCO 2017

WWW.IO.GLIWICE.PL

Radioterapia integralna część leczenia oszczędzającego

↓

zachowany pęcherz, jakość życia

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W GLIWICACH

Eskalacja dawki

Majewski i wsp. IJROBP 2004; 60: 60-70

	5-letnie OS i 5-letnie LC	
60 Gy	25%	29%
70 Gy	51%	57%

Pollack i wsp. IJROBP 1994; 30: 267-277

↑dawki (<70 Gy vs ≥ 70 Gy)-

Trend do znamiennie lepszych wyleczeń miejscowych w grupie T2-T3

5-letnie LRC **19% vs 46%**

(p=0,07)

WWW.IO.GLIWICE.PL

Eskalacja dawki

Edsmyr i wsp, Naslund i wsp. Radiother Oncol 1985; 4: 197-203

	84 Gy (HFX)	vs	64 Gy (CF)	
	34%		28%	(p=0.01)
T2-	37%		33%	(p=0.69)
T3-	37%		16%	(p=0.01)

Pos i wsp. (IJROBP 2006; 64: 1168-1173)- Artykuł przeglądowy

Istotna rola Dc

↑Dc o 10 Gy to wzrost hipotetycznie z 50% do ok. 60% LC α/β= 13

WWW.IO.GLIWICE.PL

Trial Accelerated Radiotherapy

Horwich i wsp. (R&O 2005; 75: 34-43)

64 Gy/32 fx vs 60,8 Gy /32 fx (OTT 45 vs 26 dni; rano 1,8 po południu 2 Gy)

229 chorych, T2-T3

	AF-129	CF-100
5-letnie RFS	39%	33%
5-letnie OS	**37%**	**40%**
5-letnie LC	**50%**	**55%**

WWW.IO.GLIWICE.PL

Przyspieszone frakcjonowanie

Przedłużone frakcjonowanie gorsze (np. Split)

- **Maciejewski B & Majewski S- 0,36 Gy/dzień**
- **Majewski W i wsp- 0,23 Gy/dzień**

(p=0.0006 dla OS, p=0,077 dla LC, analiza jednowariantowa, p=ns, analiza wielowariantowa)

Częściowe napromienianie pęcherza

WWW.IO.GLIWICE.PL

Cowan et al. IJROBP (pełny pęcherz)

60% redukcja mediany objętości napromienianego pęcherza (815 cm3 vs 315-324 cm3)

5-letnie	LC:	5-letnie OS
WBRT-	**58%**	**61%**
PRRT I-	**59%**	**60%**
PBRT II-	**34%**	**51%**

Wczesny odczyn GU i GI porównywalny pomiędzy grupami

Częściowe napromienianie pęcherza (RTCT lub RT)

WWW.IO.GLIWICE.PL

Huddart et al. IJROBP 2013 (pusty pęcherz)

Ostry odczyn G2+	GU	GI
WBRT-	**45%**	**28%**
PRRT -	**49%**	**34%**

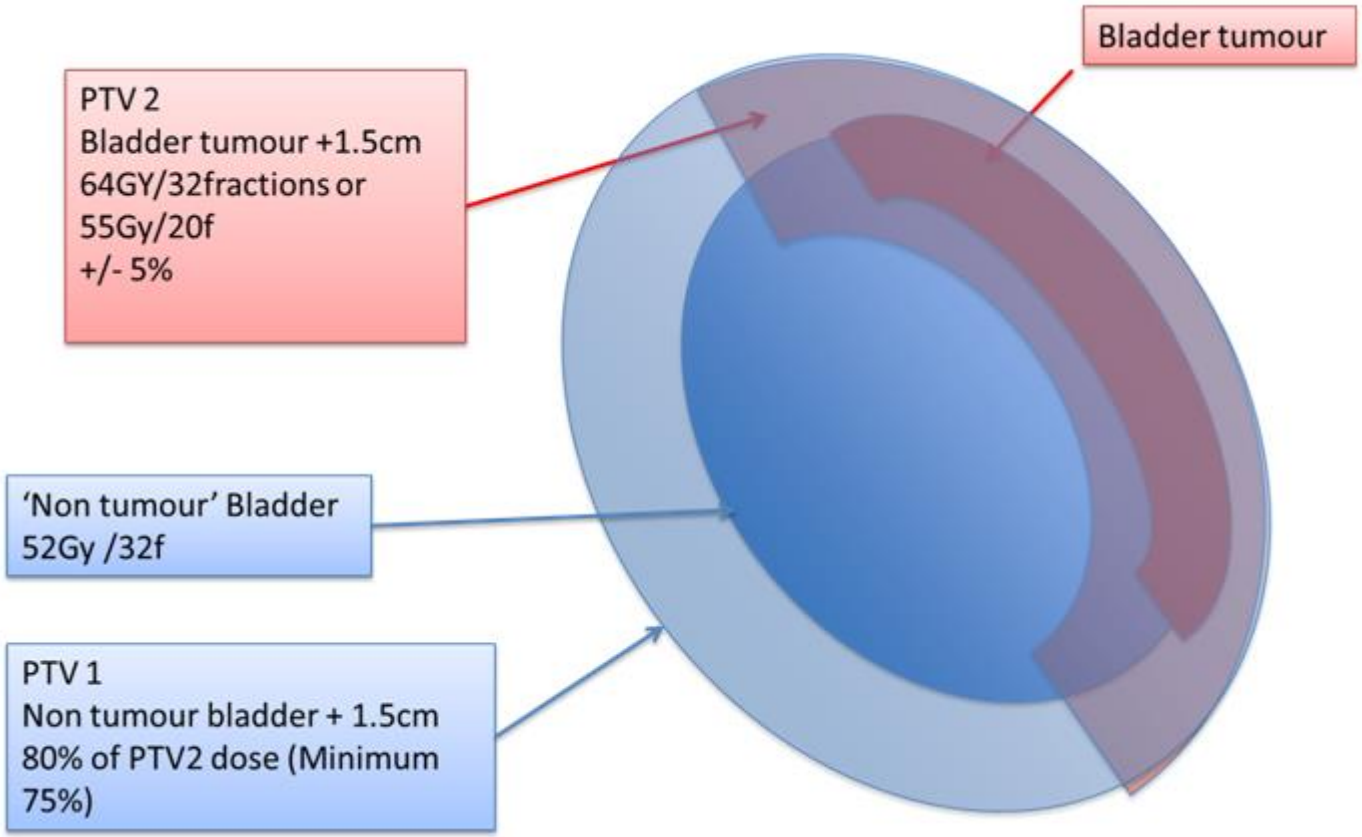
Późny odczyn G2+	GU	GI
WBRT-	**14%**	**8%**
PRRT -	**19%**	**6%**

2-letnie LRC:

WBRT -	**61%**	PRRT - **64%**

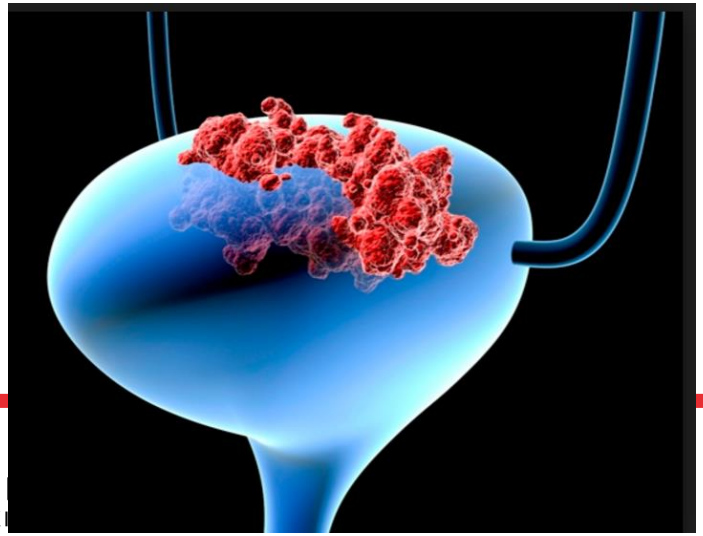
Częściowe napromienianie pęcherza (RTCT lub RT)

WWW.IO.GLIWICE.PL



Huddart, IJROBP 2013

Elektywne napromienianie węzłów chłonnych Miednicy



CENTRUM ONKOLOGII –
IM. MARII SKŁODOWSKI
ODDZIAŁ W GLIWICACH

WWW.IO.GLIWICE.PL

Napromienianie elektywne miednicy

WWW.IO.GLIWICE.PL

- Ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych
  T2~ 20%
  T3~40-45%
- Prostata: RTOG 9413 vs GETUG-01

- Badanie randomizowane w pęcherzu

Tunio i wsp.

		5-letnie OS	
RT miednicy	Tak	53%	
	Nie	51%	(p=ns)

Napromienianie elektywne miednicy
Rola dawki incydentalnej

Lewis S et. al, Technol Cancer Res Treat 2017

20 chorych; RT wyłącznie pęcherza

	Średni Dawka	jw. Pełny pęcherz
Zasłonowe	**59Gy**	**63Gy**
Zewnętrzne	**45Gy**	**52Gy**
Wewnętrzne	**36Gy**	**47Gy**

WWW.IO.GLIWICE.PL

IMRT vs CRT- rak pęcherza moczowego

Sondergaard J et al. Acta Oncol 2014

WWW.IO.GLIWICE.PL

	IMRT		CRT
Ostry odczyn odbytnicy/jelit G2+ (biegunka)			
	30%	vs	56%
Ostry odczyn pęcherza G2+ (częstomocz)			
	66%	vs	67%

Późna tox jelit/odbytnicy G2+ wyższa w CRT , ale różnice nieznamienne (17% vs 40%)

Rozkład dawki promieniowania w objętości OAR

bad własne

WWW.IO.GLIWICE.PL

	Bowels (Mean.)		Rectum (Mean.)	
	IMRT+CRT	CRT+CRT	IMRT+CRT	CRT+CRT
V70 Gy	45 cc	115 cc	1,5%	4,5%
V60 Gy	161 cc	207 cc	12%	21%
V50 Gy	216 cc	289 cc	21%	47%
V40 Gy	322 cc	478 cc	38%	66%

RT-CT

WWW.IO.GLIWICE.PL

RT+CT

Schematy:

1. **RTCT**– ocena efektu po leczeniu -jeśli brak CR cystektomia (grupa Niemiecka-Erlangen)

2. CT---------RTCT-ocena efektu w trakcie leczenia -jeśli CR to kontynuacja, jeśli brak cystektomia

3. **RTCT-** ocena efektu w trakcie leczenia -jeśli CR to kontynuacja, jeśli brak cystektomia

Badanie porównawcze:

RTCT vs RTCT + ocena +RTCT

Schemat 1 Schemat 2 lub 3

Arcangeli G. et al. Crit Rev Oncol Hematol 2015

CR- 78% 5-letnie OS- 56%

OS, CSS, LF, Meta bez różnic

Salvage

Cystectomy: 19% 25%

5-letnie OS Dla >T2 lepsze znamiennie w schemacie 1: o 11%

WWW.IO.GLIWICE.PL

WWW.IO.GLIWICE.PL

Grupa niemiecka (Erlangen)- Sauer, IJROBP 1998; 40: 121-127

	5-letnie CSS	5-letnie OS
RT-	40%	36%
DDP-	64%	61%
Carbo-	54%	47%

T1-77%	R0-88%
T2-55%	R1-58%
T3a-50%	R2-42%
T3b-41%	
T4-22%	

Tox hemat: G-1: 29%, G-2: 34%, G-3: 30%, G-4: 1%

Randomizowane badanie Coppin i wsp. JCO 1996; 14: 2901-2907

CR: RTCT-24/51 (50%) RT-15/48 (31%) p=0,16

3-letnie OS: RTCT- 47% RT- 33% (p=0,34)

Wznowy w miednicy:

2-letnie RTCT 33% vs RT 53%

5-letnie RTCT 40% vs RT 59%

(p=0,038)

James N i wsp IJROBP 2010; 78 (Suppl): S2, NEJM 2012

5-letnie OS: RTCT- 48% RT- 35% (p=0,16)

Wznowy w miednicy:

2-letnie RTCT 29% RT- 42% (p=0,01)

Przeżycia bez nawrotów lokoregionalnych (LRDFS)

3-letnie RTCT 67% RT- 54% (p=0,03)

5-letnie RTCT ≈65% RT- ≈50%

Neoadjuwant CT+ RTCT (RTOG 88-02, 89-03)

Shipley i wsp. Trial 89-03, 1990-1993, 125 chorych,

Ramię 1: 61 chorych, 2 x MVC potem miednica 39,6 Gy + DDP 100 mg/m2 (2 x) jeżeli CR 25,2 Gy + 1 x DDP

Po 4 tyg ocena efektu (śr czas-5,5 tygodnia)

<u>Trial zamknięty wcześniej z powodu toksyczności !!</u>

Duży odsetek ciężkich neutropenii i posocznic w grupie noeadjuwant CT: 5 (3 zgony), 3 incydenty sercowo-naczyniowe (zatorowość i zawał)

Ukończyli zgodnie z protokołem lub z niewielkimi odchyleniami:

CT + RTCT: 67% **RTCT: 81%**

Neoadjuwant CT+ RTCT Shipley (RTOG 88-02, 89-03)

W trakcie neoCT: 23% gorączka neutropeniczna

Późna toksyczność G3+

CT+RTCT: Pęcherz-13% Jelita- 8%

RTCT: Pęcherz-8% Jelita- 5%

72 CR (59%): CT+RTCT-37 (61%), RTCT 35 (56%)

5-letnie OS:

CT+RTCT- 48% RTCT- 49%

Wodonercze- 33% bez wodonercza- 54%

TUR R2- 26% TUR R0-R1- 43%

Łączna analiza skuteczności leczenia oszczędzającego w badaniach RTOG

Mak et al., JCO 2015, Giacalone et al. Eur Urol 2017

475 chorych CR- 75%

5-letnie i 10-letnie OS- 57% i 39%

5-letnie OS- T2- 65% T3+- 42%

5-letnie odsetek wznów miejsc.- 43%

16%- inwazyjne 26%- nieinwazyjne

5-letnie wznowy węzłowe: 12%

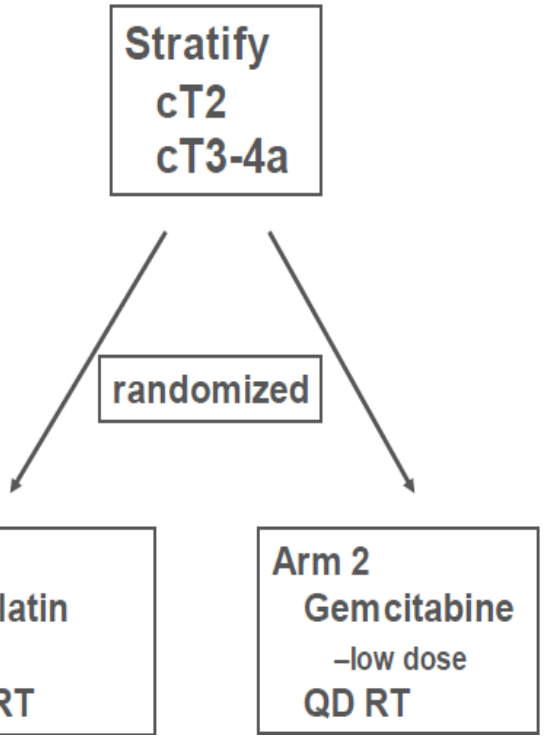
Czy konieczne jest napromienianie 2 x dziennie?

Shipley et al., ASTRO 2017

NRG/RTOG 0712 badanie II fazy

RTOG 0712

- Phase II randomized trial
  - 2 concurrent chemoRT arms
- Primary endpoint
  - DM rate at 3 years for each arm
- Secondary endpoints
  - Acute and late toxicity
  - Tumor response
  - 5-yr Bladder intact DM free survival
- Adjuvant chemotherapy
  - Gemcitabine
  - Paclitaxel



Punkt końcowy	RT 2 x dziennie +DDP/5-Fu	RT 1 x dziennie +Gem
CR	87,9%	75,8%
GU tox G3+	6%	6%
GI tox G3+	6%	12%
Hem tox 3+	55%	42%
3-letni odsetek Przerzutów odległych	22,2%	16%

Radiochemioterapia
Nowe badanie RTOG

Michaelson et al. IJROBP 2017

WWW.IO.GLIWICE.PL

Nieoperacyjni chorzy RT+Palitaxel +/- Trastuzumab
64,8 Gy/1,8 Gy 1 x dziennie (36 miednica, 50,4 pęcherz potem boost)- 66 chorych

	Pac+ RT+Her	Pac+RT
CR	61,5%	62,5%
CT/RT		
Zgodnie z prot.	95%/75%	93,5%/82,6%
Tox G3-G4(nonhem)	40%	17%
G5	1 (5%)	0

WNIOSKI

WWW.IO.GLIWICE.PL

1. Wysokie dawki promieniowania mogą wpłynąć na poprawę wyników.

2. Skrócenie czasu leczenia nie wpływa na poprawę wyników

3. RT miednicy nie jest standardem (może być jako opcja)

4. Radiochemioterapia poprawia wyniki w odniesieniu do samodzielnej RT

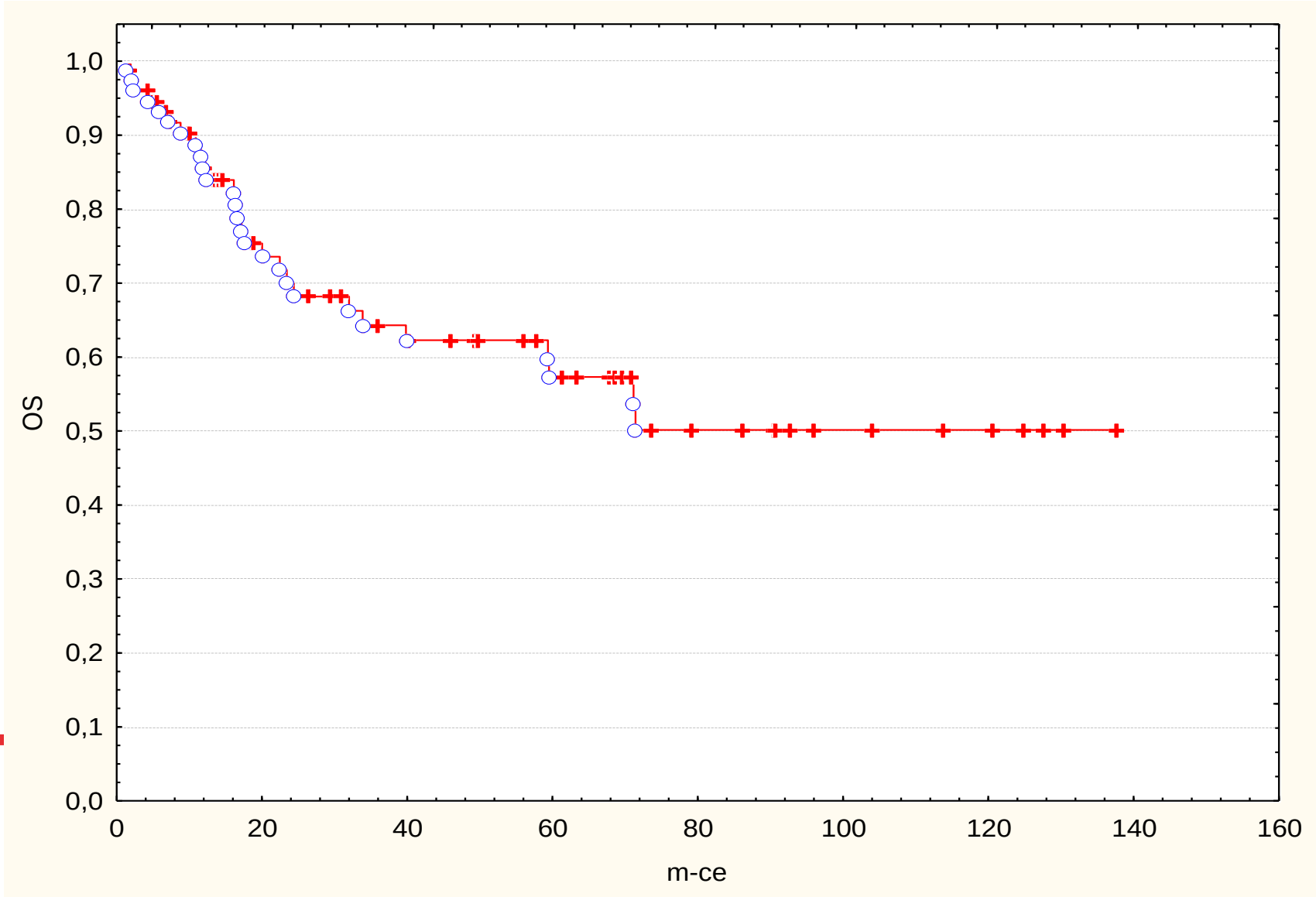
Radykalna radioterapia i radiochemioterapia w materiale własnym

WWW.IO.GLIWICE.PL

75 chorych
Średnia wieku- 67 lat
T2- 57 (76%)
T3- 18 (24%)

RT- 64 (48%)
RTCT- 27 (36%)

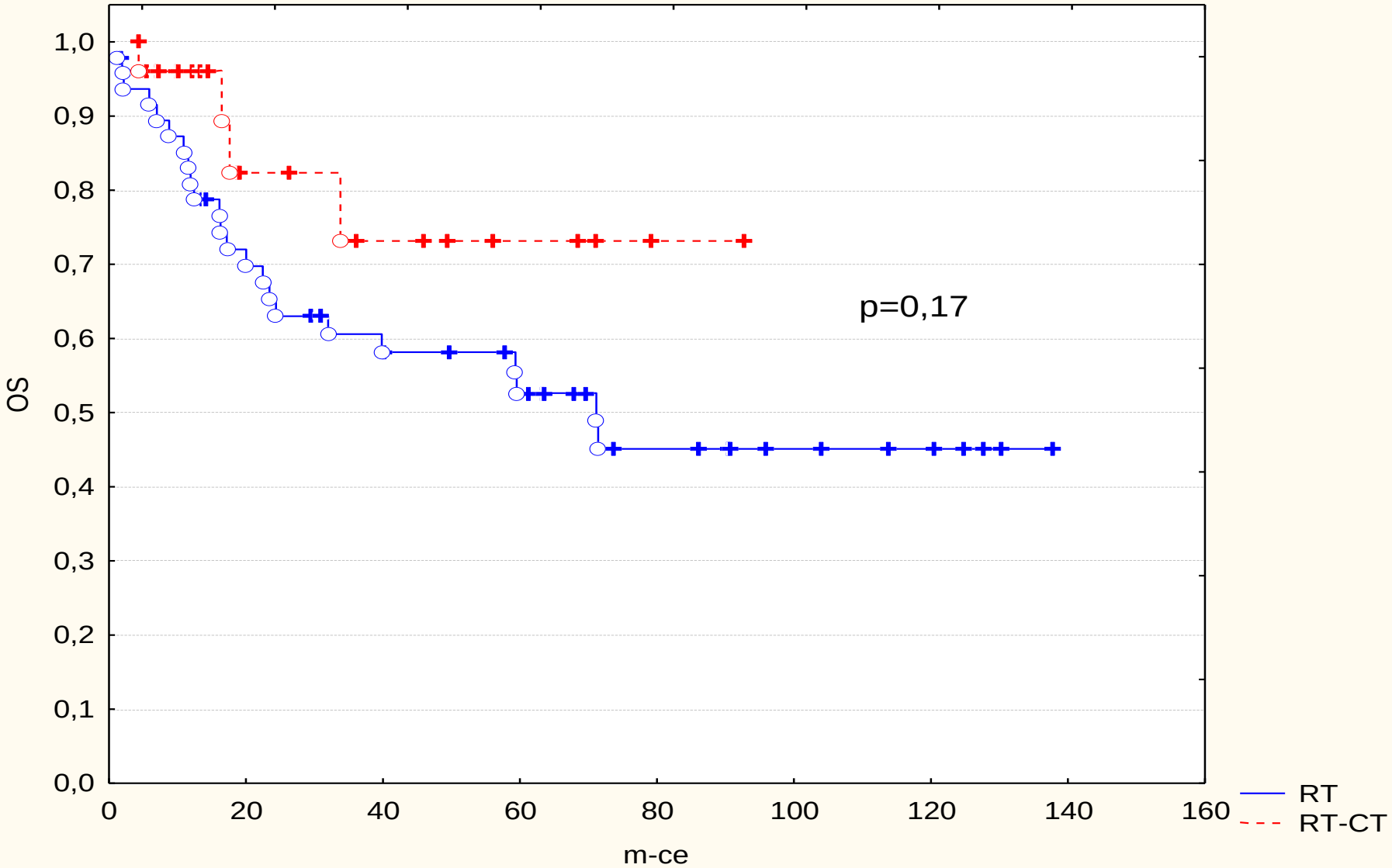
Przeżycie całkowite



WWW.IO.GLIWICE.PL

Przeżycie całkowite w grupach RT i RTCT

V.IO.GLIWICE.PL



Rola uzupełniajacego leczenia po cystektomii

Czy konieczne?
Czy poprawia wyleczenia?
Czy poprawia przeżycia?
Jakie powikłania?

Rola uzupełniajacego leczenia po cystektomii

Chemioterapia: (Badania randomizowane)

Freiha 1996:

Niepowodzenie- 52% vs 80%, OS- n.s

Stockle 1992:

2-letnie RFS: ~70% vs ~ 30%

Skinner 1991:

5-letnie RFS: ~50% vs ~35%

5-letnie OS: ~38 vs ~42%

Małe grupy, OS nieznamienne

Metaanaliza **Eur Urol 2005: 25% poprawa OS**

WWW.IO.GLIWICE.PL

Rola uzupełniajacej radioterapii po cystektomii

Radioterapia: (Badania randomizowane)

Zaghloul 1992 (plano):

5-letnie DFS:	**44%-49%**	**vs**	**25%**
5-letnie LC:	**87-93%**	**vs**	**50%**

Rola uzupełniajacej radioterapii po cystektomii

WWW.IO.GLIWICE.PL

Powikłania:

Reisinger SA IJROBP 1992

Niedrożność jelit 8% vs 37%

Przestarzałe dane

Nowoczesna radioterapia dobrze tolerowana

El-Monhim Urol Oncol 2011: 4,5% niedrożność jelit (późne powikłania)

Uzupełniająca chemioterapia czy radio-chemioterapia po cystektomii ?

(Badania randomizowane)

WWW.IO.GLIWICE.PL

Zaghloul MS (ASTRO 2016, JAMA Surg 2018)

54% ca urotheliale

3-letnie	LRFS	OS
CT (2x)-RT-CT (2x):	96%	64%
	(p<0.01)	(p=0.11)
CT (4x):	69%	51%

Rola uzupełniajacej radioterapii po cystektomii

WWW.WIO.SEWICE.PL

Wskazania:

Kim et al., J Korean Med. 2010:

Surowy odsetek wznów w miednicy- 14%

5-letni odsetek wznów w miednicy

pT3/T4	**14%**
pN+	**19%**
pT3/T4 lub N+	**22,5%**
Grade High	**14%**
Naciek naczyń	**26%**

Bladder Cancer patterns of pelvic failure: Implications for adjuvant radiation therapy

Baumann B (ASTRO 2011)
IJROBP 2014

WWW.IO.GLIWICE.PL

WWW.MS.SEWISE.PL

Brak jednoznacznie potwierdzonej roli leczenia uzupełniajacego po cystektomii

Wznowy w miednicy są częste
32% wznów w miednicy dla pT3-pT4
68% wznów w miednicy jeżeli margines (+) (SWOG)

1990-2008, 442 chorych po cystektomii i limfangiektomii
Odnotowano wznowy w miednicy

5-letnie wznowy w miednicy 18%
≥pT3 vs <pT3 43% vs 11% ($p < 0.01$)

≥ pT3 był czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej i węzłowej (biodrowe zewnetrzne, wewnętrzne, zasłonowe)

Margines (+) był czynnikiem ryzyka wznowy w loży

	5-year LF rate: <pT3 patients	5-year LF rate: ≥pT3 patients	5-year LF rate: ≥pT3 and negative margins	5-year LF rate: ≥pT3 and positive margins
Common iliac nodes	4.0%	**20.1%**	**20.3%**	12.2%
Internal or external iliac nodes	5.9%	**18.3%**	14.4%	**35.0%**
Obturator nodes	6.3%	**18.3%**	**14.7%**	**28.3%**
Pre-sacral nodes	0.0%	2.7%	1.0%	8.7%
Cystectomy bed	1.4%	**7.7%**	**2.6%**	**27.2%**
Peri-rectal/rectosigmoid area	1.8%	3.5%	3.0%	5.3%
Pelvic sidewall nodes - NOS	0.0%	**2.1%**	**2.1%**	**3.8%**
Other - NOS (psoas muscle, iliacus muscle, vaginal apex)	0.0%	2.0%	1.7%	2.3%

Rola uzupełniajacej radioterapii po cystektomii

Wskazania opcjonalne:

N+

Margines (+)

≥T3b

Dziękuję