

2^η επιστημονική ημερίδα ουρολογικής ογκολογίας Βορείου
Ελλάδος

Καρκίνος ουροθηλίου κατώτερου
ουροποιητικού:

Νόσος pT3: κυστεκτομή και χημειοθεραπεία

Μωυσίδης Κυριάκος
Λέκτορας Ουρολογίας Α.Π.Θ.
Νοσοκομείο Παπαγεωργίου
Β' Ουρολογική Κλινική του Α.Π.Θ.
Διευθ. Καθηγητής Ε. Ιωαννίδης





Το 25% του φόρτου ενασχόλησης ενός ουρολόγου.

Τελικά είναι μία συχνή νόσος..

- 9^{ος} συχνότερος καρκίνος
- 380.000 νέες διαγνώσεις ετησίως.
- 150.000 θάνατοι ετησίως
- Άνδρες/γυναίκες : 3.8/1.0
- Τα τελευταία 35 χρόνια η θνησιμότητα έχει μειωθεί, όχι όσο θα θέλαμε.



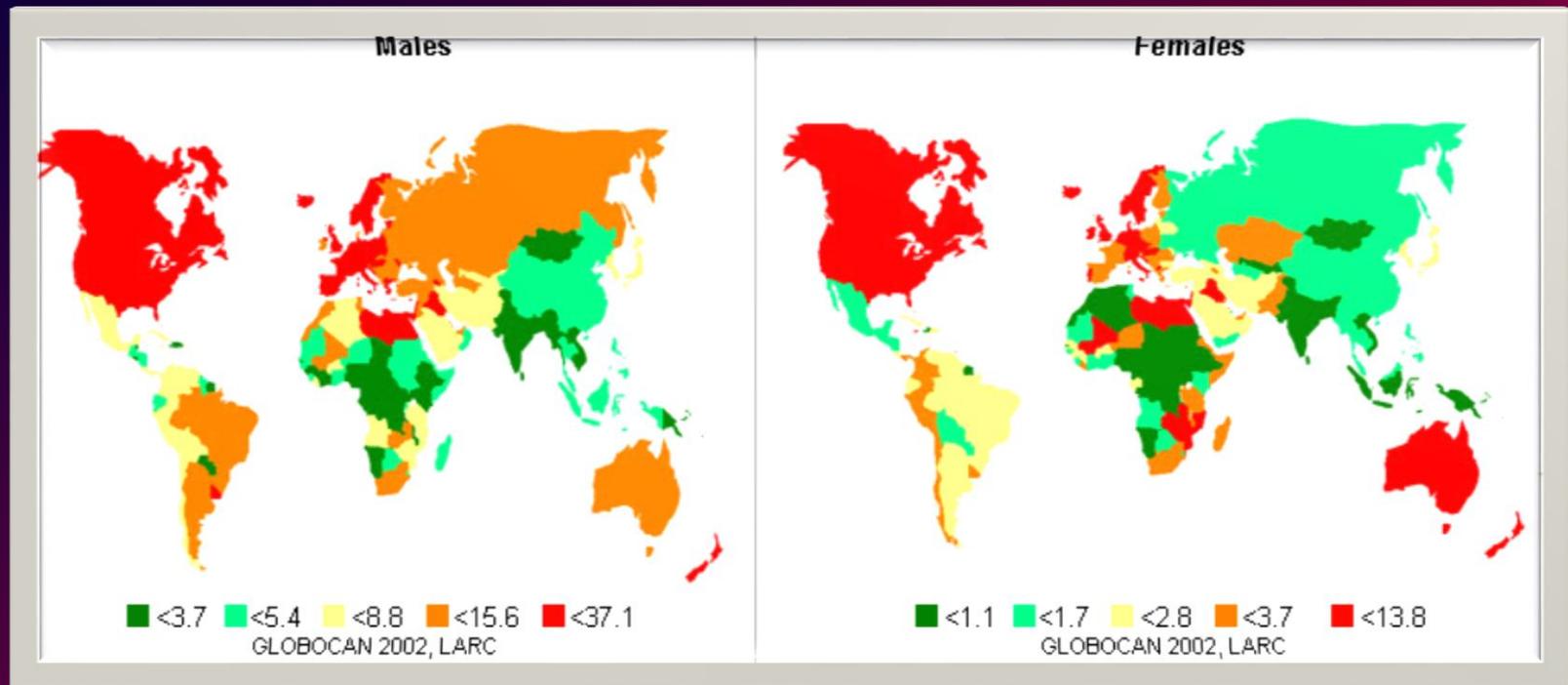
1 in 26
chance of developing
bladder cancer in men



1 in 84
chance of developing
bladder cancer in women

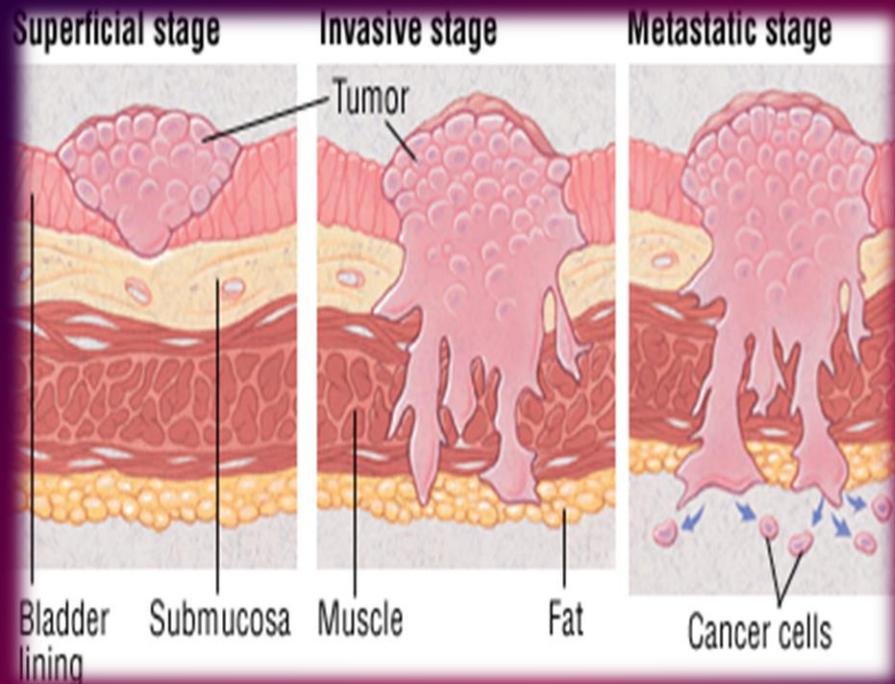
Τελικά είναι μία συχνή νόσος..

- Το 2010 και 20 χιλιάδες θάνατοι από την νόσο στον Καναδά. Υπολογίζονται 78.000 νέες διαγνώσεις
- Οι διαγνώσεις μπαίνουν σε μικρότερα στάδια και grade , αλλά :
- Το 20-40 % θα αναπτύξουν μυοδιηθητικό καρκίνο.
- Το 50 % θα αναπτύξουν μεταστάσεις.
 - Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29



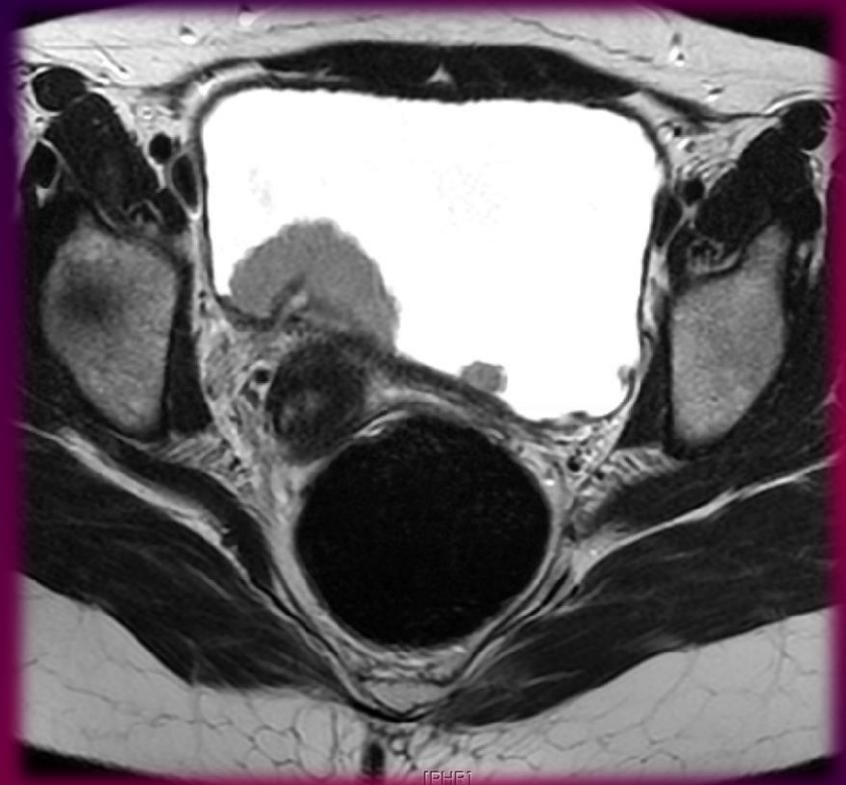
Ορισμός του T3 σταδίου Παθολογοανατομική διάγνωση

- T3 ο όγκος διηθεί τον περικυστικό ιστό.
- T3a μικροσκοπικά
- T3b μακροσκοπικά (περικυστική μάζα).
- Κλινικά δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο σταδίων.



Διάγνωση απεικονιστική T3 με :

- Η CT και η MRI , δεν μπορούν να αποκλείσουν το T3a.
- Μπορούν να βάλουν με σχετική ασφάλεια την διάγνωση για το T3b.
- Η MRI έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια (73-96%) στα μαλακά μόρια.
- Αυξάνει με τα σκιαστικά. 19-33% ανώτερη της CT.
- Σε ειδικά περιστατικά , CT δεν μπορεί να δ.δ. το Ta από το T3a.
- **Ann Surg Oncol. 2015 Jan 30.**



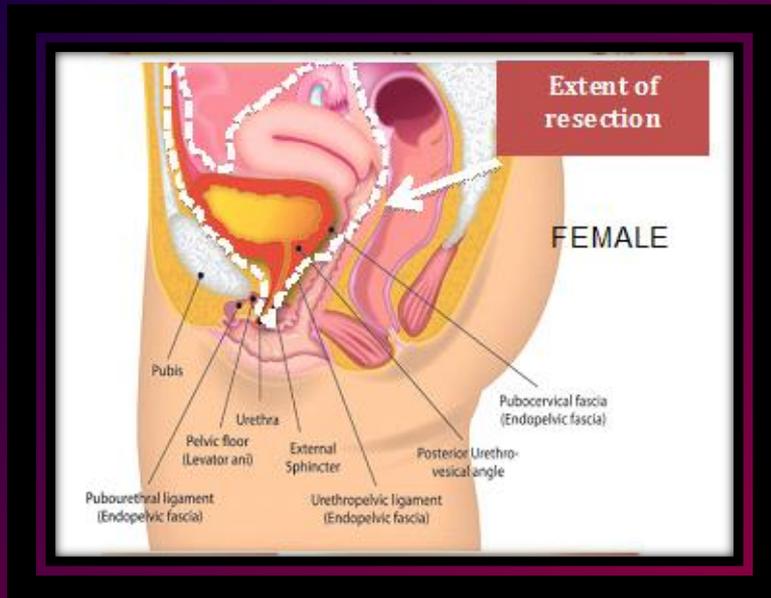
Η θεραπεία του T3 ριζική κυστεκτομή οποία κατά τις 'γραφές' περιλαμβάνει:

Άνδρες

- κύστη
- προστάτης
- σπερματοδόχες κύστεις
- περιφερικό άκρο ουρητήρων
- λεμφαδένες

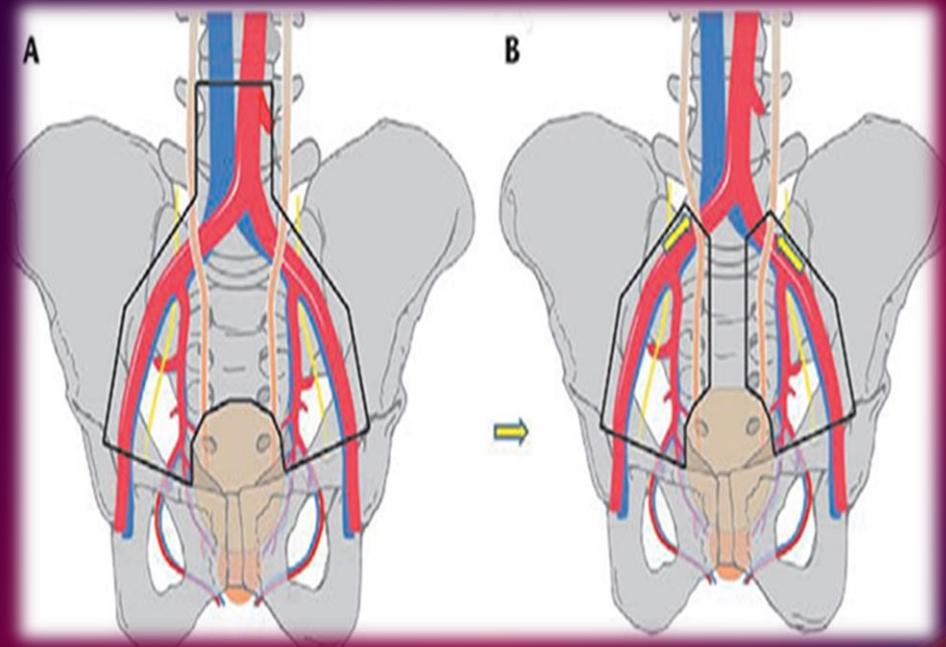
Γυναίκες

- κύστη
- μήτρα
- τράχηλος
- ωθήκες
- πρόσθιο τοίχωμα κόλπου
- ολόκληρη η ουρήθρα
- περιφερικό άκρο ουρητήρων
- λεμφαδένες



Ριζική κυστεκτομή και εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός (αναπόσπαστος χρόνος της επέμβασης)

- Έως και 10 λεμφαδένες θεωρείται ένας επαρκής λεμφαδενικός καθαρισμός.
- Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι ο εκτεταμένος έχει πλεονεκτήματα στο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σχέση με τον περιορισμένο.

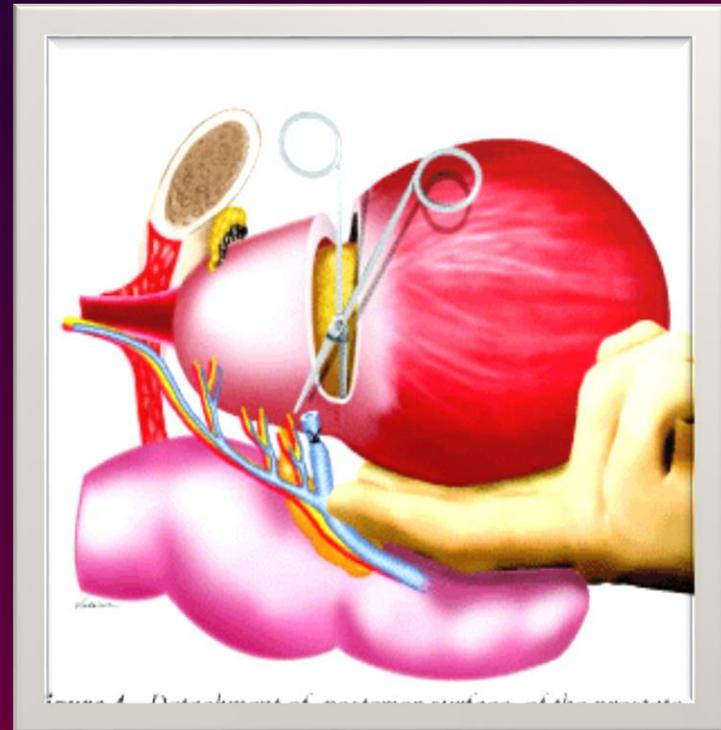


Μια διαφορετική άποψη της ριζικότητας
με πιθανόν παρόμοιο αποτέλεσμα



Διατήρηση του προστάτη αδένα

- Ουροθηλιακός καρκίνος μπορεί να υπάρχει στον προστάτη στο 26-33% .
- Στους υπόλοιπους ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική κυστεκτομή δεν υπάρχει ούτε ουροθηλιακός καρκίνος ούτε καρκίνος του προστάτη.

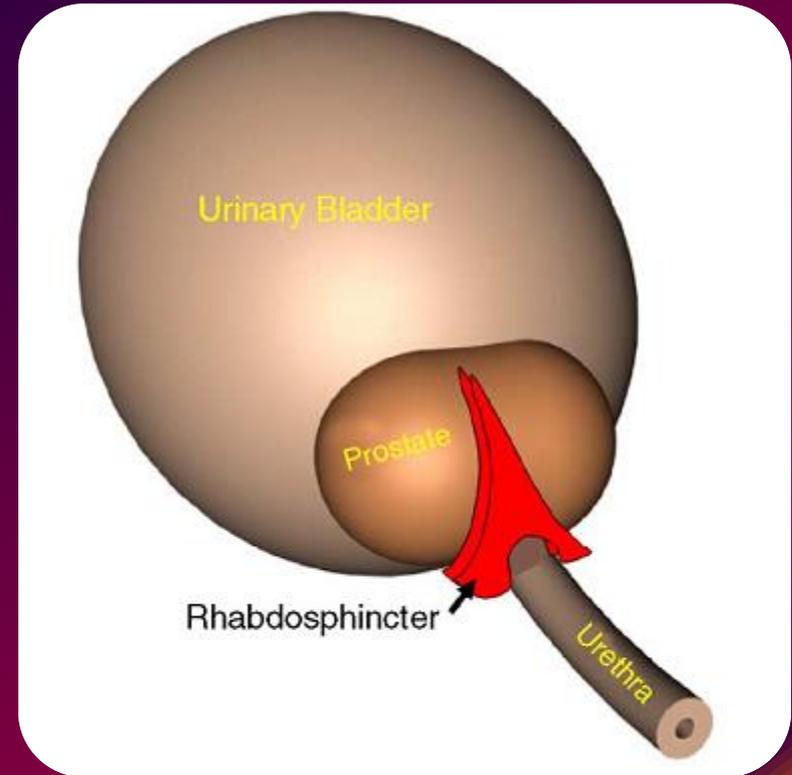


Gakis G et al. BJU Int. 2010;
105:468-71.

Άνδρες

Η ριζική χειρουργική υπό κρίση.

- Η διατήρηση τμήματος του προστάτη (κάψα, σπερματοδόχος κύστη) σχετίζεται με πιθανότητα ύπαρξης υποκλινικού CaP σε ποσοστό 23–54%
- 29% εξ' αυτών μπορεί να είναι κλινικά σημαντικοί με συνέπεια τοπική υποτροπή ή και μεταστατική νόσο



Abdelhady et al. BJU Int. 2007; 99:326-9

Pettus et al. Eur Urol. 2008; 53:370-5

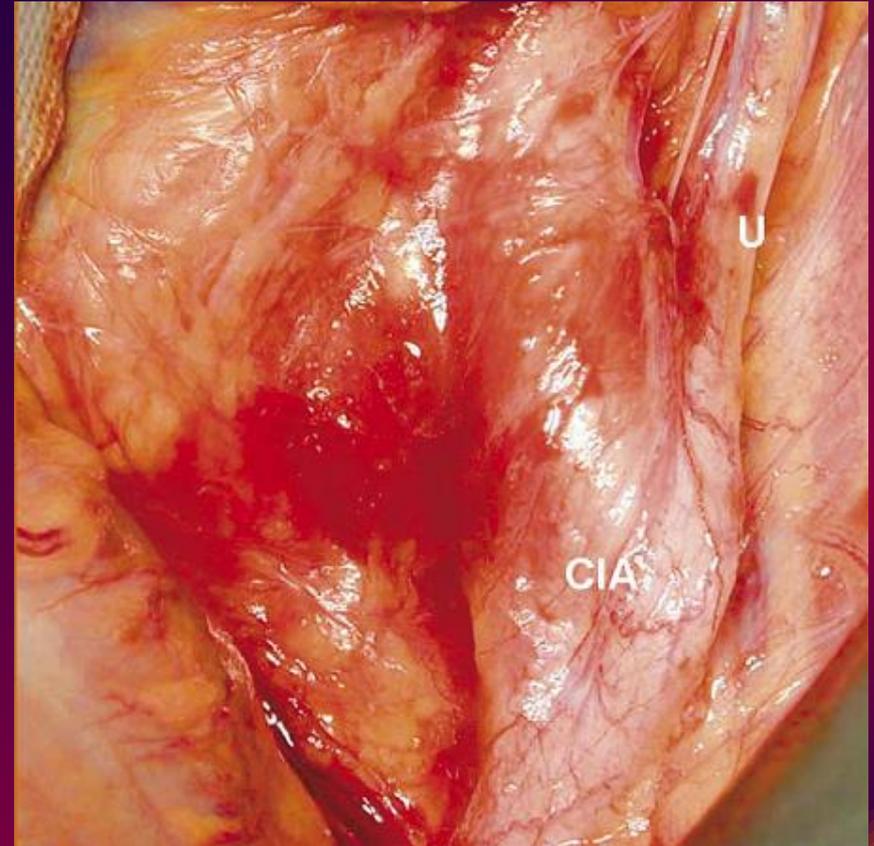
Weizer et al. Urol Oncol. 2007; 25:460-4

Άνδρες „ριζική κυστεκτομή,, T3

Η ριζική χειρουργική υπό κρίση.

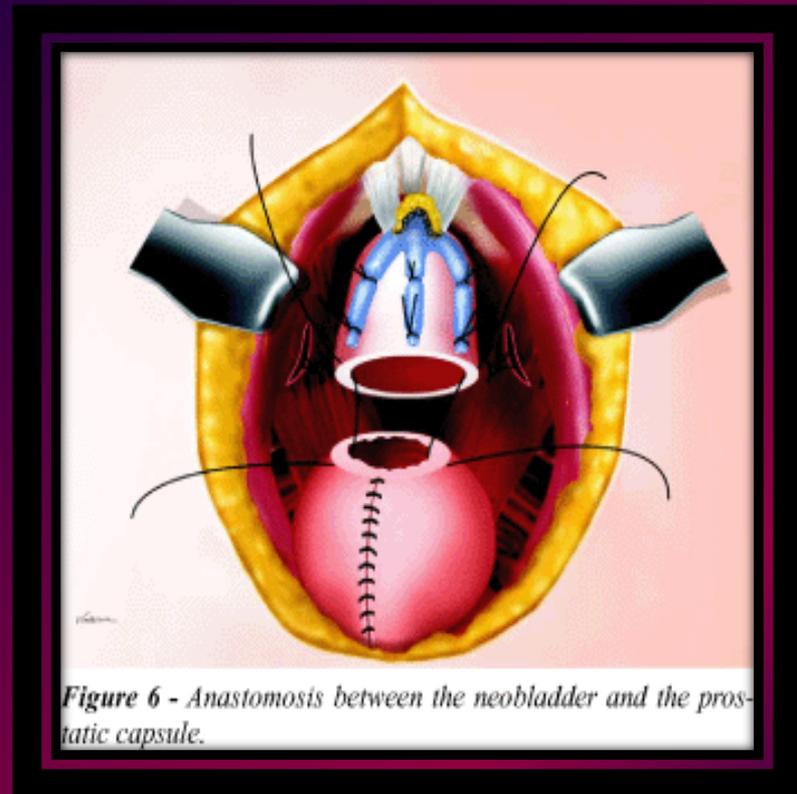
- Βελτίωση QoL - ορθότοπη εκτροπή
- Διατήρηση του ραβδοσφιγκτήρα και της μεμβρανώδους ουρήθρας
- Διατήρηση του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων για γονιμότητα, στυτική λειτουργία, εγκράτεια
- Διατήρηση των πυελικών αυτόνομων και αισθητικών νεύρων για βελτίωση στυτικής λειτουργίας, εγκράτειας

Πιθανότητα σε βάρος του ογκολογικού αποτελέσματος!



Διατήρηση της αυτόνομης νεύρωσης T3

- Διατήρηση της αυτόνομης νεύρωσης με διατήρηση των σπερματοδόχων κύστεων, με ή χωρίς την προστατική κάψα
- Ενθαρρυντικά αποτελέσματα (στυτική λειτουργία vs ογκολογικό αποτέλεσμα), αλλά...
- Μεγαλύτερο follow-up απαραίτητο

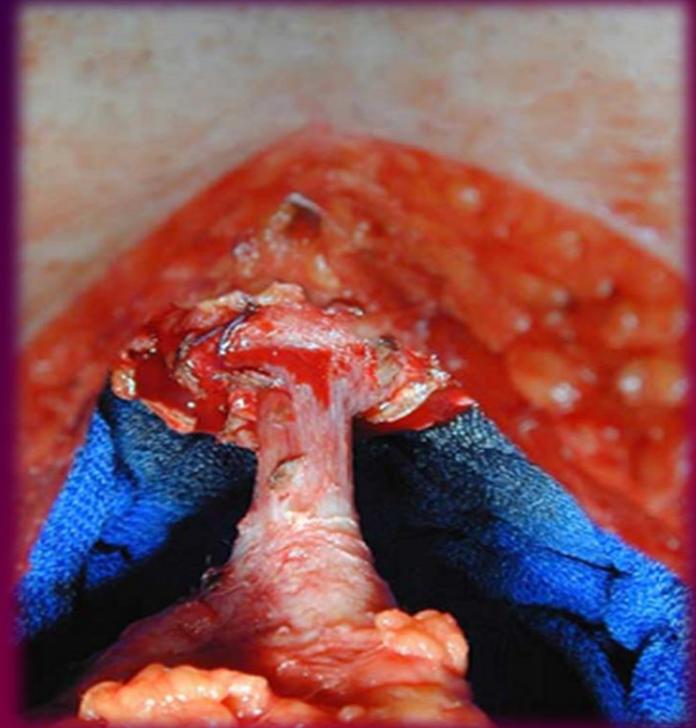


Ong CH et al. J Urol. 2010; 183:1337-41

Colombo R, Hautmann RE. Eur Urol. 2008; 53:203-7

Γυναίκες

- Ορθότοπη εκτροπή
- Διατήρηση ουρήθρας και αυτόνομης Νεύρωσης της πυέλου



Stenzl et al. J Urol. 1995; 154:2044-9.
Stenzl et al. EAU Update Series. 2005;
3:138-46

Eur Urology

Γυναίκες

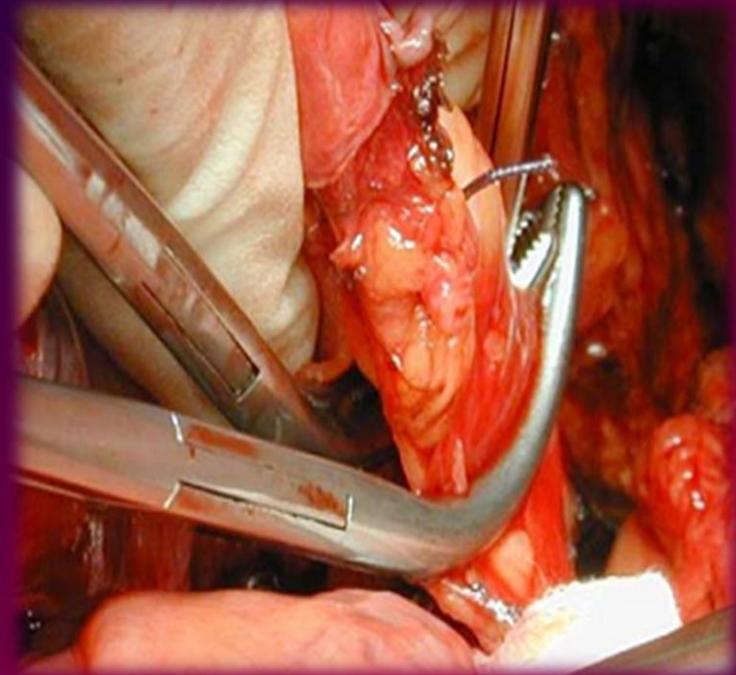
Υπό αίρεση

- Διατήρηση μήτρας και κόλπου
 1. Καλύτερη ανατομική στήριξη σε περίπτωση ορθότοπης εκτροπής
 2. Διατήρηση πυελικών αυτόνομων νεύρων



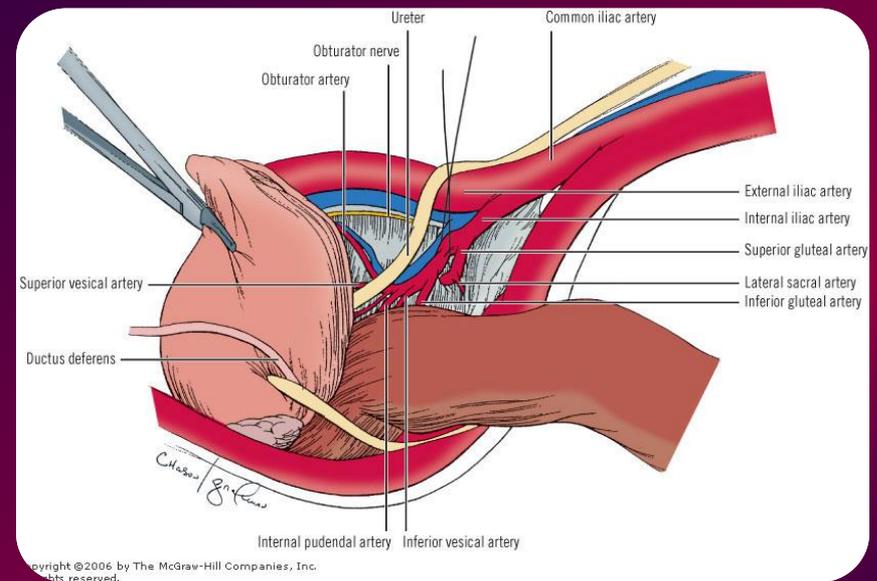
Περιφερικό άκρο ουρητήρα T3

- Το μήκος του περιφερικού ουρητήρα που πρέπει να αφαιρεθεί δεν είναι συγκεκριμένο
- Έκταση βλάβης, παρουσία Cis, είδος εκτροπής
- Ταχεία βιοψία περιφερικού άκρου ευαισθησία 74%, ειδικότητα 99.8%, ευαισθησία 98.3%



Περιφερικό άκρο ουρητήρα

- Διαδοχικές ταχείες βιοψίες
- Μετατροπή θετικών σε αρνητικά όρια
- Μείωση πιθανότητας υποτροπής στο ανώτερο ουροποιητικό

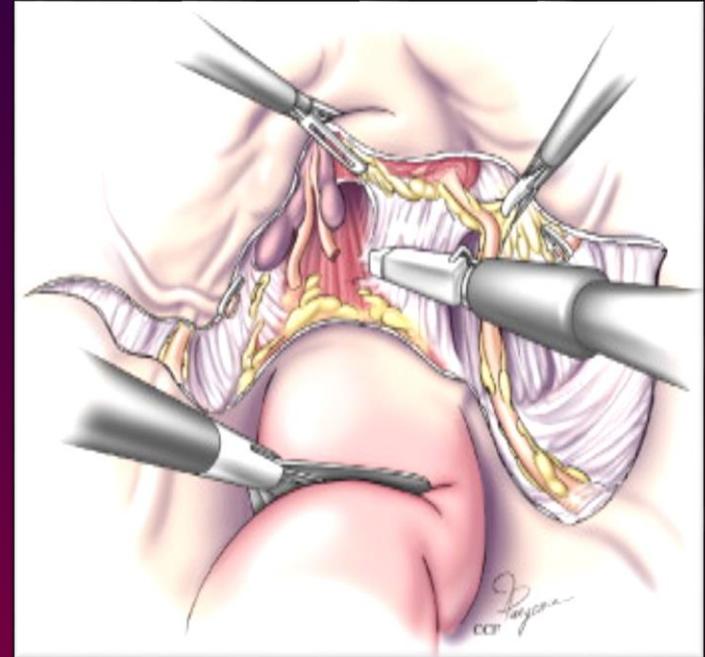


Tollefson et al. J Urol. 2010; 183:81-6.
Schumacher et al. J Urol. 2006; 176:2409-13

Ανοικτό – Λαπαροσκοπικό - Ρομποτικό

Χωρίς διαφορές στο :

1. Ογκολογικό αποτέλεσμα.
2. Λειτουργικό αποτέλεσμα.
3. Θετικά χειρουργικά χείλη.
4. Τοπική υποτροπή.
5. Απομακρυσμένες μεταστάσεις.
6. Στις μείζονες επιπλοκές.
 - [BJU Int 2012 Aug;110\(3\):434-44.](#)
 - [J Urol 2010 Feb;183\(2\):510-4.](#)



Κυστεκτομή σε ηλικιωμένους ασθενείς

- Ριζική κυστεκτομή θεραπεία εκλογής για εντοπισμένο MIBC αλλά και στον τοπικά εκτεταμένο.
- RCTs σε γηριατρικούς πληθυσμούς δεν υπάρχουν
- Θεραπευτικά διλήματα λόγω δημογραφικών αλλαγών
 - EAU Guide lines



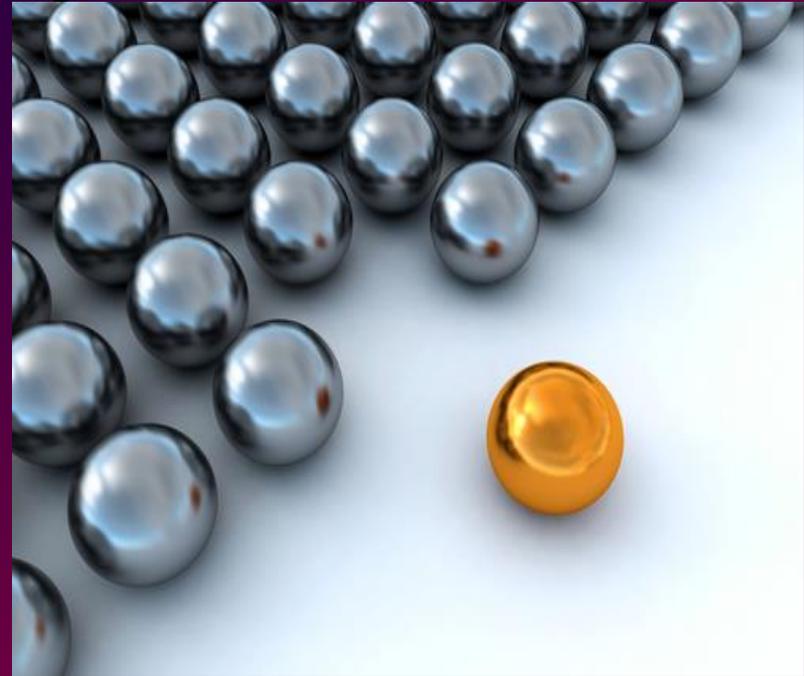
Κυστεκτομή σε ηλικιωμένους ασθενείς

- Τεκμηριωμένη ογκολογική υπεροχή της RC έναντι τεχνικών διατήρησης της κύστης σε ηλικιωμένους ασθενείς
 - *Chemise et al. BJU Int. 2008; 102: 284-90*
- Περιεγχειρητική θνησιμότητα 3χ- στους 70άρηδες (5,4%) και στους 80άρηδες (9,2%) 5χ σε σχέση με τους 60άρηδες (2%)
 - *Liberman et al. Urology. 2011; 77: 660-6*
- Παρόμοια αποτελέσματα για RC σε καλά επιλεγμένους ηλικιωμένους ασθενείς
- Τεχνικές διατήρησης της κύστης αποδοτικές σε ηλικιωμένους ασθενείς
 - *Pycha et al. Expert Rev Anticancer Ther. 2011; 11: 1863-70*



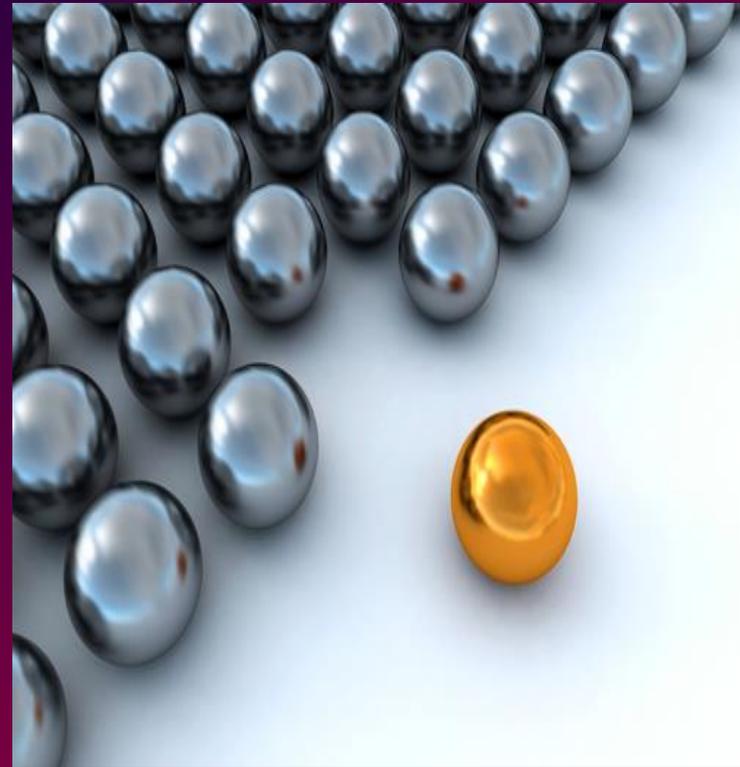
Ριζική κυστεκτομή η χρυσή λύση..

- Λύση των τελευταίων 40 χρόνων.
- Με αμφοτερόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό.
- Υψηλή εκτροπή.
- Με περιεγχειρητική θνητότητα 1,5-2 %- 9,3%.
- Νοσηρότητα 30- 64%.



Gold standard μας αρκεί ?

- Το 50% των ασθενών που θα κάνουν ριζική κυστεκτομή έχουν 5ετή επιβίωση.
 - World J Urol 2006 Aug;24(3):296-304.
 - J Clin Oncol 2001 Sep;19(3):666-75.
 - J Urol 2001 Apr;165(4):1111-6.



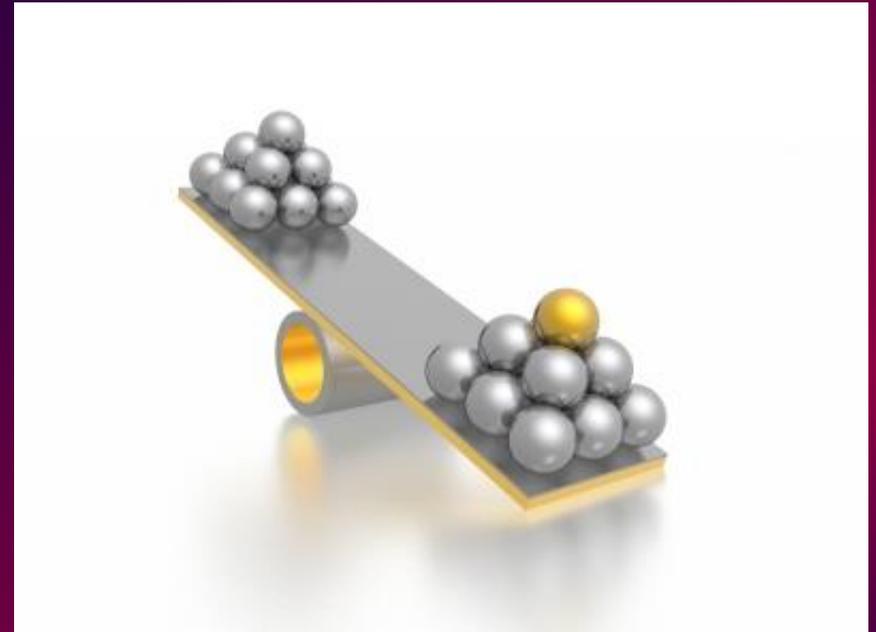
Υποσταδιοποίηση της νόσου

- Το 25% των ασθενών που υποβάλλονται σε ριζική κυστεκτομή, έχουν ήδη μυοδιηθιτικό καρκίνο και απομακρυσμένες μεταστάσεις.
- Οι ασθενείς αυτοί θα καταλήξουν.
- Αυτό αποτελεί αποτυχία των διαγνωστικών και θεραπευτικών χειρισμών.
 - Eur Urol 2009;55:303-5;discussion 5-6.



Πλεονεκτήματα προεγχειρητικής χημειοθεραπείας

1. Πρώιμη θεραπεία μικρομεταστάσεων.
2. Καλύτερη ανεκτικότητα.
3. Ισχυροποίηση του χειρουργείου μειώνοντας το στάδιο της νόσου.
4. Η απάντηση in vivo θα μας δώσει πληροφορίες για παραπέρα θεραπεία.
5. Καλύτερη διανομή του φαρμάκου στο καρκινικό κύτταρο



Προεγχειρητική χημειοθεραπεία ποιοι είναι οι ιδανικοί ασθενείς...

- Αναφέρεται σε όγκους με χαμηλό καρκινικό φορτίο, χωρίς μικρομεταστάσεις.
- Όταν υπάρχει υποψία ότι η χημειοθεραπεία θα είναι καλύτερα ανεκτή προεγχειρητικά.
- Ασθενείς που ανταποκρίνονται και κάνουν T0.
 - Urol Oncol 2011 May-Jun;29(3):252-8.

Evidence #1, The Spark

THE LANCET

Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis*

Volume 361, No. 9373, p1927-1934, 7 June 2003

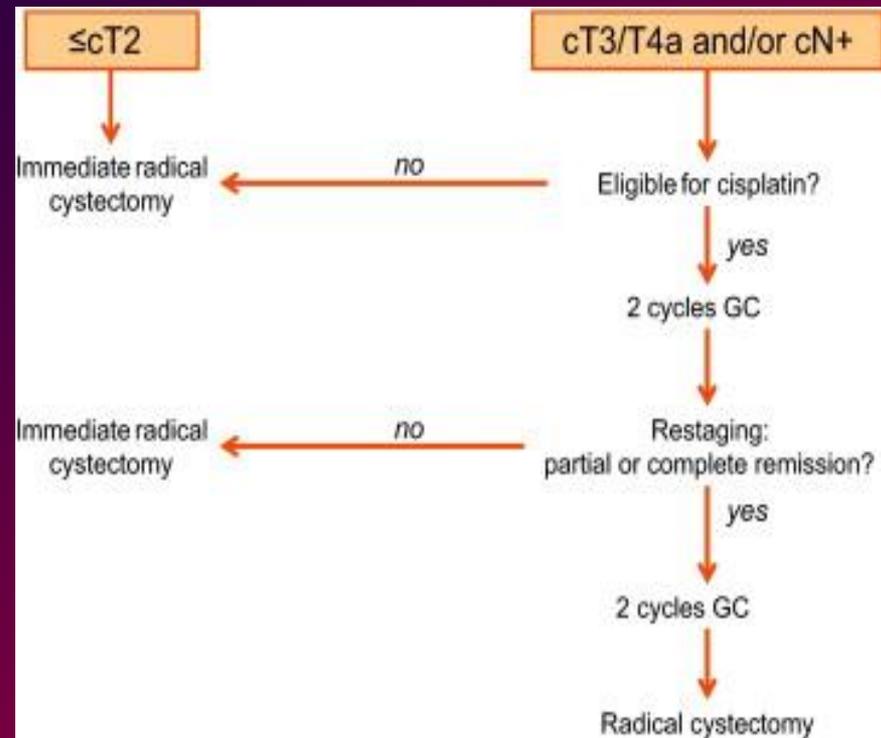
Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration

- A meta-analysis of ten randomized trials of NAC,
- 2,688 patients,
- significant relative reduction in the risk of death (**13%**) and improved 5-year survival from 45% to 50% ($P = .016$).

Προεγχειρητική χημειοθεραπεία

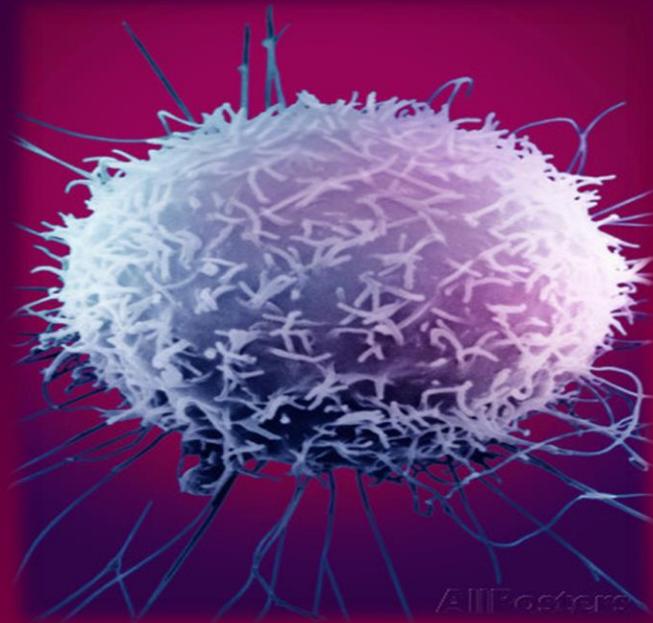
Οι αντιρρήσεις και οι απαντήσεις

- Η καθυστερημένη κυστεκτομή λόγω προεγχειρητικής χημειοθεραπείας δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών.
- J Urol 2003 Jan;169(1):116-7.
- Η νοσηρότητα της κυστεκτομής δεν αυξάνεται από την Π.Ε.Χ. (620 ασθενείς)
- Eur Urol 2004 Mar;45(3):297-303
- Οι ασθενείς που επιλέγονται πρέπει να είναι κατάλληλοι για ένα σχήμα με βάση την **σισπλατίνη** γιατί είναι το μόνο που απέδειξε την αποτελεσματικότητά του.
- J Clin Oncol 2011 Jun;29(16):2171-7.



Προεγχειρητική χημειοθεραπεία

- Το **αύριο στην πράξη**: Μοριακοί δείκτες από την Tur-BT μπορούν να έχουν προγνωστικό ρόλο.
- Το **σήμερα στην πράξη** : Η παρακολούθηση σε 2-4-6 κύκλους MVAC με CT – MRI- PET, μπορούν να απαντήσουν εάν ο ασθενής είναι ιδανικός.
- **Μελέτες δείχνουν ότι αποκαλύπτονται όλοι οι μη ανταποκρινόμενοι.**
- Cancer Sci 2007 Jan;98(1):113-7.
- **Ann Surg Oncol. 2015 Jan 30.**



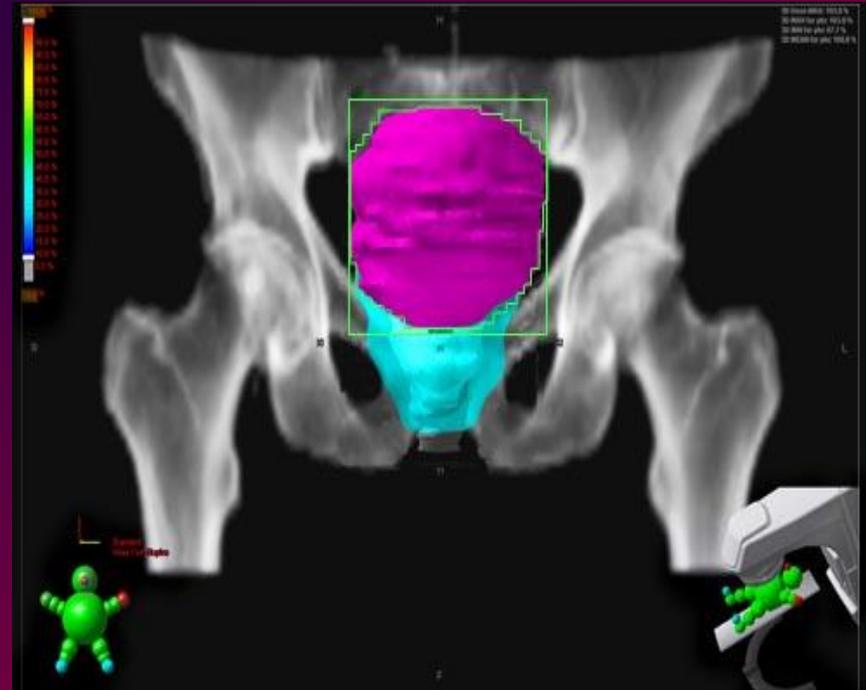
Προεγχειρητική χημειοθεραπεία

- Οι μεταanalύσεις δείχνουν μια μείωση 13% στην θνητότητα , που ισούται με 5-8% βελτίωση της επιβίωσης.
- Eur Urol 2005 Aug;48(2):202-205;
- Στα στάδια T3a και T3b υπάρχουν σαφείς ενδείξεις βελτίωσης της επιβίωσης .
- Eur Urol 2012 Jun;61(6):1229-38.



Προεγχειρητική ακτινοβολία

- Μπορεί να πετύχει υποστροφή του όγκου.
- Θα κάνει ένα πιο δύσκολο χειρουργικό πεδίο.
- Δεν έχει ένδειξη ακολουθούμενη εκτροπή με έντερο.
- Στις λίγες σειρές που υπάρχουν δεν φαίνεται να βελτιώνει την επιβίωση.
- Δεν συστήνεται.
 - Urol Oncol 2013 Apr;31(3):
 - 359-65.



Πλεονεκτήματα επικουρικής χημειοθεραπείας

1. Δεν υπάρχει καθυστέρηση χειρουργείου.
2. Έχουμε παθολογοανατομικό πόρισμα.
3. Εξαιτίας της απομάκρυνσης του όγκου , έχουμε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στον εναπομείναντα όγκο.

Department of Urology,
University of Miami Miller
School of Medicine, P.O. Box
016960 (M814), Miami, FL
USA



Επικουρική χημειοθεραπεία

- **Δεν** αποτελεί το επόμενο λογικό βήμα
- Ακόμα και σε pT3/4, pN+ ασθενείς
- Περιορισμένα δεδομένα για την εφαρμογή της σαν θεραπεία ρουτίνας



Επικουρική χημειοθεραπεία

- Κριτήριο η OS (Overall Survival)
- Καμία σαφής υπεροχή μεταξύ
 1. άμεσης επικουρικής, ή
 2. χημειοθεραπείας στην **υποτροπή** της νόσου
- Συνδυασμοί με βάση τη Cisplatin είναι αποτελεσματικοί στην DFS (Disease Free Survival)
- Ακόμα και σε N+, M0 ασθενείς, με καλό PF (Performance Status)



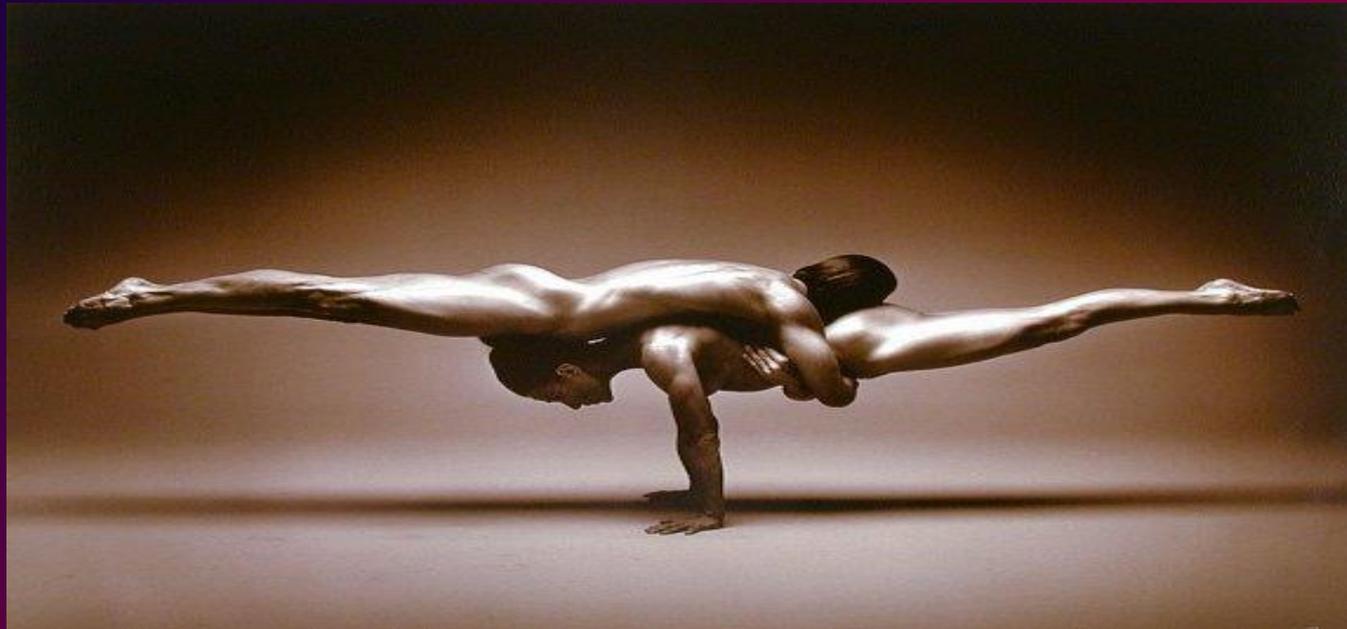
von der Maase et al. J Clin Oncol 2005 Jul;23(21):4602-8
Sternberg CN. Semin Oncol 2007 Apr;34(2):122-8
Stadler et al. Urol Oncol 2002 Jul-Aug;7(4):153-7

Τρεις – Τέσσερις κύκλοι

1. CMV (cisplatin, methotrexate, vinblastine)
2. CISCA (cisplatin, cyclophosphamide, adriamycin)
3. MVA(E)C (methotrexate, vinblastine, adriamycin ή epirubicin, cisplatin)
4. CM (cisplatin, methotrexate)
5. GC (gemcitabine, cisplatin)
6. PGC (paclitaxel, gemcitabine, cisplatin)
7. cisplatin μονοθεραπεία

Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2013 Aug

- Μια μετα-ανάλυση 9 κλινικών μελετών με 945 ασθενείς
- Φάνηκε υπεροχή της επικουρικής Vs κυστεκτομής μόνο ενίσχυση του ρόλου της επικουρικής χημειοθεραπείας, αλλά....
- ανάγκη για περισσότερες μελέτες με καλύτερο LE εφόσον ο ασθενής είναι 'fit', η επικουρική χημειοθεραπεία αποτελεί λογική επιλογή



The patients should be informed about potential chemotherapy options before radical cystectomy, including neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, and the limited evidence for adjuvant chemotherapy.

Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

J.A. Witjes (chair), E. Comp erat, N.C. Cowan, M. De Santis, G. Gakis, T. Lebr et, M.J. Ribal, A. Sherif, A.G. van der Heijden

11.1 Conclusion and recommendations for adjuvant chemotherapy

Conclusion	LE
Neither randomised trials nor two meta-analyses have provided sufficient data to support the routine use of adjuvant chemotherapy.	1a
Recommendations	GR
Adjuvant chemotherapy should only be given within clinical trials whenever possible	A
Adjuvant cisplatin based combination chemotherapy may be offered to patients with pN+ disease if no neoadjuvant chemotherapy has been given.	C

Συμπεράσματα

- Ο καρκίνος της κύστης είναι ένας συχνός καρκίνος.
- Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία , έχει σημαντική θέση.
- Η επικουρική όχι.
- Η ριζική κυστεκτομή έχει κεντρικό ρόλο , ακόμη και σε προχωρημένες ηλικίες.
- Η εξωτερική ακτινοβολία μπορεί να δώσει λύσεις εκεί που το χειρουργείο αντεδύκνεται.
- Η συνεργασία αποτελεί κομβικό κομμάτι της επιτυχίας αλλά και της προόδου.



