

Tratamiento QT Adyuvante en el Cáncer de Vejiga

Luis Paz Ares

**Hospital Universitario Virgen del
Rocio**

&

**Instituto de Biomedicina de
Sevilla**



Introducción

El tratamiento estándar del carcinoma vesical invasivo (CVI) localizado es la cistectomía radical

La recidiva sistémica es la principal causa de fallo al tratamiento quirúrgico, lo que sugiere la existencia temprana de micrometástasis

La QT basada en cisplatino es efectiva en la enfermedad avanzada, y en el contexto neoadyuvante

El papel de la QT adyuvante en el CVI ha sido estudiado durante las últimas 3 décadas.

QT Adyuvante (Subóptima)

AUTOR	Estadio	N	TTO	SG (5a)
Richards	cT3, Nx	129	RT	35%
			RT+FU/ADM	37%
Studer	pTa-T2, Nx	77	CX	54%
			CX+CDDP	57%

QT Adyuvante (Optima)

AUTOR	Estadio	N	TTO	SLE (3a)	SG(5a)
Skinner	pT3-4,Nx	91	CX	46%*	46%*
			CX+ CISCA	70%	70%
Stockle	pT3-4,N+	49	CX	19%*	0%*
			CX+ MVAC	73%	63%
Freiha	pT3-4,N+	55	CX	44%*	40%
			CX+ CMV	65%	38%

* significativo

QT Adyuvante: Ensayos Recientes

USC: pT1-2 (p53+)

MVAC x3

Grupo Italiano: G3pT2-4, N+

Cis/Gem x4

SOGUG/AEU: pT3-4, N+

Cis/Gem/Taxol x4

EORTC: pT3-4, N+

MVAC o Cis/Gem x4

BRAZO CONTROL: OBSERVACION

US Intergroup - Ensayo en P53 +

Elegibilidad:

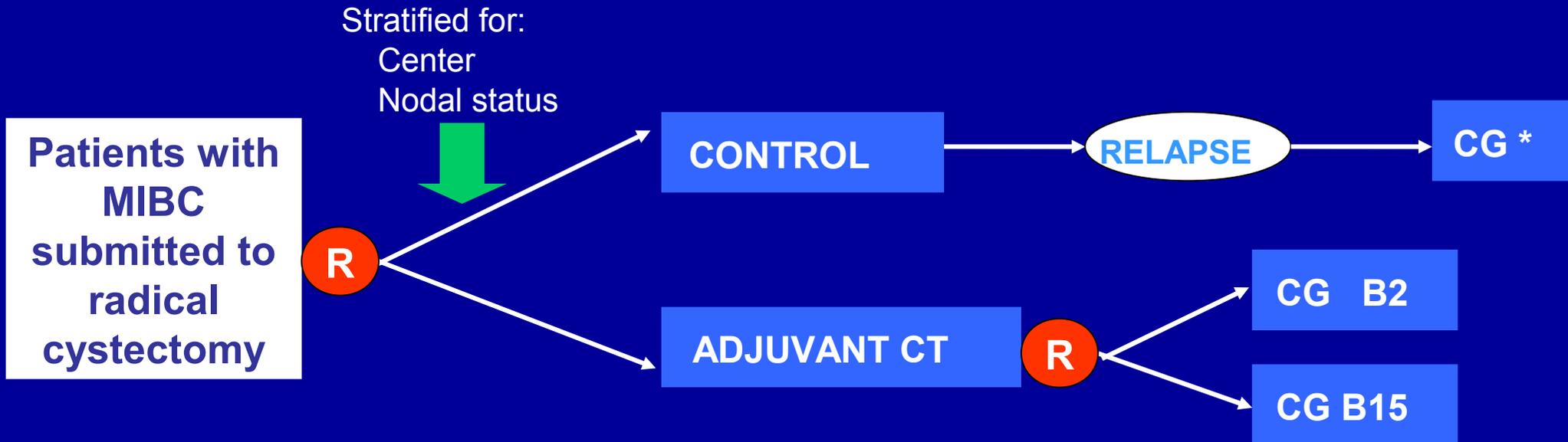
- Cistectomía + LDNB
- pT1-T2
- P53 + (IHC)

Objetivos:

- SLP
- SG

	MVAC	Control	p
N	58	56	
SLP-5a	85%	84%	0.86
SG-5a	86%	86%	0.75

Study design



CG B2: Cisplatin 70 mg/m² d2; Gemcitabine 1000 mg/m² dd1,8,15; every 28 days

CG B15: Cisplatin 70 mg/m² d15; Gemcitabine 1000 mg/m² dd1,8,15; every 28 days

*B2 or B15 according to investigator discretion

MIBC: Muscle-Invasive Bladder Cancer

Results

Randomly assigned
n=194
From Sep 2001 to Jul 2007

Allocated to Control arm
n= 92

Allocated to CG arm
n=102

Evaluable n=86*
Received as allocated n=86

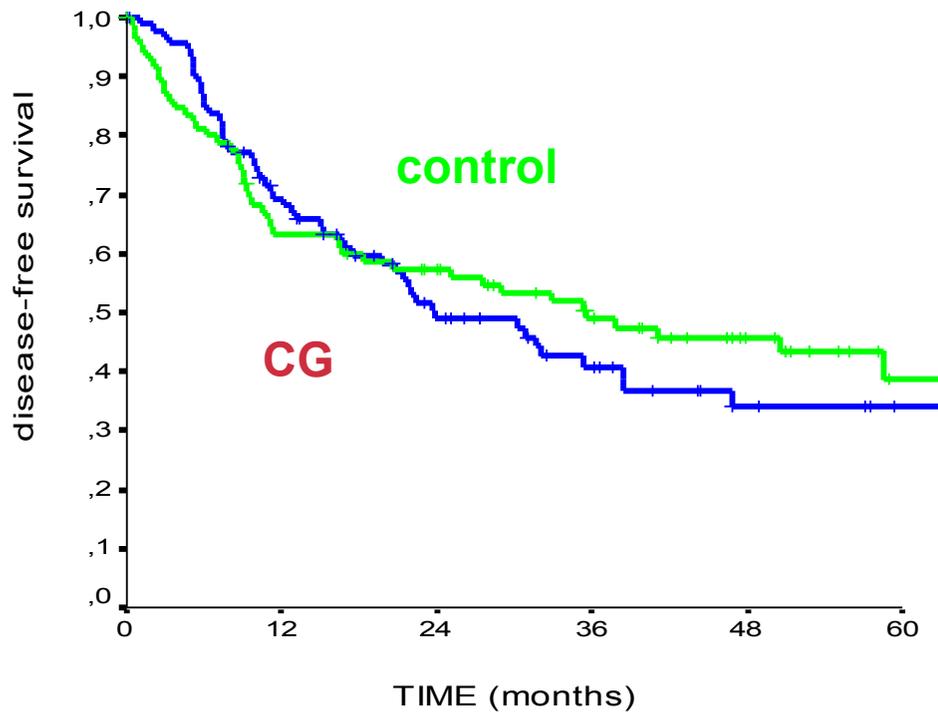
Evaluable n= 97*
Received as allocated n= 89
Did not receive CG n=8**

*6 pts in control arm and 5 pts in CG arm were lost after randomization

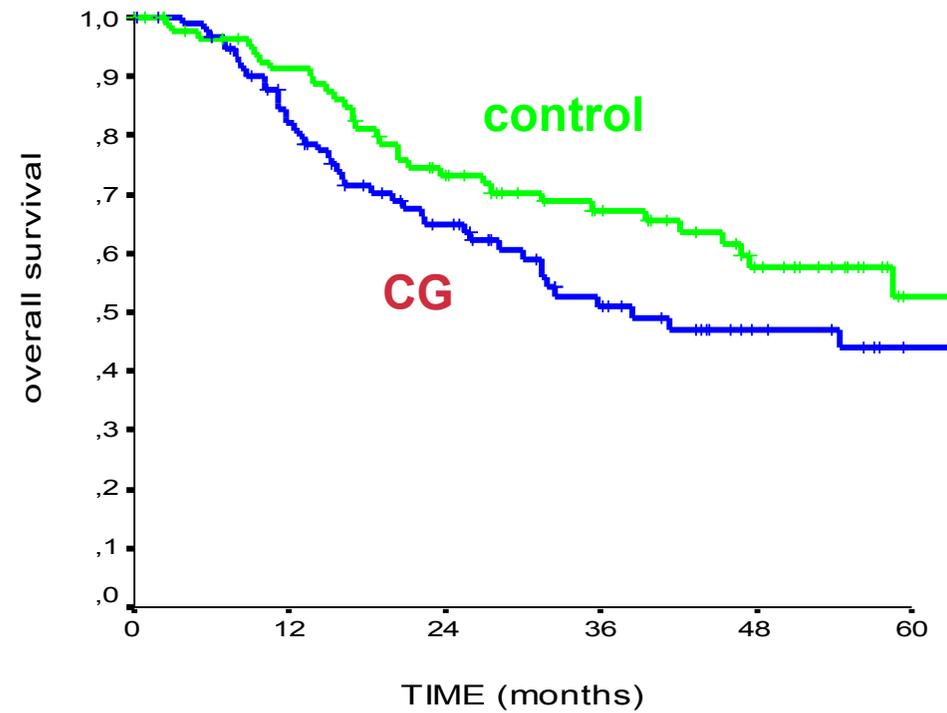
** refusal of 8 pts after randomization

Outcome

Progression-Free Survival



Overall Survival

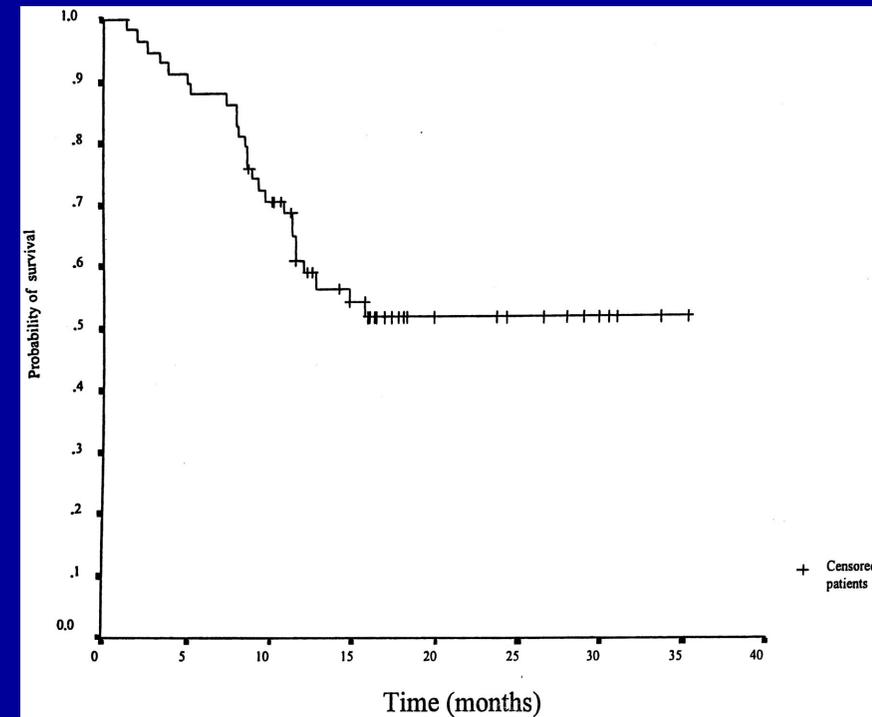


Regimen PCG

Paclitaxel / Cisplatino / Gemcitabina

- Ensayo Fase I-II
- Regimen
 - Paclitaxel 80 mg/m² d1 & d8
 - Cisplatino 70 mg/m² d1
 - Gemcitabina 1000 mg/m² d1 & d8
- Toxicidad – hematológica
 - Neutropenia febril: 11%
- **Respuesta:**
 - **RR: 77.6%**
 - **Tasa CR: 27.6%**

SG (N=58)

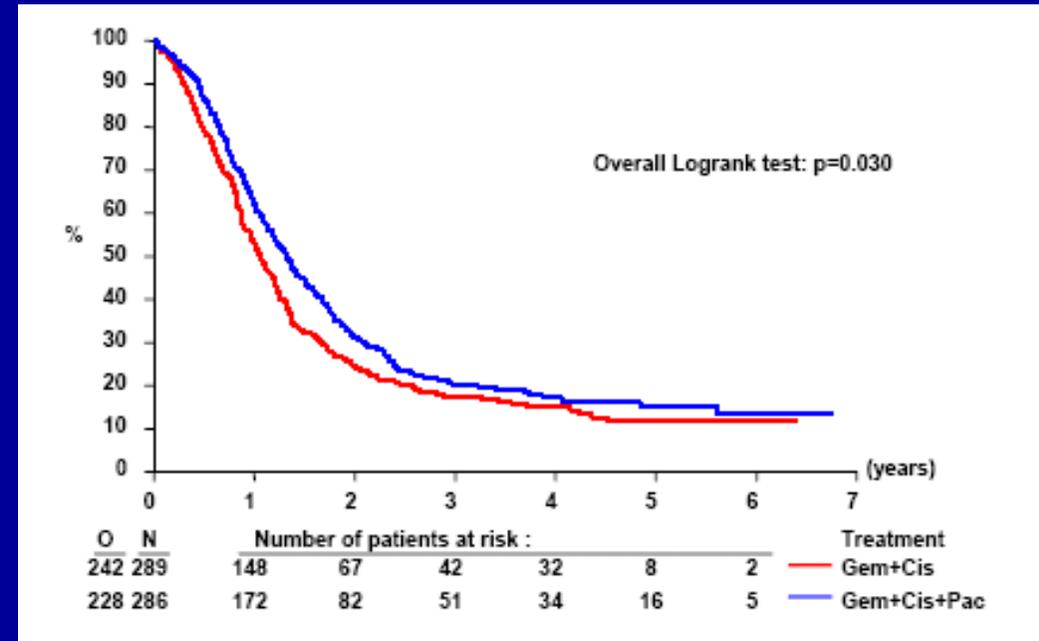
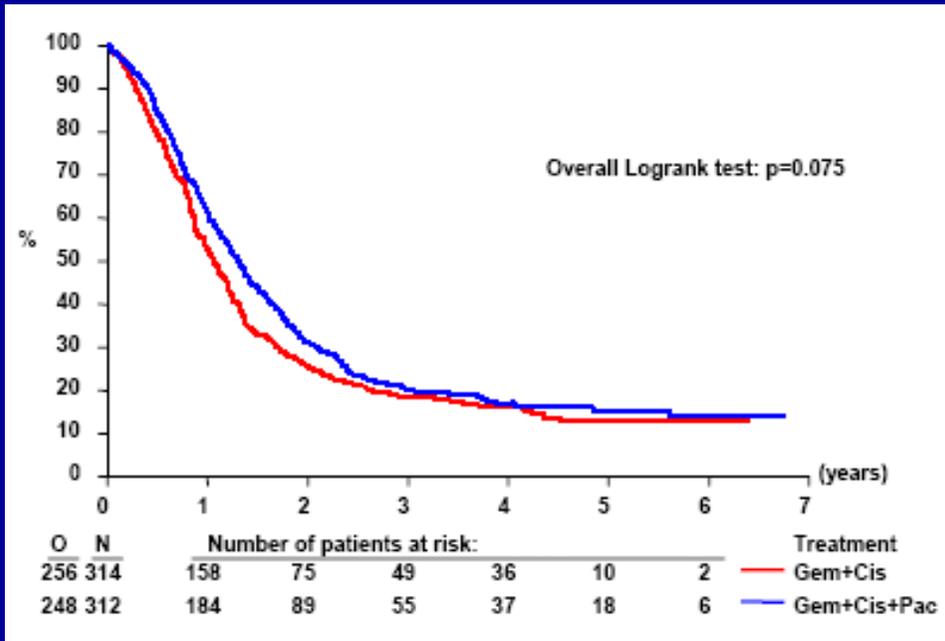


Bellmunt et al., J Clin Oncol 2000

Regimen PCG

Paclitaxel / Cisplatino / Gemcitabina

- Ensayo de Fase III EORTC-SOGUG (v CG)
- RR: 57% v 46% (p = 0.02)



Todos los pacientes (ITT)

Pacientes Elegibles

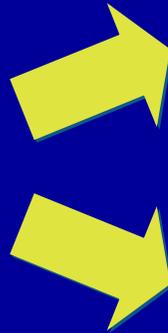
SOGUG 99/01 - Diseño

Ensayo Multicéntrico Aleatorizado de Fase III

Eligibilidad:

- CCT
- Post- Cistectomía
- pT3-4 y/o pN+
- PS 0-1
- CrCl > 50 ml/min

R
A
N
D
O
M
I
Z
E



PCG x 4

Observación

PD

Estratificación:

- PS: 0 v 1
- pN: N0 v N+

Objetivos

- **Primario**
 - Supervivencia Global (SG)
- **Secundarios**
 - Supervivencia Libre de Progresión (SLP)
 - Tiempo al Fallo del Tratamiento (TFT)
 - Supervivencia Específica
 - Toxicidad
 - Marcadores Moleculares

Estadística

- Aumento en SG a 2 años del 15% (de 50% a 65%)
- HR: 0.77
- Alfa: 0.05 (bilateral)
- Beta: 0.2; Poder: 80%
- **N = 340** pacientes (170 por brazo)

Eligibilidad

- **CCT** de la vejiga
- **pT3-4 and/or pN+**
- **≤ 8 semanas post-cistectomía**
- **ECOG PS 0-1**
- **Función renal adecuada (CrCl > 50 ml/min)**
- **No QT o RT previa**
- **Ausencia de comorbilidad relevante**
- **Ausencia de neoplasias previas (5 años), excepto ca situ cervical, ca superficial de vejiga o basalioma)**
- **Consentimiento informado**

Desarrollo del Ensayo

- Grupos colaboradores: SOGUG & GUO-AEU,
- 24 Centros
- Inicio: Julio 2000
- **Cierre prematuro:** Julio 2007 (escaso reclutamiento, disponibilidad de paclitaxel)
- Patients incluidos: **142**
- Análisis: Marzo 2010

Flow Chart

142 pacientes
Randomizados

PGC
68 pacientes

Observación
74 pacientes

63 pacientes Tto
según protocolo

72 pacientes
Follow-up

1 pt fallo screening (M1)
1 pt muerte temprana
1 pt deterioro PS
2 pt rechazo tratamiento

2 pacientes
QT adyuvante

Flow Chart

142 pacientes
Randomizados

PGC
68 pacientes

Observación
74 pacientes

**Población
ITT**

63 pacientes Tto
según protocolo

72 pacientes
Follow-up

1 pt fallo screening (M1)
1 pt muerte temprana
1 pt deterioro PS
2 pt rechazo tratamiento

2 pacientes
QT adyuvante

Características de los Pacientes

	PCG x 4	Observación
Edad Mediana, años	63 (46-76)	62,5 (35-76)
Género		
Varón	65	61
Hembra	3	13
Histología		
CCT	66	73
Mixto-CCT	2	1
PS (ECOG)		
0	38	44
1	30	30

Características de los Pacientes

	PCG x 4	Observación
Tiempo desde Cystectomía, días	47 (14-91)	48,5 (18-83)
Estadio Patológico		
T3N0	21 (31 %)	20 (27 %)
T4 N0	11 (16 %)	10 (13,5%)
Any T N1	20 (29 %)	22 (30 %)
Any T N2	15 (22 %)	21 (28%)
Any T N3	1 (1,5 %)	1 (1%)

Características de los Pacientes

	PCG x 4	Observación
Tiempo desde Cystectomía, días	47 (14-91)	48,5 (18-83)
Estadio Patológico		
T3N0	21 (31 %)	20 (27 %)
T4 N0	11 (16 %)	10 (13,5%)
Any T N1	20 (29 %)	22 (30 %)
Any T N2	15 (22 %)	21 (28%)
Any T N3	1 (1,5 %)	1 (1%)
	47 %	41 %
	53 %	59 %

Tratamiento con PCG

- Población de Seguridad: 63 pacientes
- 51 pacientes (81%) recibieron 4 ciclos de PGC
- Pacientes con G-CSF:
 - 4 (1^{er} ciclo)
 - 5 (2^{do} ciclo)
 - 6 (3^{er} ciclo)
 - 5 (4^{to} ciclo)

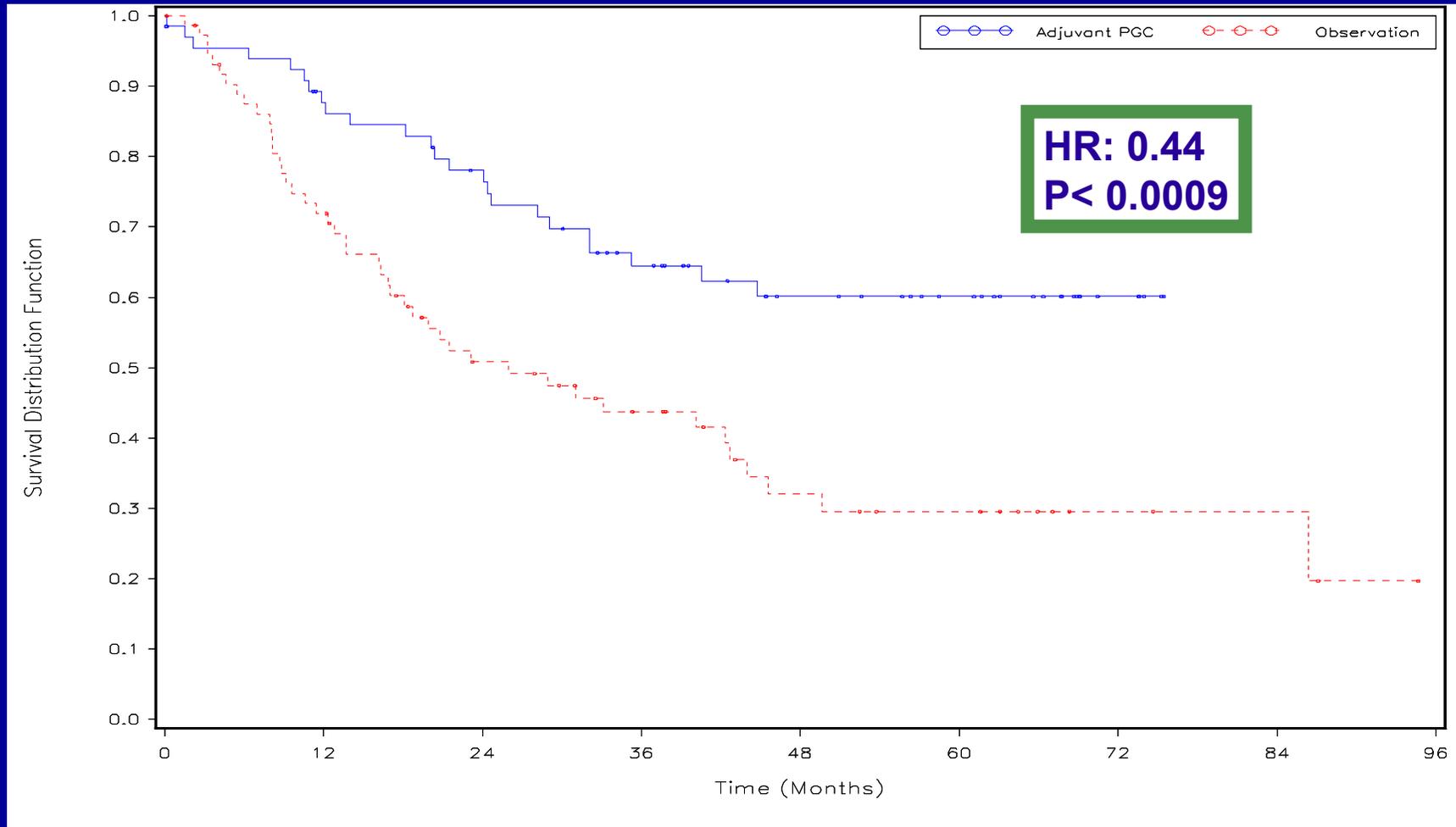
PCG Toxicidad

	Pacientes (%) con toxicidad			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Anemia	24 (38%)	27 (43%)	3 (5%)	-
Neutropenia	6 (10%)	15 (24%)	18 (29%)	8 (13%)
Neutropenia Febril	2 (3%)	1 (2%)	4 (6.5%)	2 (3%)
Trombopenia	4 (6.5%)	1 (2%)	8 (13%)	1 (2%)
Astenia	19 (31%)	13 (21%)	9 (14%)	-
Anorexia	16 (26%)	5 (8%)	1 (2%)	*1 muerte tóxica (sepsis)
Nausea	12 (19%)	15 (24%)	4 (6.5%)	
Vomitos	9 (14%)	13 (21%)	5 (8%)	
Mucositis	4 (6.5%)	4 (6.5%)	1 (2%)	-
Diarrea	11 (18%)	11 (18%)	1 (2%)	-
Alopecia	11 (18%)	14 (23%)	6 (10%)	-
Neurotoxicidad	12 (20%)	1 (2%)	-	-
Renal	13 (21%)	2 (3%)	2 (3%)	1 (2%)
Hipersensibilidai	1 (2%)	1 (2%)	-	-
Alopecia	11 (18%)	14 (23%)	6 (10%)	-

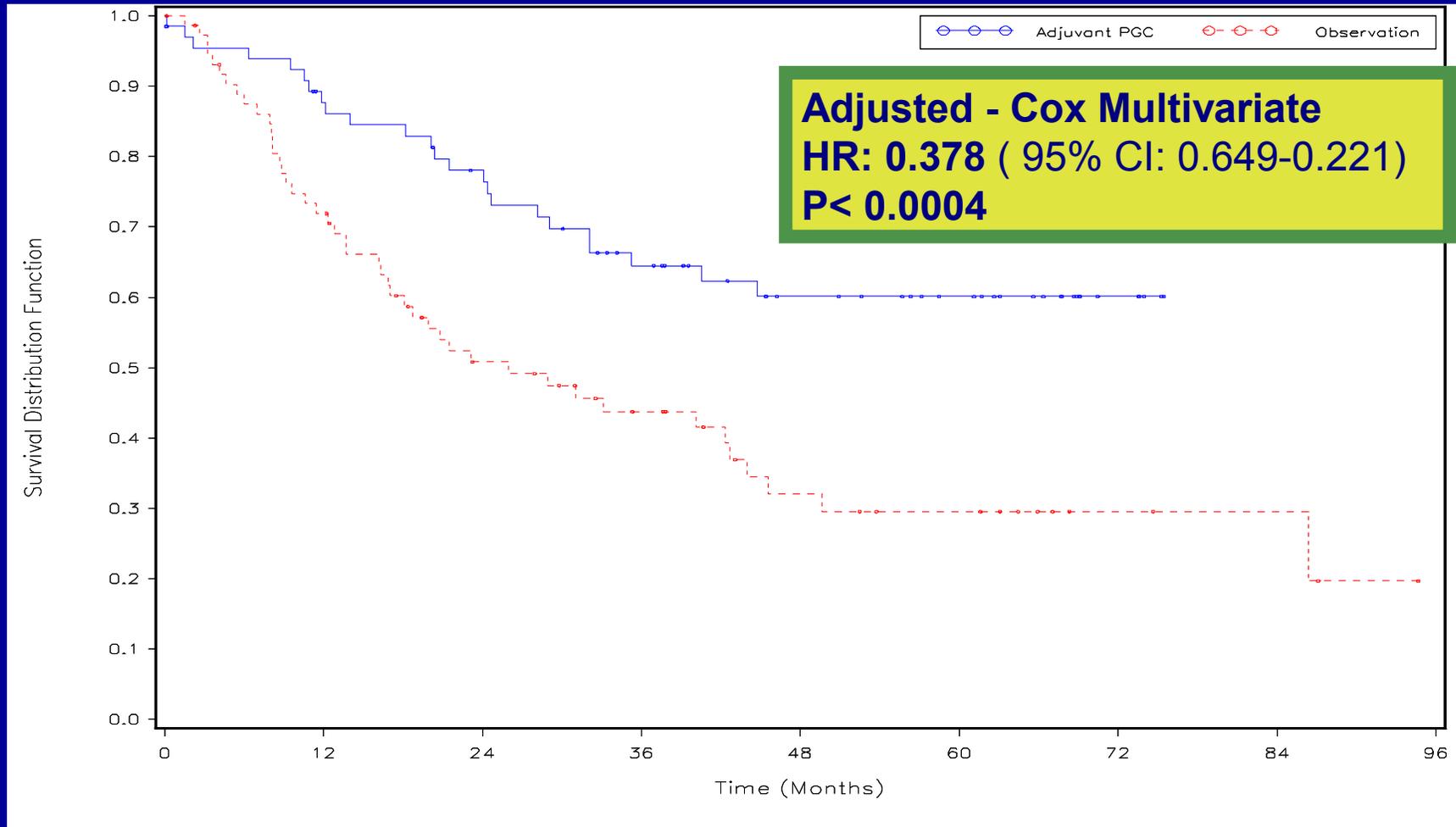
Evolución

- Mediana de **seguimiento**:
 - Todos los pacientes: 29.8 meses (1-95)
 - Pacientes vivos: **51 meses** (2-95)
- **Exitus: 69 pacientes (49%)**
 - PCG: 24 (36%)
 - Observación: 45 (61%)
- **Progresión: 76 pacientes (54%)**
 - PCG: 30 (44%)
 - Observación: 54 (73%)

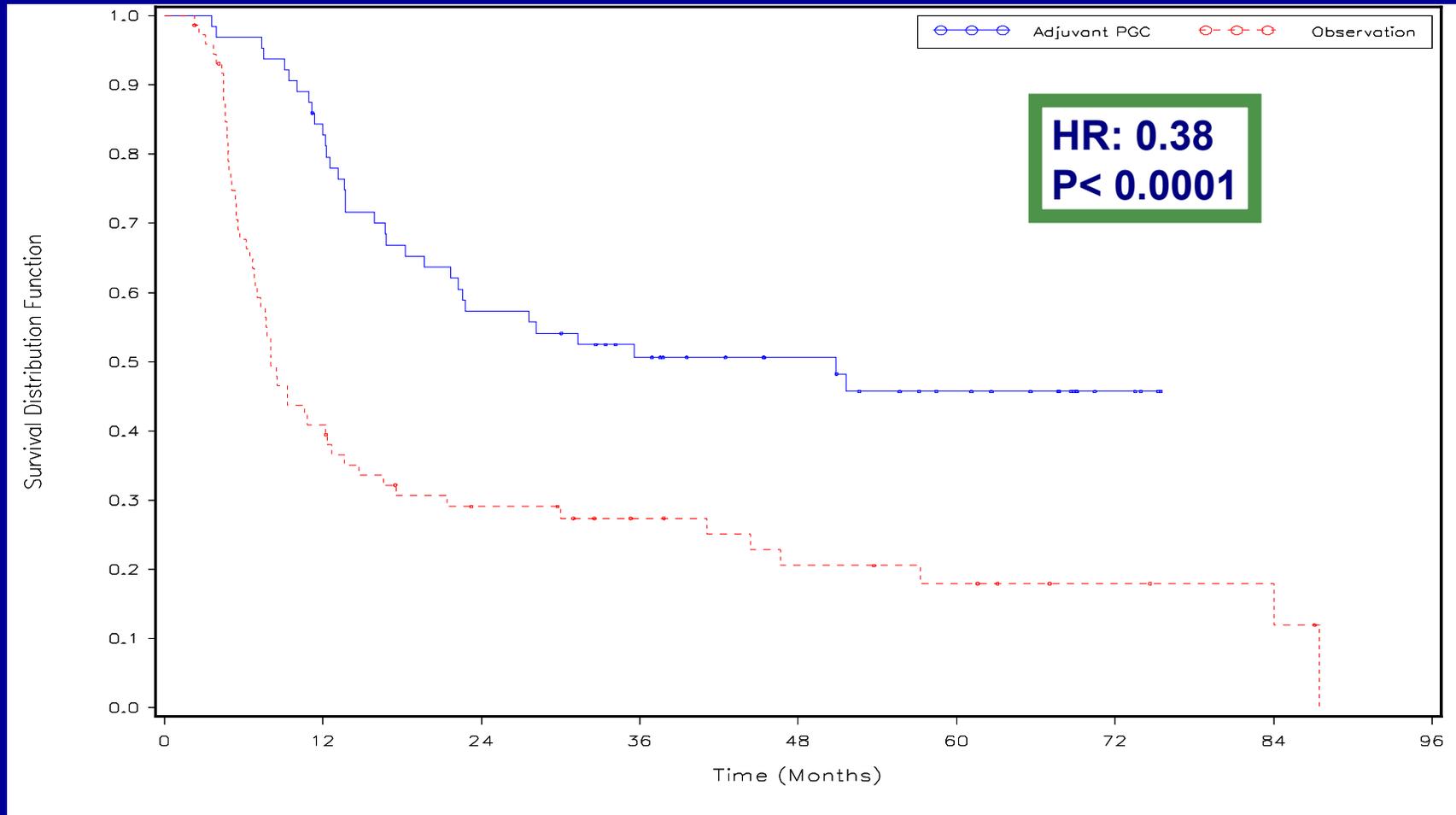
Supervivencia Global - ITT



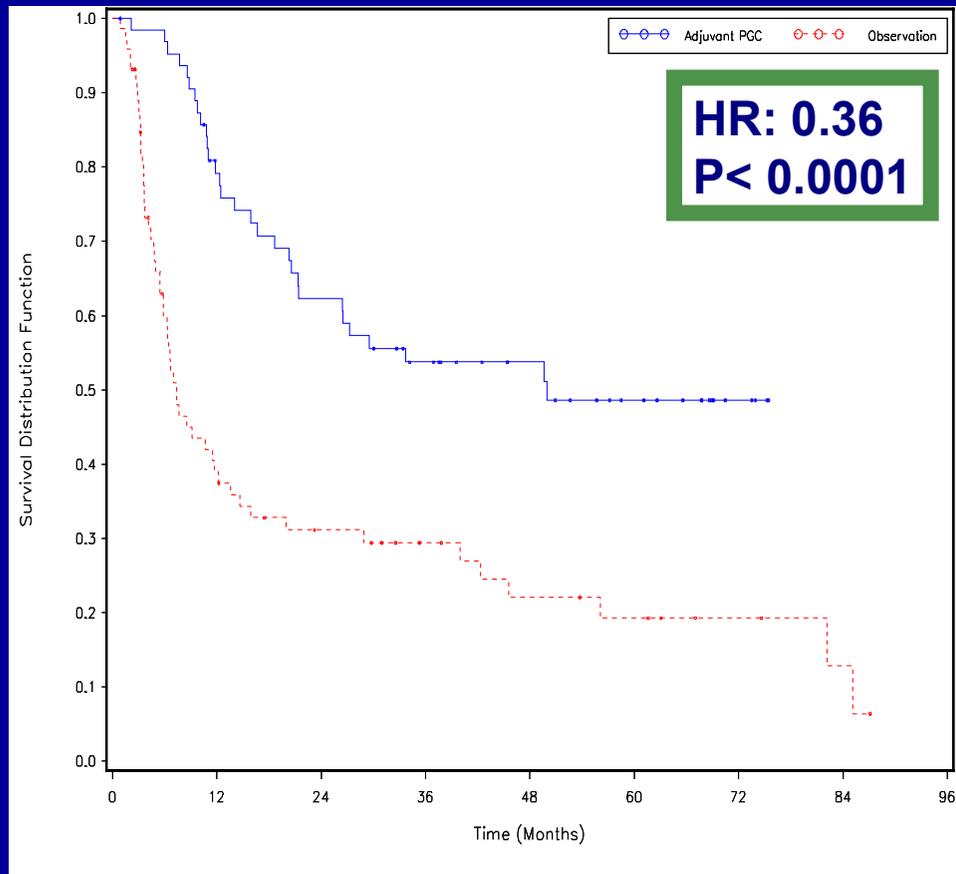
Supervivencia Global - ITT



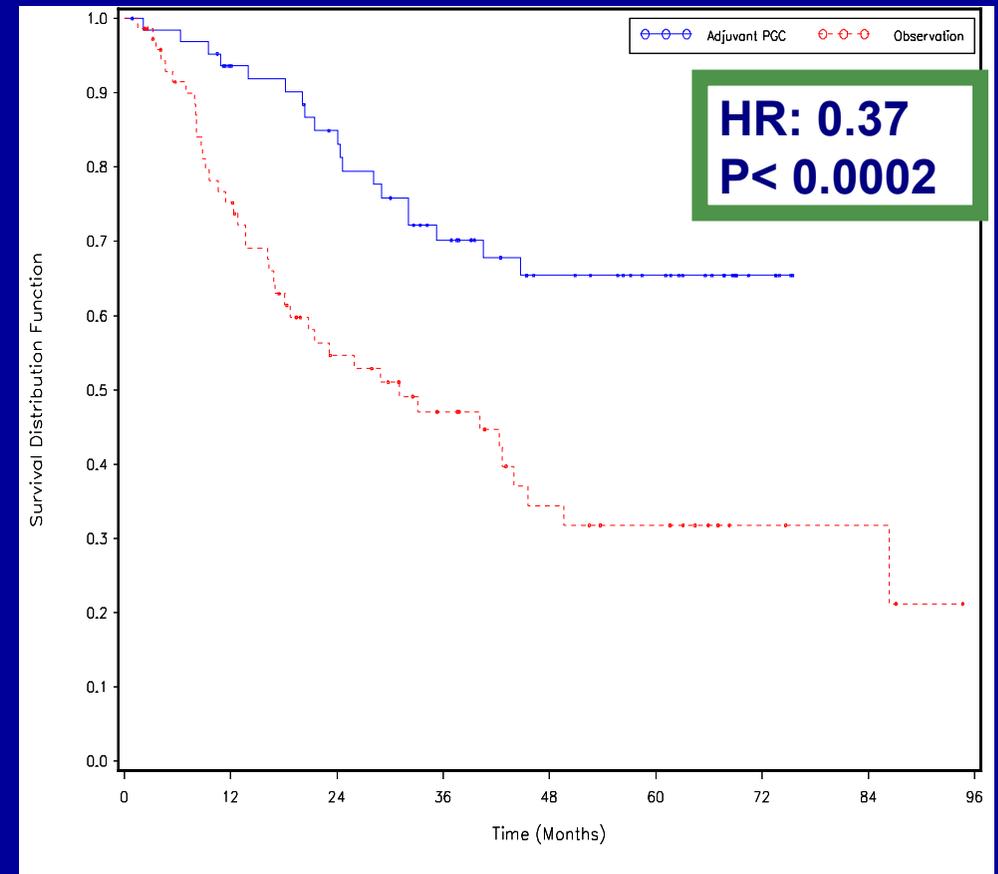
Supervivencia Libre de Progresión - ITT



TFT – ITT



Supervivencia Específica - ITT



Tratamiento a la Recidiva

	PCG N= 30	Observación= 54
QT adicional	16 (53 %)	38 (70%)
QT basada en platino	13 (43%)	33 (61%)
QT sin platino	3 (10%)	5 (9%)

Conclusiones I

- Los resultados de meta-análisis y algunos estudios recientes sugieren un impacto en supervivencia comparable con QT neoadyuvante y adyuvante
- Beneficio/Riesgo :
 - Incremento en la supervivencia (RR: 0.8-0.9)
 - La toxicidad es relevante

Conclusiones II

- El tratamiento adyuvante con el regimen PCG aumenta la supervivencia (y SLP, TFT y SE) en el presente estudio.
- El cumplimiento terapéutico ha sido elevado y el perfil de toxicidad aceptable.
- El tamaño final del estudio (cierre prematuro) limita la contundencia de las conclusiones.
- La realización de meta-análisis de los ensayos disponibles, y estudios adicionales con tratamientos basados en perfiles moleculares está justificado.

Instituciones & Investigadores

- H Univ Doce de Octubre, Madrid:
 - L Paz-Ares, D Castellano, F de la Rosa
- IVO, Valencia: E Solsona, V Guillem
- HUPA, Oviedo: E Esteban, M Hevia
- H Vall D´hebron, Barcelona:
 - J Bellmunt, J Morote
- HCU San Carlos, Madrid:
 - JL Gonzalez-Larriba, L Resel
- H Miguel Servet, Zaragoza: A Anton, LA Rioja
- HCULB, Zaragoza: A Saez, J Romero
- HUGTIP, Badalona: A Font, J Areal
- HU Juan Canalejo, A Coruña:
 - A Aparicio, M Gonzalez
- H Insular, Las Palmas: A Murias, N Chesa
- H Sta Maria, Lleida: R Aldabó, R Recasens
- H Fundación Alcorcon, Madrid:
 - J G-Donas, C Llorente
- H Cabueñes, Gijón:
 - I Pelaez, V Muruamendiaraiz

- H Clínico Univ, Valencia:
 - R G-Carbonero, M Gil Salom
- H V de la Victoria, Málaga: L Alonso
- H Clinic, Barcelona: B Mellado, R Gutierrez
- H Arnau de Vilanova, Lleida:
 - S Morales, J Guajardo
- H Dr Negrin, Gran Canaria: J Aguiar, J Isorna
- H Son Dureta, P Mallorca:
 - A Gonzalez, J Ferrutxe
- H Ramón Jimenez, Huelva: J Bayo, M Gomez
- H Jerez de la Frontera, Jerez:
 - E Jimenez, J Camacho
- CS Park Tauli, Sabadell: E Gallardo, D Garcia
- H Virgen de las Nieves, Granada:
 - P Ballesteros, JM Cozar
- H Dr Peset, Valencia: C Molins, C San Juan
- H M de Valdecilla, Santander:
 - M L-Brea, JL Gutierrez
- H Son Llatzer, P Mallorca: A Arrivi,