



# IX Congresso Internacional de Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL DE URO-ONCOLOGIA

1 a 3 de Março de 2018

SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

# Conduta no Câncer de Bexiga Músculo-Invasor

## *Preservação Vesical – Neoadjuvância - ERAS*

Celso Heitor de Freitas Jr.

Serviço de Urologia

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo/BP

# Racionalidade da QT Peri-operatória

- Mortalidade do câncer de bexiga: metástases sistêmicas
- Tratamentos locais (cirurgia ou radioterapia): sem efeito na doença micro-metastática
- Tratamento sistêmico – intenção:
  - ✓ Erradicar doença micro-metastática
  - ✓ Aumentar chances de cura

## Neoadjuvância

- Circulação pélvica intacta
- Tratamento precoce da doença micrometastática
- QT pré-op: melhor tolerância

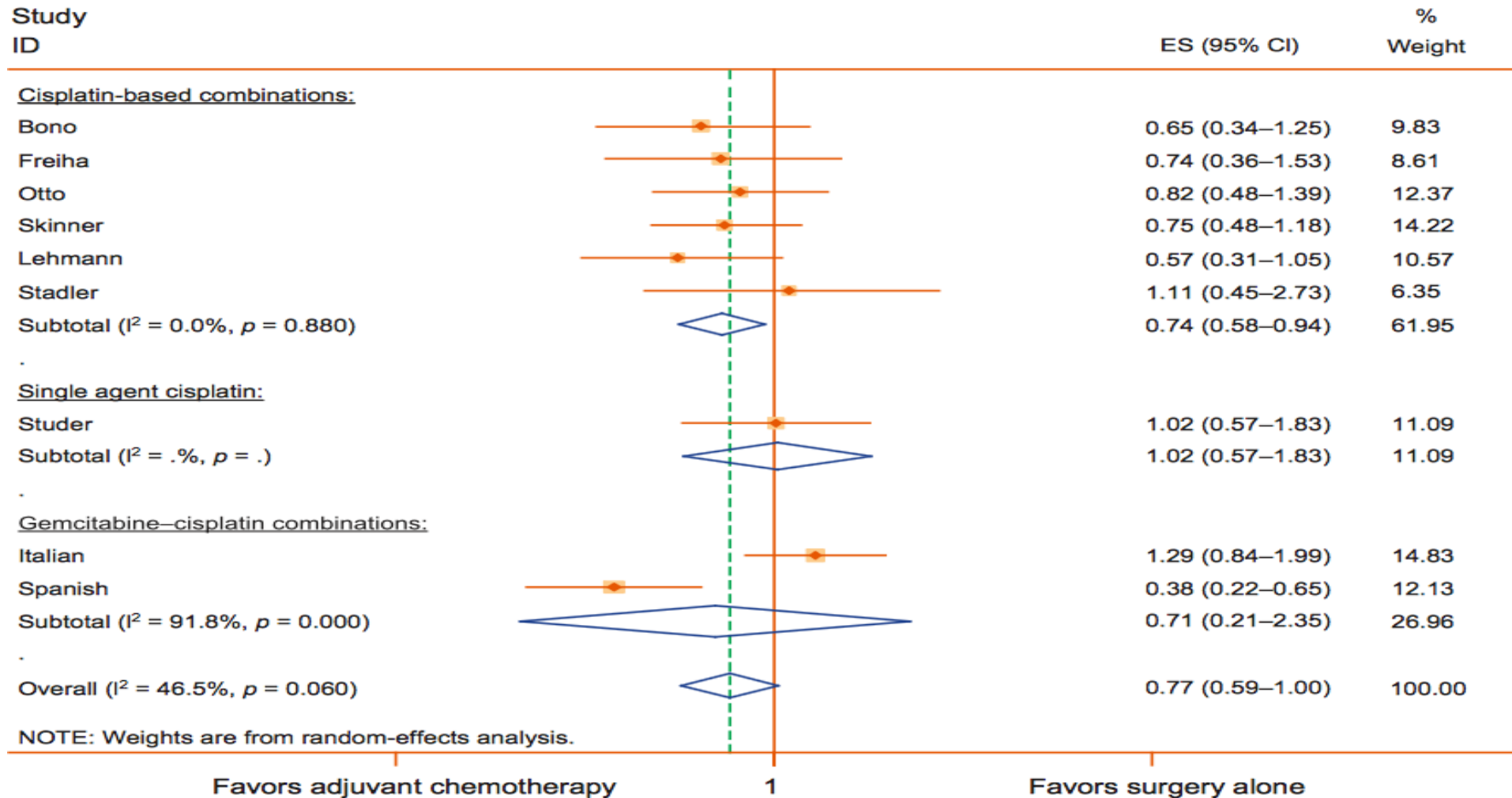
## Adjuvância

- Cirurgia: modalidade de tratamento mais importante
- Tratamento precoce dos sintomas locais
- Tratamento sistêmico: baseado no estadiamento patológico



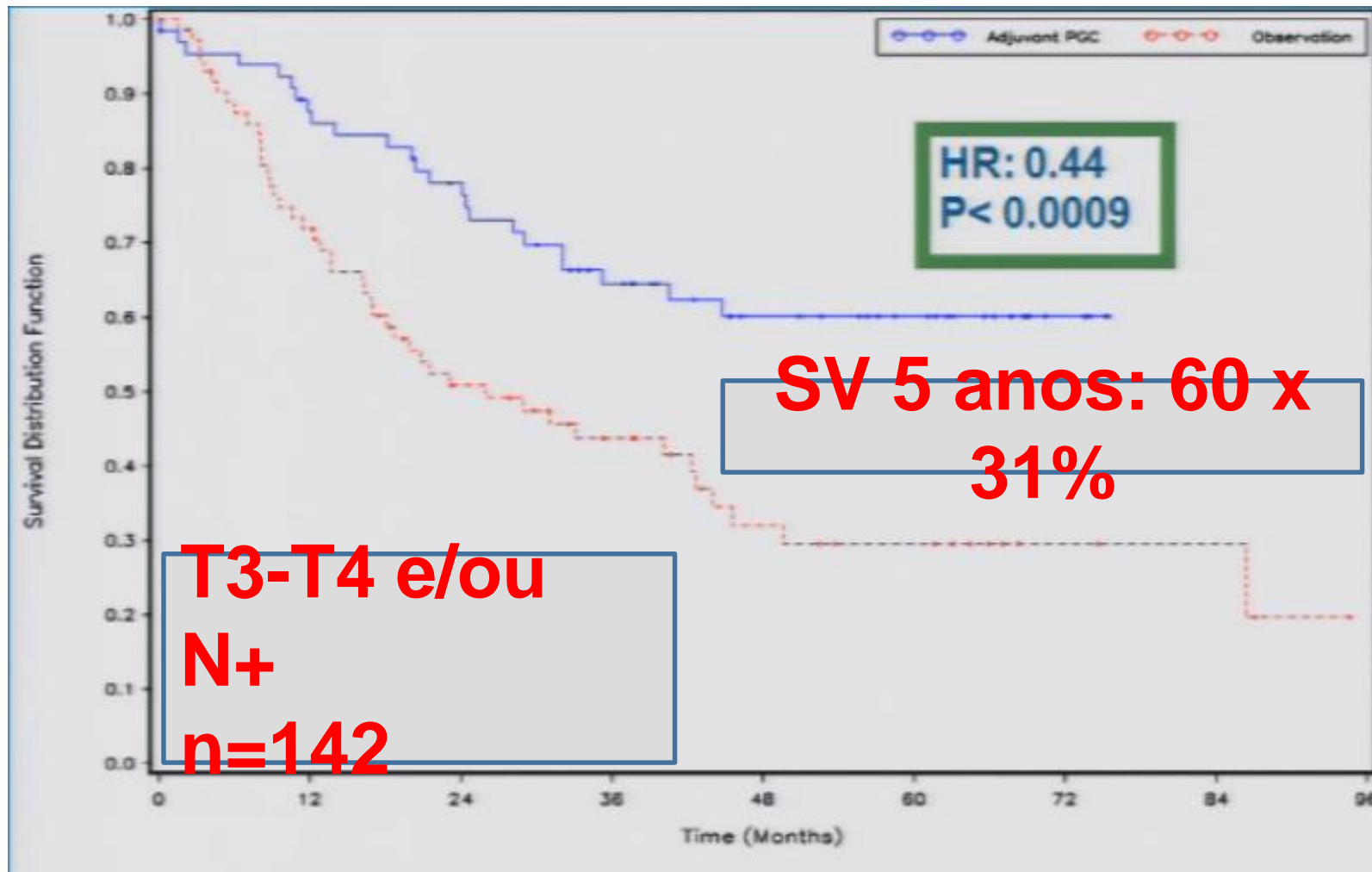
# QT Adjuvante

Meta-análise: 9 estudos randomizados; n=945



# QT Adjuvante

SOGUG 99/01: PCG Vs. Observação

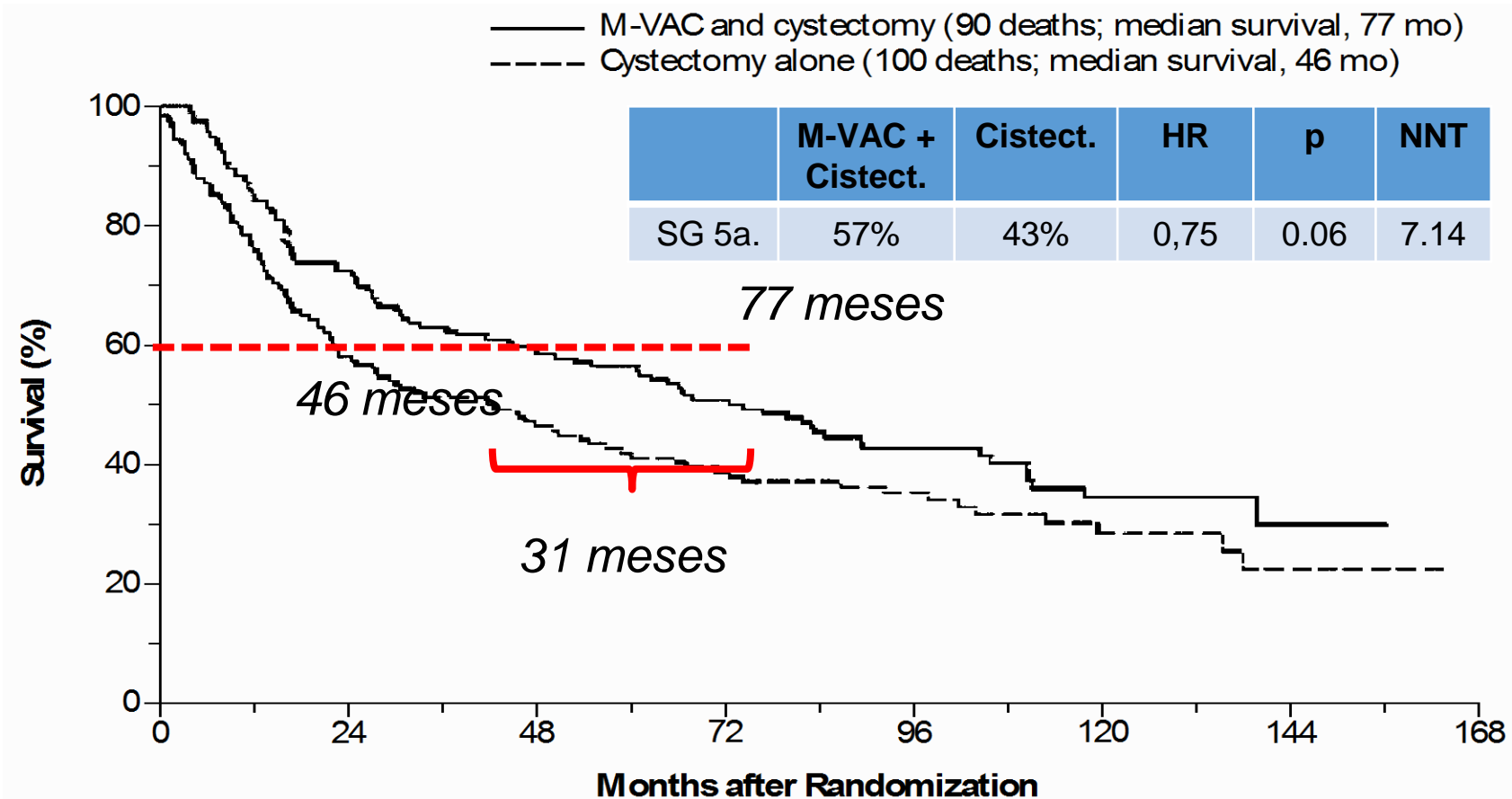


# M-VAC Neo-adjuvante

INT-0080 / SWOG 8710 (EUA)

M-VAC Neo-adj. + Cistectomia **Vs.** Cistectomia apenas

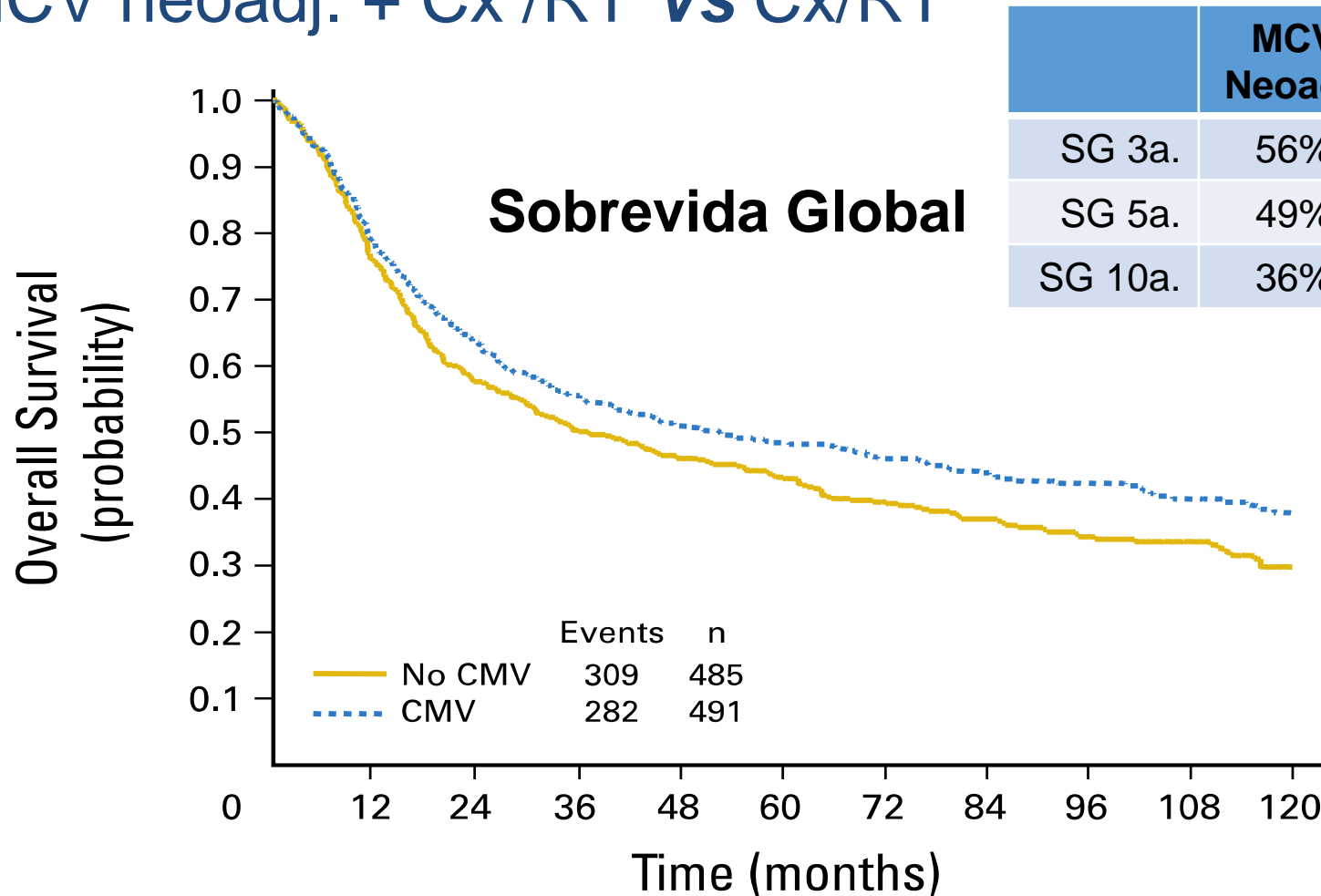
## Sobrevida Global



# MCV Neo-adjuvante

MRC/EORTC BA06 30894 (Europeu)

MCV neoadj. + Cx /RT Vs Cx/RT



	MCV Neoadj.	Controle	Ganho absoluto
SG 3a.	56%	50%	6%
SG 5a.	49%	43%	6%
SG 10a.	36%	30%	6%

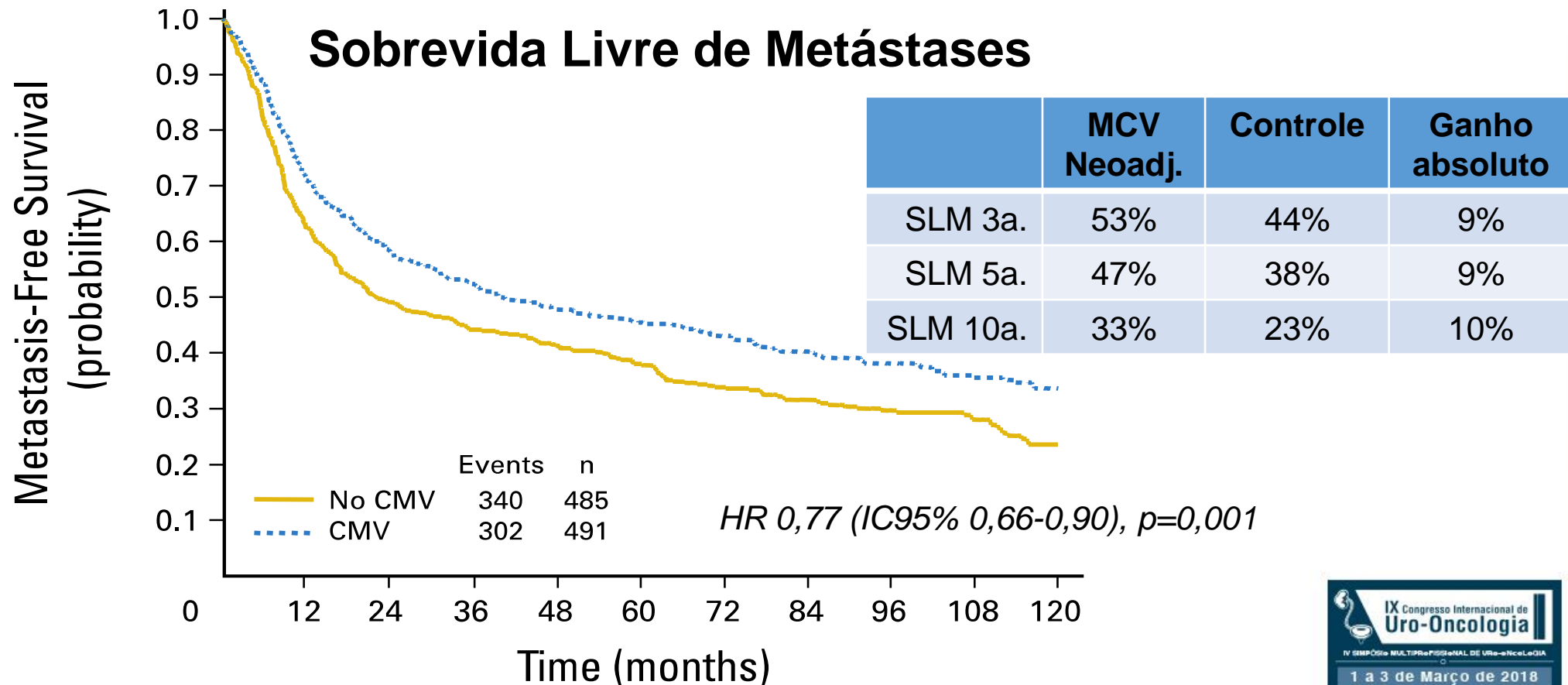




# MCV Neo-adjuvante

MRC / EORTC BA06 30894 (Europeu)

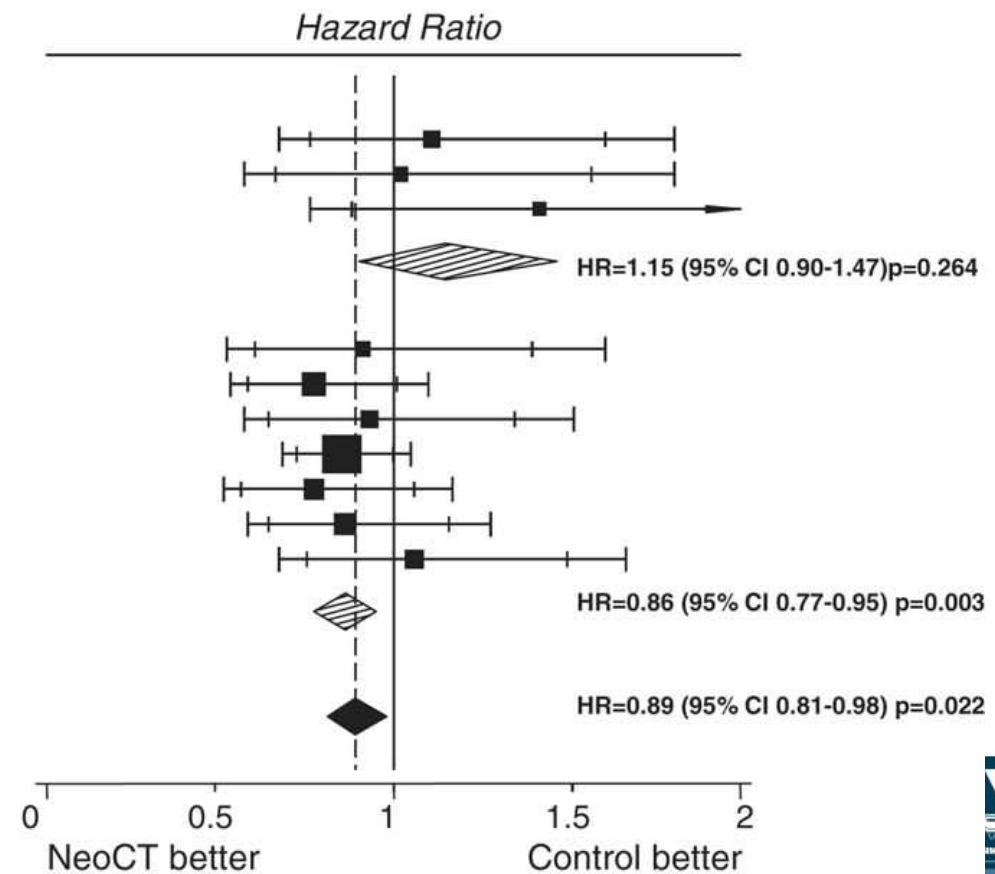
MCV neoadj. + Cx /RT Vs. Cx/RT



# QT Neo-adjuvante

Meta-análise 11 estudos clínicos incluídos (N=3005)

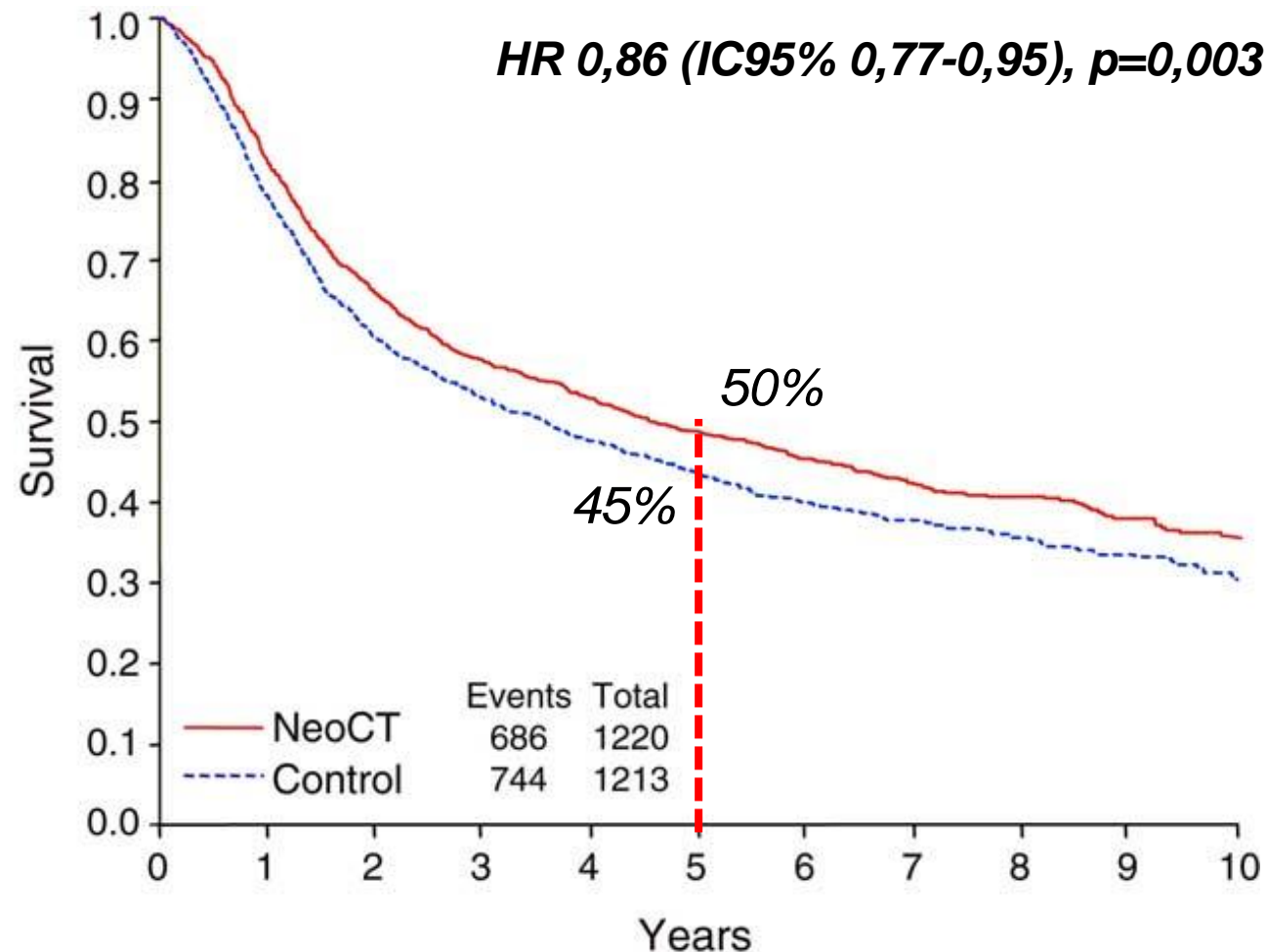
	(no. events/no. entered)		O-E	Variance
	CT	Control		
<b>Single agent platinum</b>				
Wallace [2]	59/83	50/76	2.74	27.18
Martinez-Pineiro [3]	43/62	38/59	0.33	20.11
Raghavan [2]	34/41	37/55	5.85	16.51
<b>Sub-total</b>	<b>136/186</b>	<b>125/190</b>	<b>8.92</b>	<b>63.80</b>
<b>Platinum-based combinations</b>				
Cortesi unpublished	43/82	41/71	-1.87	20.84
Grossman [9]	98/158	108/159	-13.61	51.00
Bassi [5]	53/102	60/104	-1.95	28.13
MRC/EORTC [6]	275/491	301/485	-23.69	143.61
Malmström [8]	68/151	84/160	-9.97	37.94
Sherif [8]	79/158	90/159	-6.37	42.18
Sengeløv [7]	70/78	60/75	1.79	31.96
<b>Sub-total</b>	<b>686/1220</b>	<b>744/1213</b>	<b>-55.67</b>	<b>355.65</b>
<b>Total</b>	<b>822/1406</b>	<b>869/1403</b>	<b>-46.75</b>	<b>419.45</b>



# QT Neoadjuvante

Meta-análise

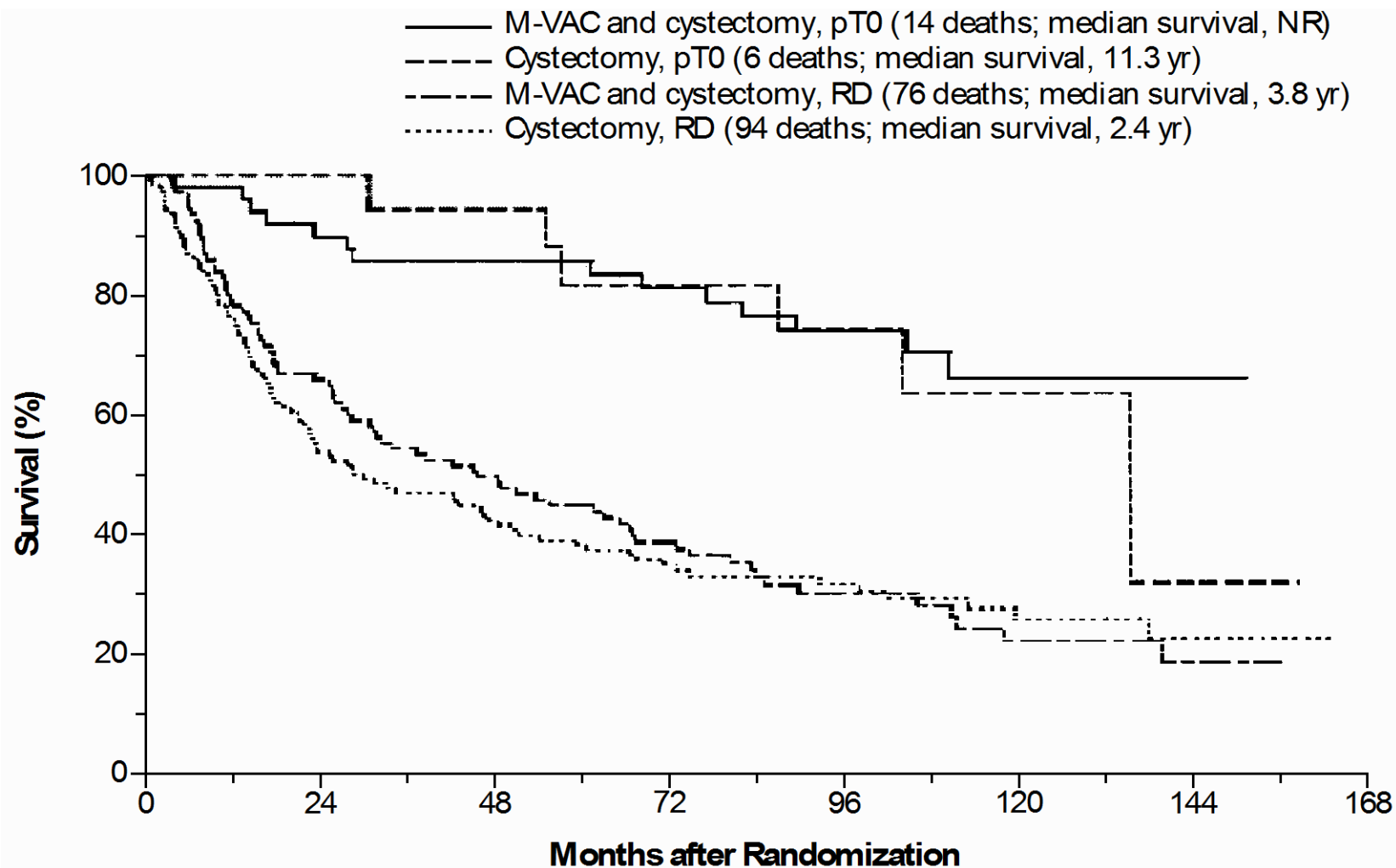
Sobrevida Global



# QT Neoadjuvante

## Benefício do pT0

INT-0080 / SWOG 8710 (M-VAC neoadjuvante)





# QT Neoadjuvante

SEM prejuízo na realização da cistectomia  
MAIOR probabilidade de pT0

	Nordic I	Nordic II	SWOG	MRC	Total
Nº Qt neo/Controle	151/160	155/154	153/154	491/485 *	950/953
Nº CxRad/Total (%)					
QT neo	130/151 <b>(86%)</b>	131/155 <b>(85%)</b>	126/153 <b>(82%)</b>	245/284 <b>(86%)</b>	633/743 <b>(85%)</b>
Controle	134/160 <b>(84%)</b>	139/154 <b>(90%)</b>	124/154 <b>(81%)</b>	249/277 <b>(90%)</b>	643/745 <b>(86%)</b>
Nº QT neo tratados (%)	108 <b>(72%)</b>	103 <b>(66%)</b>	131 <b>(87%)</b>	392 <b>(80%)</b>	734 <b>(77%)</b>
Nº pT0/Total (%)					
QT neo	33/130 <b>(25%)</b>	37/140 <b>(26%)</b>	48/126 <b>(38%)</b>	67/206 <b>(33%)</b>	185/602 <b>(31%)</b>
Controle	17/134 <b>(13%)</b>	16/139 <b>(12%)</b>	18/124 <b>(15%)</b>	26/211 <b>(12%)</b>	77/605 <b>(13%)</b>

\* Incluídos pacientes submetidos à RT definitiva

# QT Neoadjuvante

NÃO aumenta complicações peri-operatórias  
SEER (n=3760; 11.1% com QT neo-adjuvante)

	After propensity score matching				RC alone vs RC + NC	
	Overall (n = 2080)	RC alone (n = 1664 [80%])	RC + NC (n = 416 [20%])	<i>p value</i>	OR (95% CI)*	<i>p value</i>
Postoperative complication, no. (%):						
Overall	1508 (72.5)	1209 (72.7)	299 (71.9)	0.7	0.96 (0.75–1.22)	0.7
Cardiac	117 (5.6)	95 (5.7)	22 (5.3)	0.8	0.93 (0.57–1.51)	0.7
Respiratory	917 (44.1)	741 (44.5)	176 (42.3)	0.4	0.91 (0.73–1.14)	0.4
Genitourinary	819 (39.4)	652 (39.2)	167 (40.1)	0.7	1.04 (0.83–1.30)	0.7
Vascular	289 (13.9)	221 (13.3)	68 (16.3)	0.1	1.28 (0.95–1.73)	0.1
Gastrointestinal	255 (12.3)	210 (12.6)	45 (10.8)	0.3	0.82 (0.58–1.16)	0.3
Miscellaneous medical	528 (25.4)	425 (25.5)	103 (24.8)	0.8	0.94 (0.72–1.21)	0.6
Wound	84 (4.0)	67 (4.0)	17 (4.1)	0.9	1.02 (0.59–1.76)	0.9
HBT, no. (%)	699 (33.6)	562 (33.8)	137 (32.9)	0.7	0.96 (0.76–1.21)	0.7
Readmission, no. (%)**	850 (46.6)	717 (47.1)	131 (43.8)	0.3	0.88 (0.69–1.14)	0.3
Perioperative mortality, no. (%)***	160 (8.2)	132 (8.3)	28 (7.7)	0.7	0.96 (0.62–1.48)	0.8

# Conclusões

- QT neoadjuvante baseada em cisplatina: deve ser indicada na maioria dos casos  $\geq T2$ 
  - ✓ Dados de benefício em SG consistentes
  - ✓ Redução do risco de morte de 14 a 25%
- pT0 está associado a melhor prognóstico
  - ✓ QT neo dobra a probabilidade de pT0
  - ✓ QT neo não aumenta risco de complicações peri-operatórias
- Ainda subutilizada

# Preservação Vesical

- Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials
- Papel fundamental da RTU máxima de bexiga
- Pacientes portadores de doença linfonodal não são candidatos
- Recentemente: pacientes portadores de hidronefrose também são excluídos
- Falha local: Cistectomia radical



VOLUME 32 · NUMBER 34 · DECEMBER 1 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Long-Term Outcomes in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer After Selective Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy: A Pooled Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233

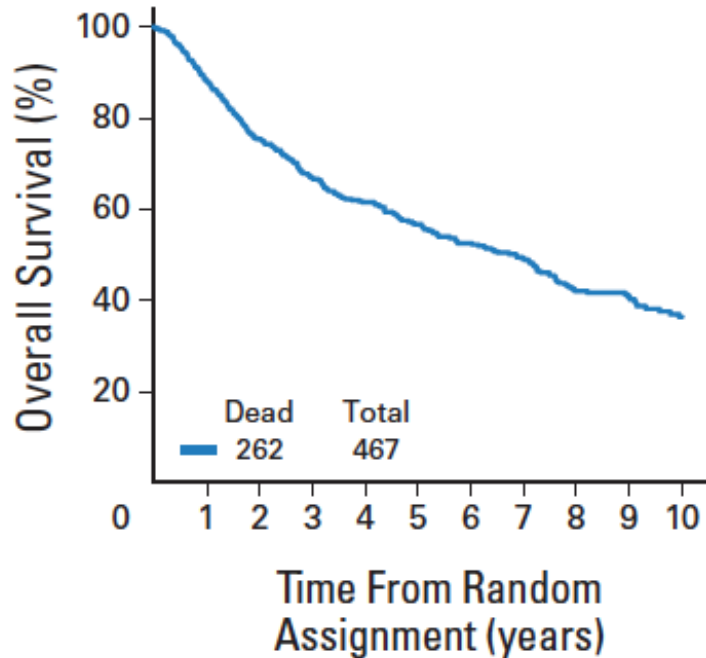
<b>RTOG</b>	<b>N</b>	<b>Indução</b>	<b>Radioterapia</b>	<b>Consolidação</b>
8802 (1988-90)	90	CMV 2 ciclos	Cisplatina concomitante	----
8903 (1990-93)	123	CMV 2 ciclos	Cisplatina concomitante	RxT 1 ciclo Cisplatina
9506 (1995-97)	34	RxT hipofracionada Cisplatina + Fluoracil		RxT hipofracionada Cisplatina + Fluoracil
9706 (1997-99)	47	RxT Cisplatina		RxT + Cisplatina
9906 (1999-2002)	81	RxT Cisplatina/Paclitaxel		RxT Cisplatina/Paclitaxel Cisplatina/Gencitabina
0233 (2003-7)	93	Rxt Cisplatina/Paclitaxel ou Fluoracil		PCG

# RTOG Trials

- Avaliação de resposta completa: realizada previamente ao tratamento de consolidação
  - ✓ Cistoscopia com biópsia
  - ✓ Toque bimanual sob anestesia
  - ✓ Citologia oncótica negativa
- Falha na resposta completa: Cistectomia radical imediata
- Falha durante seguimento: Cistectomia radical de resgate

# RTOG Trials

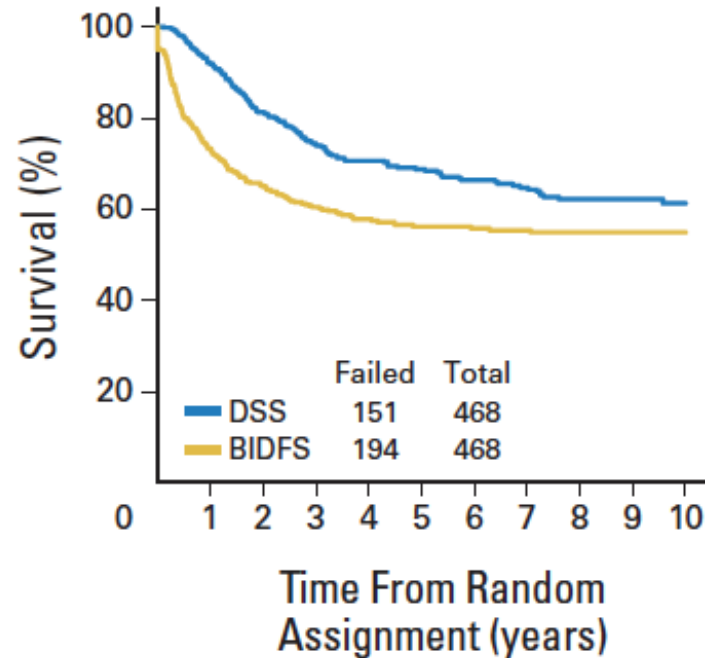
**A**



No. at risk

467 411 339 282 242 205 179 161 116 84 57

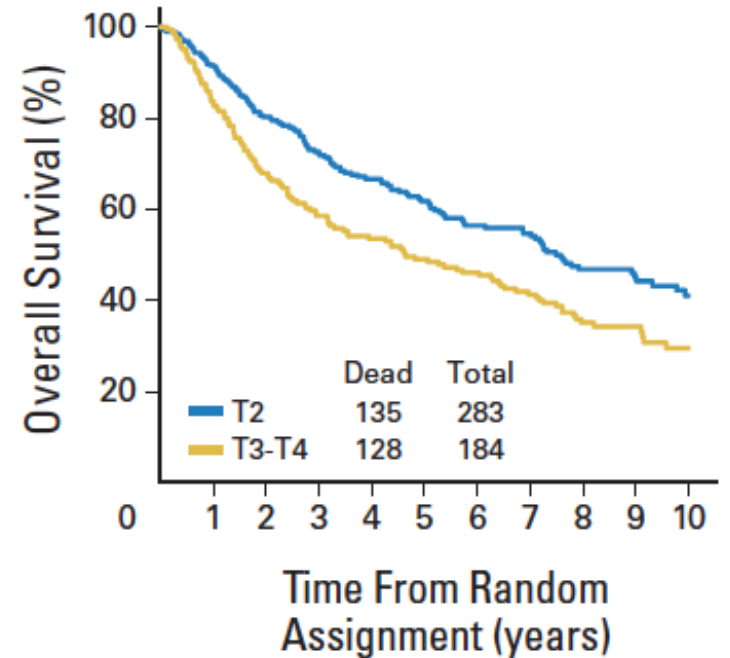
**B**



No. at risk

DSS	467	411	339	282	242	205	179	161	116	84	57
BIDFS	467	325	265	220	187	156	138	123	90	62	43

**C**

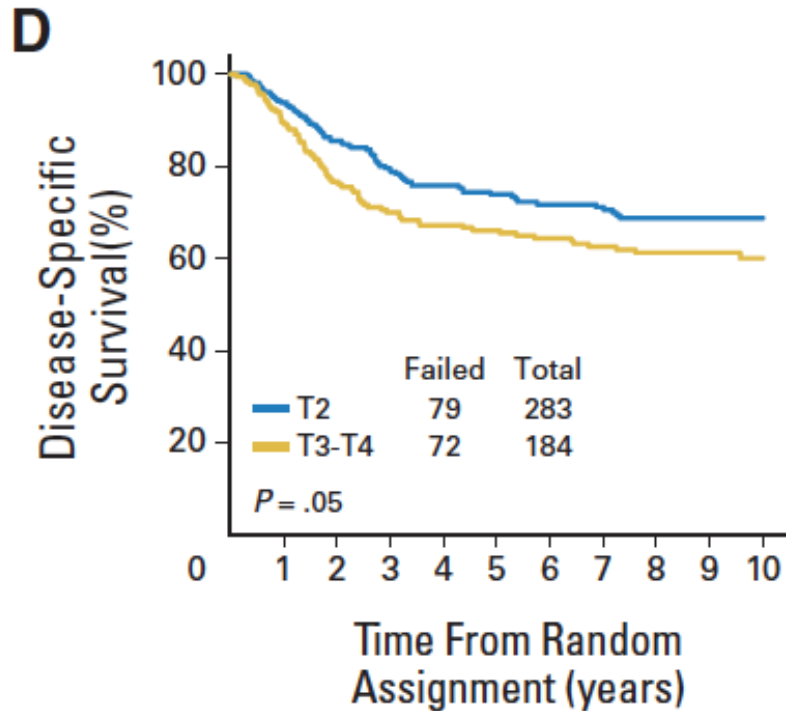


No. at risk

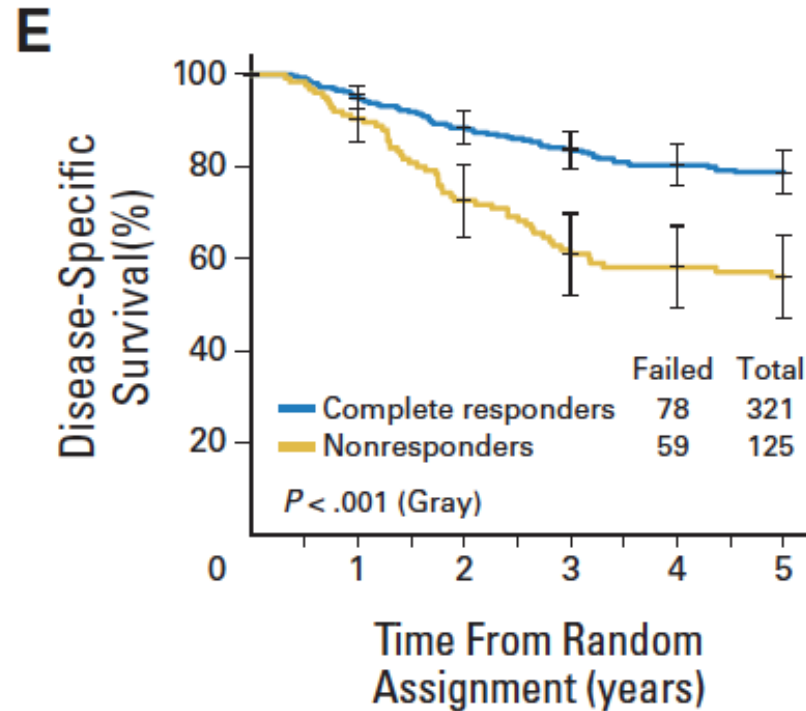
T2	282	256	213	176	145	120	101	93	72	52	33
T3-T4	184	154	125	105	96	84	77	67	43	31	24



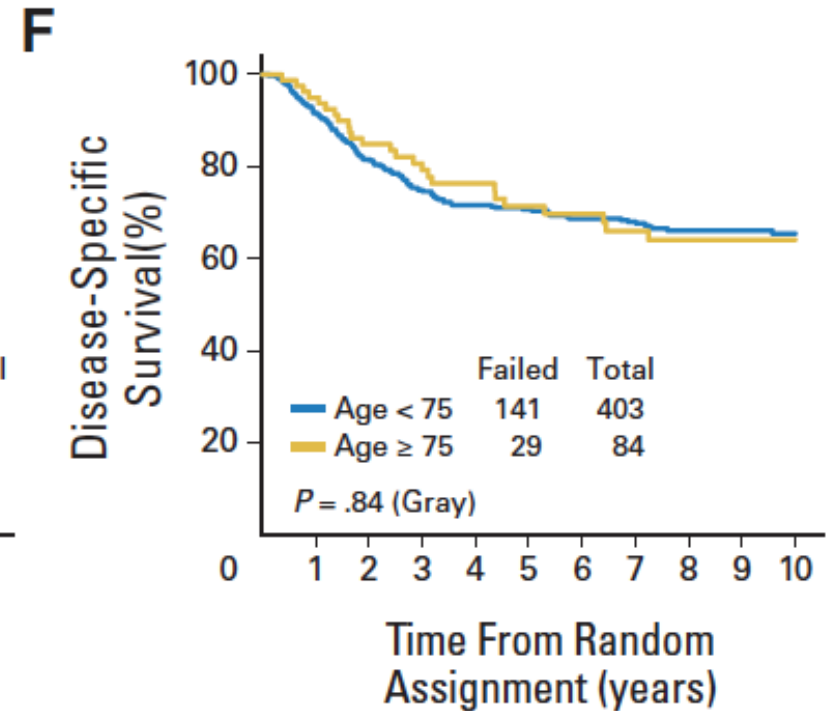
# RTOG Trials



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
T2	282	256	213	176	145	120	101	93	72	52	33
T3-T4	184	154	125	105	96	84	77	67	43	31	24



No. at risk	0	1	2	3	4	5
Complete responders	321	299	258	225	190	164
Nonresponders	125	104	77	54	49	40



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Age < 75	387	340	284	239	207	176	156	145	106	77	53
Age ≥ 75	80	71	55	43	35	29	23	16	10	7	4

# RTOG Trials

**Table 2.** Pooled Long-Term Outcomes

Outcome	No. of Patients	5 Years			10 Years		
		Estimate (%)	95% CI (%)	No. of Patients at Risk	Estimate (%)	95% CI (%)	No. of Patients at Risk
Local failure, any	212	43	39 to 48	148	48	43 to 53	39
Local failure, muscle invasive	56	13	10 to 17	191	14	10 to 17	52
Local failure, non-muscle invasive	156	31	27 to 36	162	36	32 to 41	44
Nodal recurrence	66	13	10 to 16	199	16	12 to 19	54
Distant metastases	153	31	27 to 36	188	35	30 to 39	53
Disease-specific survival	150	→ 71	67 to 75	205	→ 65	61 to 70	57
Bladder-intact disease-free survival	282	→ 56	51 to 61	173	→ 55	50 to 60	45
Overall survival	262	→ 57	52 to 61	205	→ 36	31 to 42	57

# Preservação Vesical (RTOG Trials)

- Seleção rigorosa dos pacientes
- Radioterapia: melhora de equipamentos e maior experiência técnica
- Quimioterapia: esquemas baseados em cisplatina
- Resultados a longo prazo comparáveis com a cistectomia radical
- Alternativa segura frente à cistectomia radical

Mak et al. J Clin Oncol. 2014; 32: 3801-9

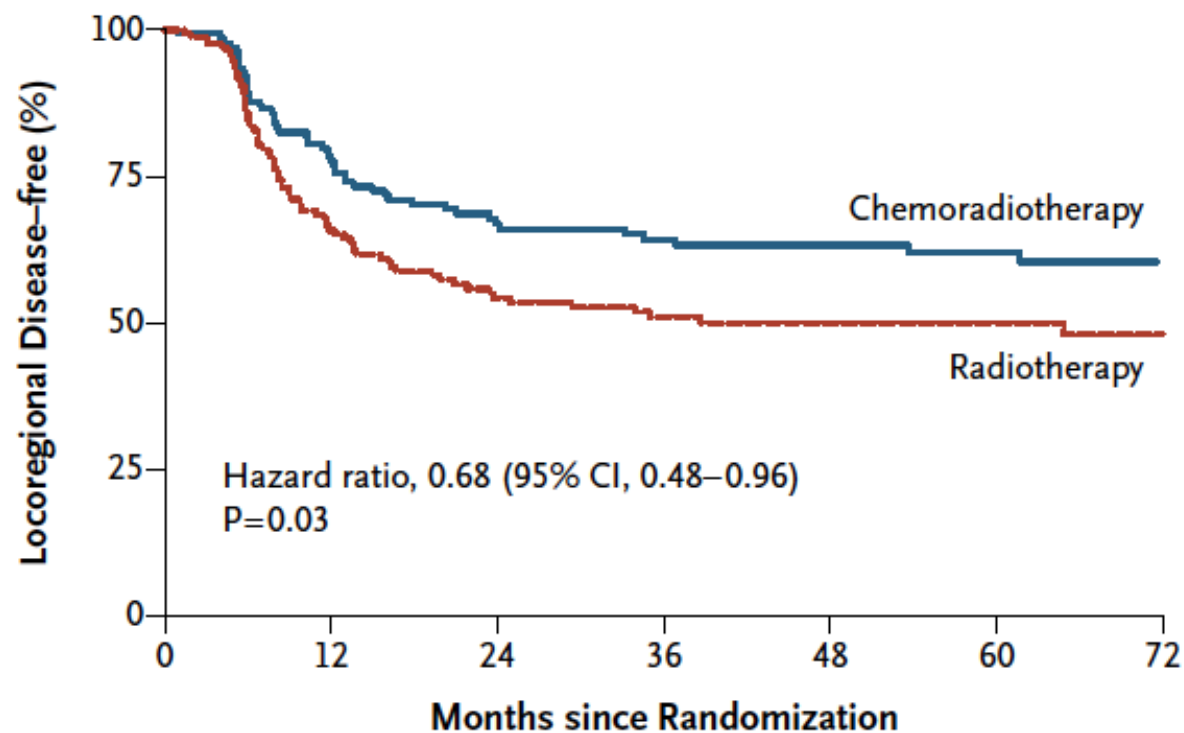
# Preservação Vesical – Experiência Britânica

- Cisplatina: prejuízo da função renal e piora do PS
- Alternativa: trial fase 3 conduzido com Fluoracil e Mitomicina C
- Endpoint primário: Sobrevida livre de doença locorregional
- Endpoints secundários: SLD, sobrevida livre de metástases, toxicidade
- Endpoints terciários: SG e índice de cistectomia de resgate  
James et al. N Eng J Med. 2012; 366: 1477-88

# Preservação Vesical – Experiência Britânica

Locoregional Disease-free Survival

67% Rxt + QT VS 54% Rxt



No. at Risk (no. of events)

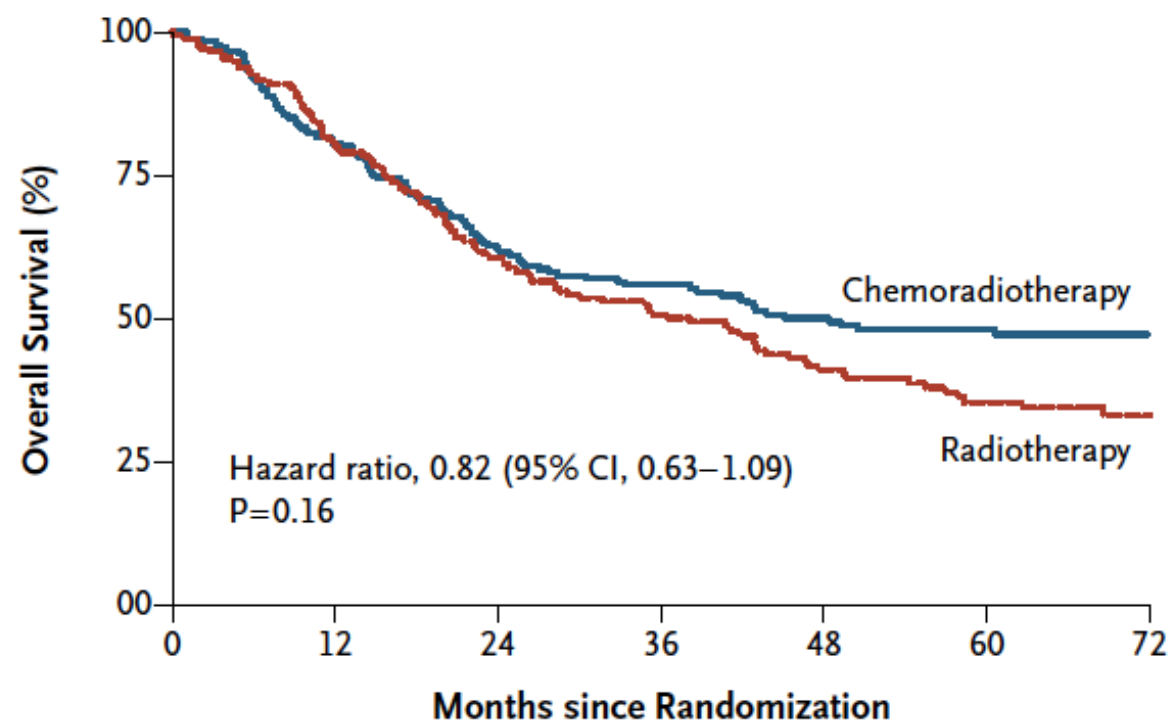
Chemoradiotherapy	182 (35)	108 (14)	76 (3)	66 (1)	56 (1)	46 (1)	25
Radiotherapy alone	178 (54)	96 (16)	69 (4)	58 (1)	44 (0)	35 (1)	18



# Preservação Vesical – Experiência Britânica

## Overall Survival

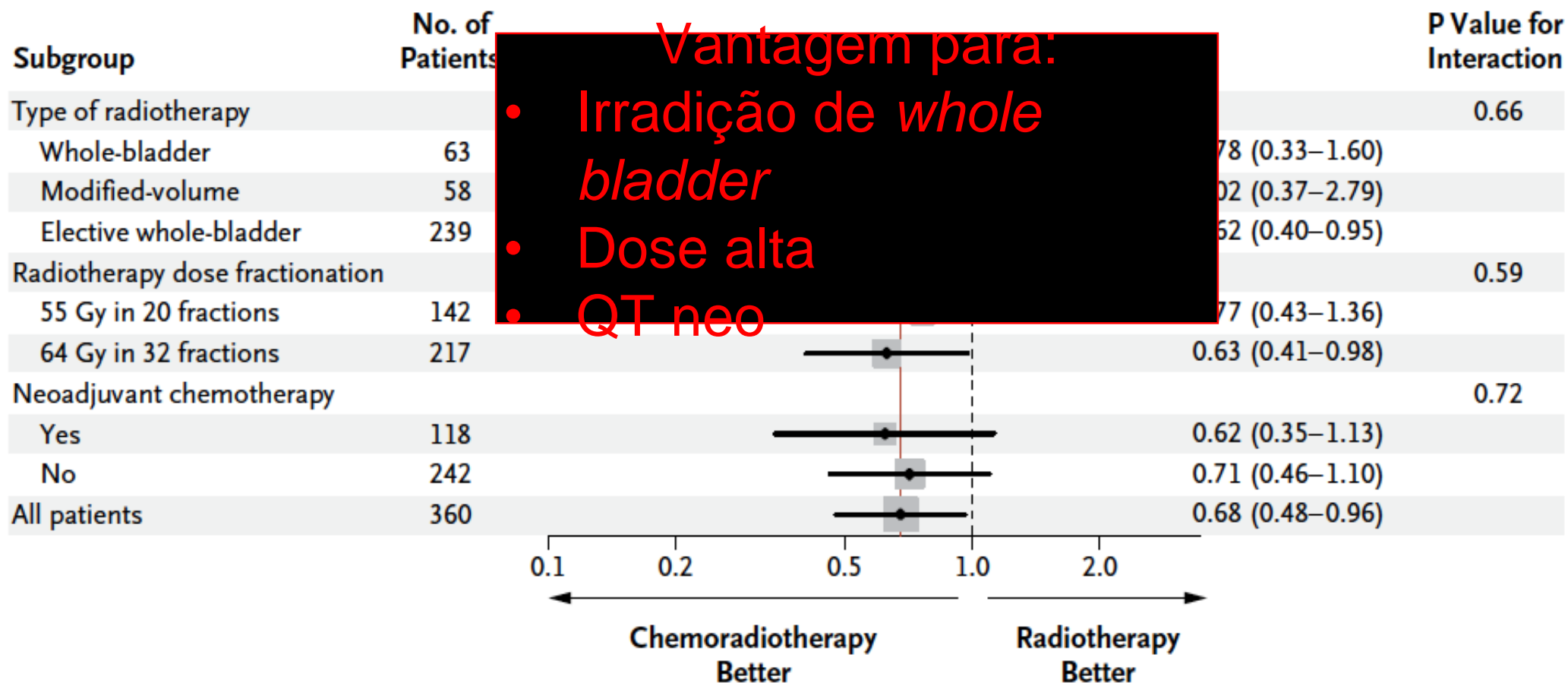
48% Rxt + QT VS 35% Rxt



### No. at Risk (no. of events)

Chemoradiotherapy	182 (35)	144 (33)	111 (11)	94 (9)	75 (3)	62 (1)	39
Radiotherapy alone	178 (35)	141 (34)	104 (17)	85 (15)	60 (7)	41 (2)	20

# Avaliação do Controle Locorregional



Vantagem para:

- Irradição de *whole bladder*
- Dose alta
- QT neo

James et al. N Eng J Med. 2012; 366: 1477-88

# Preservação Vesical

## Radioterapia + FU/Mit C

- Melhora controle locorregional no tratamento do câncer de bexiga
- Não houve acentuação dos efeitos adversos
- Redução do risco de cistectomias comparado ao grupo sem RxT
- Obs: 51 cistectomias – 41 recorrência – 4 complicação actínica

# Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

- Cistectomia radical com derivação urinária: aplicação de protocolo ERAS
- Objetivos
  - ✓ Melhorar os cuidados ao paciente
  - ✓ Reduzir risco de complicações
  - ✓ Reduzir a permanência hospitalar

# Cistectomia Radical: Protocolo ERAS

## Pré-operatório

- Dieta regular até a véspera da cirurgia – suplementos hipercalóricos e hiperproteicos
- Não realizar preparo intestinal – exceto em uso de colon na derivação urinária
- Antibioticoprofilaxia: 24 horas



# Cistectomia Radical: Protocolo ERAS

## Intra-operatório

- Aporte de fluidos/eletrólitos restrito, principalmente após ligadura de ureteres
- Uso rigoroso/restrito de opióides – associado a antagonistas
- Retirar SNG ao final do procedimento
- UTI somente se houver indicação precisa

# Cistectomia Radical: Protocolo ERAS

## Pós-operatório – Trato gastrintestinal

- Antagonista de opióides (Alvimopam) e Neostigmine (monitorização cardiológica): até RHAs presentes
- Deambulação precoce
- Laxativo oral (Lactulose) ou supositório (bisacodil): prescrito no D1
- Inibidor de bomba de prótons + Ondansetrona

# Cistectomia Radical: Protocolo ERAS

## Pós-operatório – Dieta

- D1: dieta líquida fracionada
- Progressão de dieta conforme aceitação
- Nutrição parenteral: não aceitação de dieta no D6-D7

# Cistectomia Radical: Protocolo ERAS

## Analgesia

- Cetorolaco de Trometamina
- Analgésicos comuns
- Evitar opióides

# Protocolo ERAS – Cuidados de Alta Hospitalar

- Controle analgésico satisfatório
- Segurança nos cuidados com estoma ou cateter urinário
- Ingesta hídrica adequada 1 – 1.5 L/dia
- Evacuações intestinais presentes
- Ausência de distúrbios hidro-eletrolíticos
- Antibioticoprofilaxia em caso de uso de cateter em reservatório urinário
- Bicarbonato de sódio em caso de uso de cateter em reservatório urinário
- Prescrição de heparina seguindo protocolo de prevenção de TVP/TEP