

Attività ed efficacia di vinflunina nel carcinoma metastatico della vescica in progressione dopo un trattamento adiuvante: descrizione di un caso clinico

Franco Morelli¹

Riassunto. La vinflunina è l'unico farmaco valutato in uno studio di fase III e a oggi approvato per il carcinoma uroteliale avanzato o metastatico, in progressione dopo un trattamento con derivati del platino. Riportiamo il caso di un uomo con cancro della vescica metastatico trattato con vinflunina in progressione dopo trattamento adiuvante con carboplatino e gemcitabina.

Parole chiave. Carboplatino, carcinoma della vescica, chemioterapia adiuvante, gemcitabina, malattia metastatica, paclitaxel, vinflunina.

Activity and efficacy of vinflunine in metastatic carcinoma of the bladder after failure of adjuvant treatment: description of a clinical case.

Summary. Vinflunine is the only drug tested in a phase III trial and, to date, approved for advanced or metastatic bladder cancer after failure of a prior platinum-containing regimen. We report a case of a man with metastatic bladder cancer treated with vinflunine after failure of an adjuvant chemotherapy with carboplatin and gemcitabine.

Key words. Adjuvant chemotherapy, bladder cancer, carboplatin, gemcitabine, metastatic disease, paclitaxel, vinflunine.

Introduzione

Il carcinoma della vescica rappresenta per incidenza il quarto tumore in Europa ed è il più frequente del tratto genito-urinario¹. Alla diagnosi, un terzo dei casi presenta una malattia muscolo-invasiva e il 20% è in fase metastatica già all'esordio. Inoltre, nonostante un trattamento aggressivo rappresentato generalmente dalla cistectomia radicale e dalla chemioterapia adiuvante, il 50% dei pazienti con malattia muscolo-invasiva svilupperà metastasi a distanza. Gli schemi chemioterapici di prima linea comprendenti cisplatino in associazione a gemcitabina (GC)² o a vinblastina, methotrexate e doxorubicina (M-VAC o dose dense M-VAC)³ rappresentano lo standard di trattamento delle forme avanzate e metastatiche. La vinflunina rappresenta, invece, l'unico farmaco, con il più alto livello di evidenza (Ib), approvato in Europa nel carcinoma uroteliale avanzato dopo il fallimento di una precedente terapia con sali di platino. Nello studio registrativo di fase III, la vinflunina rispetto alla migliore terapia di supporto ha dimostrato, nella popolazione ITT (Intention To Treat), un miglioramento della sopravvivenza mediana superiore ai 2 mesi per il braccio sperimentale che raggiungeva la significatività statistica nel gruppo di pazienti eligibili⁴.

Caso clinico

Paziente di sesso maschile di 70 anni in discrete condizioni cliniche (Karnofsky Performance Status 80%). In anamnesi patologica remota riferisce nel 1997 un intervento chirurgico per un carcinoma squamoso del cavo orale pT2pN0M0, seguito da un trattamento radioterapico adiuvante.

Nel dicembre 2009, in seguito a un episodio di ematuria macroscopica, il paziente eseguiva una prima resezione endovesicale (TURV): l'esame istologico depondeva per un carcinoma uroteliale pTaG1. Veniva sottoposto negli anni successivi a quattro TURV (due con istologia negativa), l'ultima eseguita nel gennaio 2013 con diagnosi di carcinoma uroteliale G3 nodulare. Completava, quindi, la stadiazione eseguendo nel marzo 2013 una TC total body, con riscontro di una rigidità delle pareti vescicali e una prostata disomogenea e notevolmente aumentata di volume. In data 28-3-2013 il paziente veniva pertanto sottoposto a cistectomia radicale e confezionamento di ureterocutaneostomia bilaterale. L'esame istologico documentava un carcinoma uroteliale nodulare G3 ulcerato, infiltrante la parete vescicale e il parenchima prostatico sottostante in corrispondenza del trigono e della muscolatura profonda in corrispondenza del fondo (pT4 a N0).

¹Struttura Complessa di Oncologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG).
Pervenuto il 20 maggio 2015. Accettato dopo revisione il 26 maggio 2015.

Nel maggio 2013, il paziente veniva ricoverato per un episodio di occlusione intestinale e una sepsi generalizzata da *Enterococcus faecalis*. Durante la degenza eseguiva una nuova ristadiatione con TC torace (09-05-2013) senza mezzo di contrasto per una documentata allergia al mezzo di contrasto iodato. L'esame non documentava lesioni secondarie polmonari. Analogamente la risonanza magnetica addominale (RMN) del 13-05-2013 non dimostrava secondarismi, ma due piccoli linfoceli nelle regioni otturatorie e gli esiti della cistectomia radicale con ureterocutaneostomia bilaterale. Il paziente completava la ristadiatione con la scintigrafia ossea (11-5-2013). L'esame metteva in evidenza soltanto la presenza di un'area d'intensa iperfissazione del radiotracciante a livello del terzo prossimale della tibia di destra, riferibile però a un pregresso trauma.

TERAPIA ADIUVANTE

In funzione del quadro clinico descritto, nello stesso mese veniva intrapreso un trattamento chemioterapico adiuvante. Considerando il valore della creatinina di 1,72 mg/dl e una clearance calcolata secondo la formula di Cockcroft-Gault di 44 ml/min, il paziente eseguì il regime carboplatino e gemcitabina per quattro cicli, completati nell'agosto 2013.

La rivalutazione strumentale effettuata a novembre 2013 con un esame PET/TAC (25-11-2013) documentava una formazione nodulare di 2 cm in corrispondenza del pavimento pelvico che improntava le pareti del retto. Erano quindi eseguite: la RMN addome-pelvi (17-12-2013), che rilevava la presenza di una formazione espansiva a livello del pavimento pelvico in sede antistante al retto distale con dimensioni di circa 3 x 2,5 cm a margini lievemente irregolari, provvista di discreto CE (Contrast Enhancement), e l'ecoendoscopia rettale (18-12-2013), con la biopsia di un'area rotondeggiante fortemente ipocogena a margini netti e di consistenza dura all'elastasonografia di circa 2 cm di diametro in corrispondenza dello spazio pararettale mediano anteriore. L'esame citologico deponeva per carcinoma scarsamente differenziato coerente con la primitività vescicale. Dal 7 al 20 febbraio 2014 il paziente eseguiva un trattamento radioterapico sulla recidiva pararettale (dose totale frazionata di 30 Gy).

Una nuova rivalutazione eseguita nell'aprile 2014 con TC torace (12-04-2014) e RMN addome (15-04-2014) (figura 1a-b) documentava una nodulazione apicale sinistra di circa 1,5 cm e piccole lesioni nodulari multiple a carico di entrambi i polmoni, una lesione focale epatica al VII-VIII segmento di circa 32 mm e in sua vicinanza un'altra lesione simile di circa 8 mm, la comparsa di plurimi impianti secondari di malattia, fino a circa 2,5 cm, distribuiti lungo le fasce mesoretali e a livello delle fosse iliaco-otturatorie, mentre erano ridotte le dimensioni della formazione espansiva

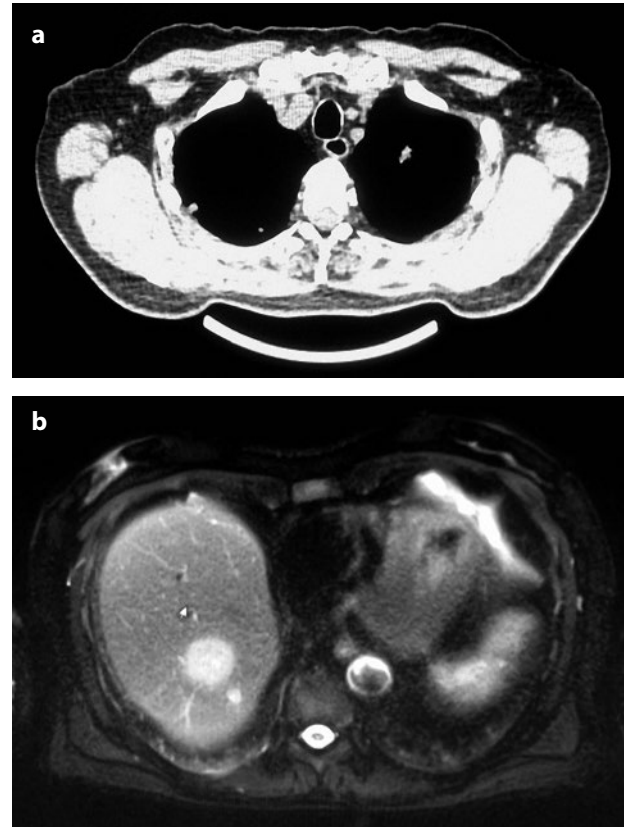


Figura 1 a-b. Immagini di aprile 2014 che mostrano rispettivamente le lesioni polmonari (TC) e la lesione focale epatica di 32 mm localizzata al VII-VIII segmento e in una sua vicinanza l'altra lesione focale di 8 mm (RMN).

posizionata in sede immediatamente antistante al retto distale. La scintigrafia ossea (16-04-2014) e i successivi Rx mirati dimostravano la presenza di alterazioni secondarie di tipo osteolitico a carico del terzo distale della diafisi del perone e della diafisi dell'omero di sinistra e dell'emibacino sinistro in sede acetabolare.

TERAPIA CON VINFLUNINA

In considerazione della precoce progressione osservata dopo tre mesi dal termine della chemioterapia adiuvante e confermata dall'esame citologico al quarto (da agosto 2013 a dicembre 2013), il paziente intraprende il trattamento con vinflunina in data 16-04-2014 alla dose di 280 mg/m², avendo eseguito un trattamento radioterapico e in funzione del performance status (80% scala Karnofsky). A seguito della comparsa di tossicità ematologica (neutropenia febbrile G4) dopo il primo ciclo, la dose è stata ridotta, come da scheda tecnica, a 250 mg/m².

La prima rivalutazione dopo tre cicli di vinflunina (figura 2 a-b) con RMN addome (25-06-2014) documentava una risposta parziale a livello epatico (mm 13 vs mm 32 e mm 5 vs mm 8) e una pressoché completa scomparsa degli impianti ripetitivi segnalati a livello delle fosse iliaco-otturatorie

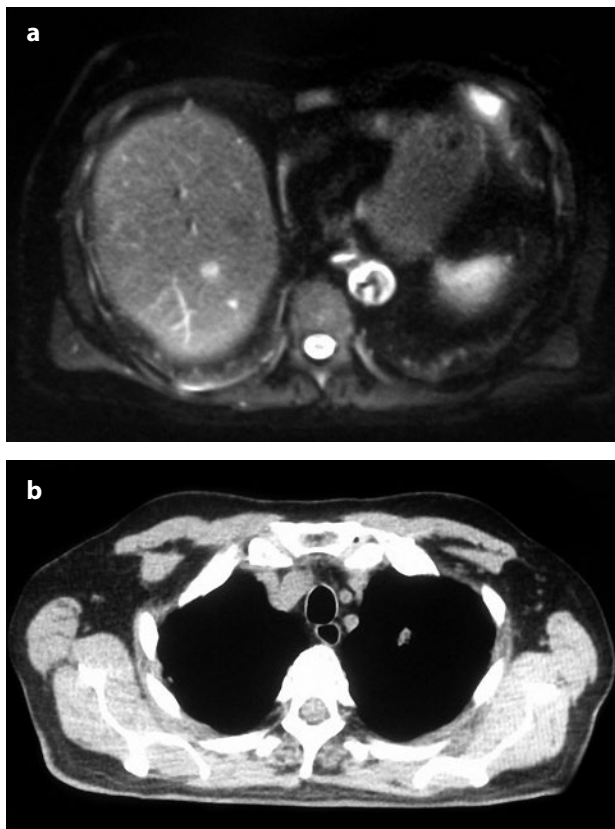


Figura 2 a-b. Immagini di giugno 2014 alla prima rivalutazione che mostrano la risposta parziale a livello epatico (RMN) e la risposta a livello polmonare (TC).

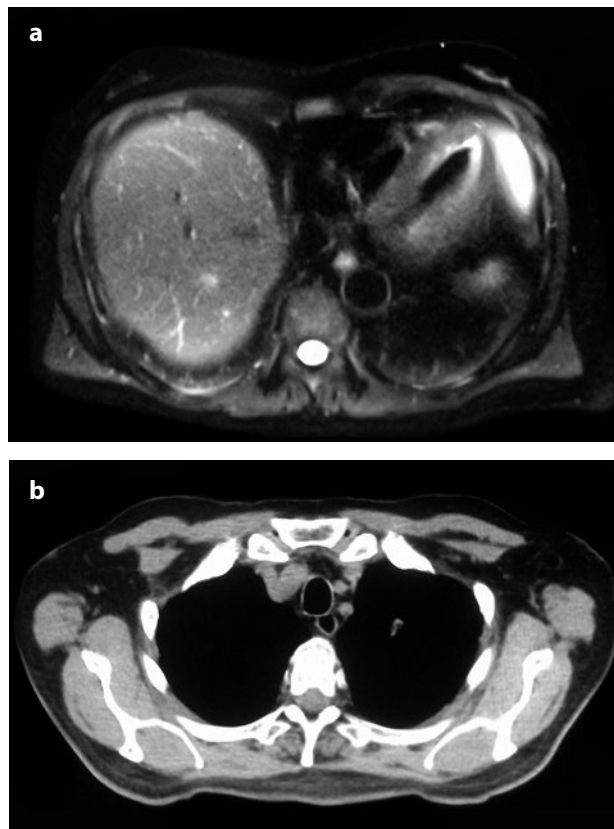


Figura 3 a-b. Immagini di ottobre 2014 alla seconda rivalutazione che documentano l'ulteriore risposta a livello epatico (RMN) e la stazionarietà del quadro polmonare (TC).

e delle fasce mesoretali. L'esame TC del torace (23-06-2014) dimostrava una stazionarietà della lesione nodulare apicale sinistra e una riduzione sia del numero sia delle dimensioni delle altre nodulazioni polmonari.

La seconda rivalutazione dopo sei cicli di vinflunina a ottobre 2014 (figura 3 a-b) confermava un'ulteriore risposta parziale a livello epatico (RMN addome del 14-10-2014) e una stazionarietà del quadro toracico (TC torace del 13-10-2014).

La rivalutazione dopo 9 cicli di vinflunina con TC torace (16-12-2014) e RMN addome (19-12-2014) confermava la stazionarietà della malattia a livello epatico e polmonare. Il paziente eseguiva tuttavia una seduta unica di radioterapia, come già pianificato, a livello dell'articolazione coxo-femorale sinistra con una dose totale di 7 Gy il 17-12-14 e proseguiva il trattamento con vinflunina per altri 3 cicli fino al 12-02-2015. Complessivamente, durante i 12 cicli di trattamento, la vinflunina si è dimostrata un farmaco ben tollerato e che ha permesso al paziente di mantenere una buona qualità di vita e un prolungato beneficio clinico. L'uso degli oppiacei per il controllo del dolore, infatti, è stato dilazionato di oltre 12 mesi. Inoltre, non è stata osservata una tossicità ematologica di grado superiore a G1 mentre la stipsi è stata ben controllata con un'adeguata profilassi.

La rivalutazione dopo 12 cicli è stata eseguita nel maggio 2015 (figura 4 a-b-c-d). La TC torace (6-05-2015) e la RMN encefalo e addome (11-05-2015) hanno documentato una franca progressione della malattia a livello polmonare, epatico, linfonodale pelvico, cerebrale e della regione acetabolare sinistra con estensione extracompartimentale. Dopo 12 mesi dall'inizio della chemioterapia con vinflunina, il paziente è in discrete condizioni cliniche (PS 70%), sintomatico a livello dell'anca sinistra e viene avviato a un nuovo trattamento chemioterapico con docetaxel.

Discussione

Prima dell'approvazione EMA di vinflunina, nel carcinoma della vescica avanzato o metastatico le alternative terapeutiche nei pazienti in progressione dopo un trattamento a base di platino si basavano sull'impiego di singoli farmaci, quali gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexed, o di associazioni (gemcitabina e paclitaxel, paclitaxel e carboplatino), supportati da soli studi di fase II, non randomizzati, condotti su piccoli gruppi di pazienti (inferiori a 45) con caratteristiche eterogenee e differenti profili di rischio. Anche il timing del trattamento a base di platino era variabile nei vari studi: prima linea, adiuvante o neoadiuvante^{5,6}.

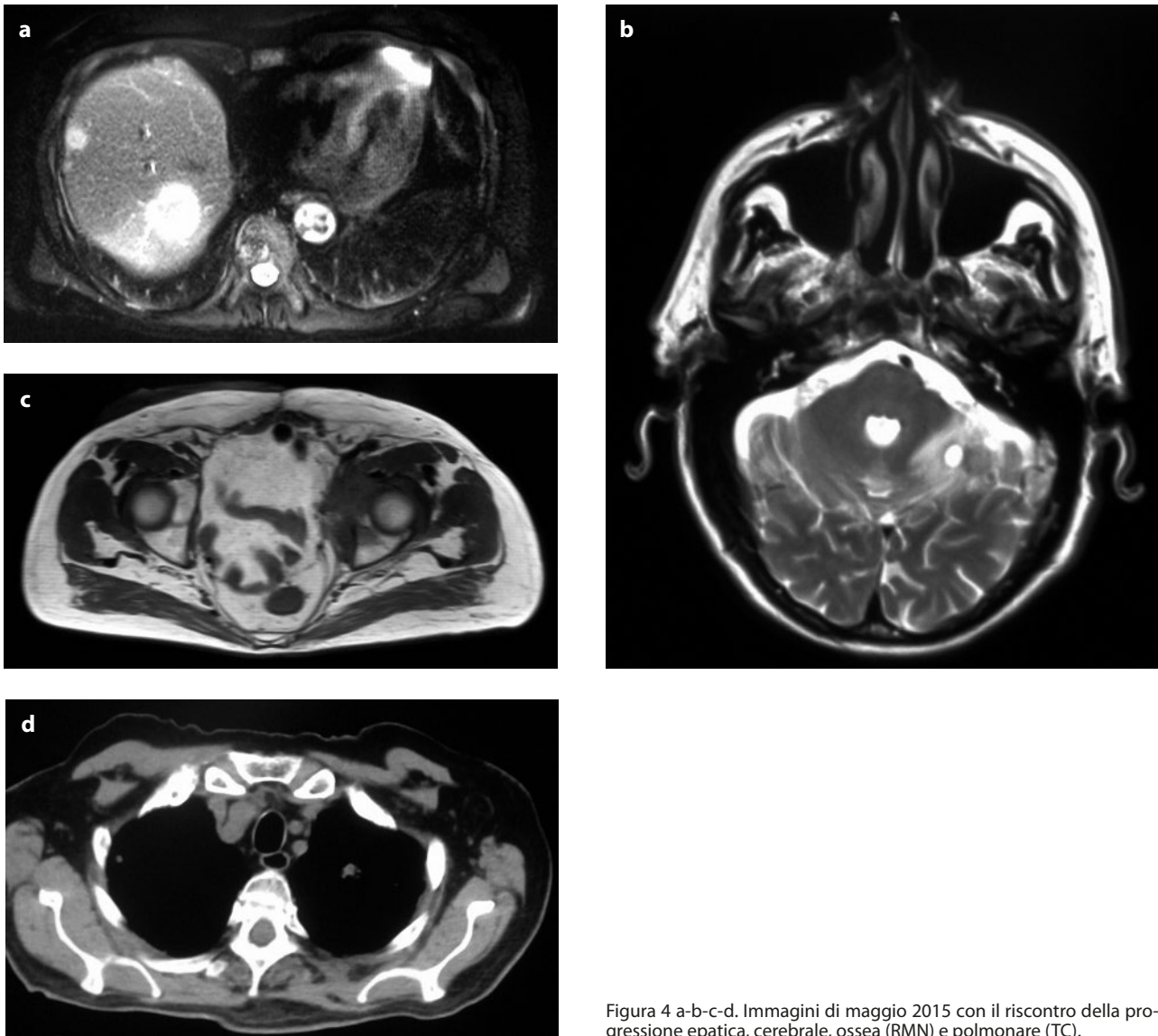


Figura 4 a-b-c-d. Immagini di maggio 2015 con il riscontro della progressione epatica, cerebrale, ossea (RMN) e polmonare (TC).

Attualmente, vinflunina rappresenta l'unico farmaco ad aver dimostrato in uno studio randomizzato di fase III il miglioramento degli outcome (sopravvivenza complessiva e libera da progressione, percentuali di risposte obiettive e di controllo della malattia) dei pazienti in progressione dopo un trattamento a base di platino rispetto alla terapia di supporto. Nello studio erano inclusi soltanto pazienti trattati con derivati del platino in prima linea per malattia metastatica⁴. L'analisi finale dopo oltre 40 mesi di follow-up ha confermato gli stessi risultati positivi⁷. Sebbene la sopravvivenza mediana non raggiungesse la significatività statistica nella popolazione in toto (370 pazienti), la vinflunina prolungava significativamente la sopravvivenza mediana di 2,6 mesi nella popolazione eligibile (357 pazienti senza violazioni maggiori dei criteri d'inclusione)⁴.

L'efficacia di vinflunina è in seguito stata confermata da una serie di esperienze recentemente pubblicate di studi osservazionali sull'utilizzo di vinflunina nella reale pratica clinica quotidiana⁸⁻¹¹. Il riscontro ottenuto è una conferma dell'attività del farmaco in termini di controllo di malattia in circa il 50% della popolazione e di una sopravvivenza mediana tra gli 8 e i 10 mesi. Le tossicità di grado 3-4 riscontrate in questi studi sono state più contenute rispetto a quelle dello studio *pivotal*, indicando una buona gestione dei dosaggi e degli accorgimenti preventivi per il rischio di stipsi.

Studi recenti hanno inoltre identificato tre fattori prognostici nel setting della malattia pretrattata con platino, performance status secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >0, il livello di emoglobina <10 g/dl e la presenza di metastasi epatiche^{12,13}. Un'analisi post hoc della popolazione

dello studio registrativo di vinflunina ha permesso di realizzare un modello prognostico per i pazienti in progressione dopo trattamento a base di platino¹². In questo modello, i pazienti vengono suddivisi in quattro categorie di rischio in base alla presenza di nessuno, uno, due o tre fattori prognostici: le sopravvivenze variano da 14,2 mesi nei pazienti senza fattori di rischio a 1,7 mesi (presenza di 3 fattori di rischio) e con valori intermedi di 7,3 e 3,8 mesi rispettivamente nei pazienti con uno o due fattori di rischio. Inoltre, l'analisi retrospettiva di un pool di studi di fase II prospettici condotta da Sonpavde¹⁴ ha dimostrato che l'intervallo dal precedente trattamento inferiore a 3 mesi rappresenta un quarto fattore di rischio nel trattamento di seconda linea. Il setting del precedente trattamento (se adiuvante o metastatico) e la risposta a una precedente terapia per malattia metastatica non rappresentano, invece, fattori prognostici indipendenti^{14,15}. Quest'ultimo dato non è stato confermato in uno studio randomizzato di fase III nel quale è stata osservata una correlazione positiva fra durata della risposta alla prima linea di trattamento e durata della risposta della seconda linea con gemcitabina e paclitaxel¹⁶.

Conclusioni

Il nostro caso dimostra come l'attività e l'efficacia di vinflunina siano indipendenti dalla progressione dopo un trattamento adiuvante o di prima linea, il che conferma come quest'aspetto non rappresenti a priori un fattore di cattiva prognosi.

Per quanto riguarda i fattori prognostici indipendenti descritti in precedenza è interessante notare come questo caso clinico si prospettasse praticamente con tre fattori sfavorevoli: ricaduta dal precedente trattamento a circa 3 mesi, presenza di metastasi viscerali (epatiche e polmonari) e performance status >0 (80% scala Karnofski).

Nonostante questo, il trattamento con vinflunina (con il dovuto aggiustamento di dose sulla base della sensibilità midollare del paziente) ha consentito di controllare la malattia per quasi un anno con buone condizioni cliniche e permettendo al paziente di effettuare una successiva linea di trattamento a base di taxani.

La malattia, inoltre, al momento dell'inizio della terapia con vinflunina, si presentava, come spesso accade, con numerose lesioni secondarie sviluppatesi rapidamente. Recenti studi^{17,18} dimostrano come la vinflunina giochi un ruolo importante nell'interferire con i processi di metastatizzazione e di neoangiogenesi tumorale suggerendo l'importanza, nell'ambito dell'attuale indicazione, di iniziare il trattamento al primo segno di progressione.

Bibliografia

1. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 234-41.

2. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin with methotrexate, vinblastine, doxorubicin plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4602-8.
3. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of fan EORTC phase III trial of high dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 50-4.
4. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-61.
5. Sonpavde G, Sternberg CN, Rosenberg JE, et al. Second line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. *Lancet Oncol* 2010; 11: 861-70.
6. Sonpavde G, Rosenberg JE, Hahn NM, et al. Suggestions for regulatory agency approval of second line systemic therapy for metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: e205-e207. Author reply e208.
7. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, et al. Long term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24: 1466-72.
8. Castellano D, Puente J, de Velasco G, et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer* 2014; 14: 779.
9. Serrate C, Pouessel D, Gauthier H, Le Maignan C, Teixeira L, Culine S. Vinflunine for the treatment of metastatic transitional cell carcinoma: recent evidence from clinical trials and observational studies. *Clin Investig* 2014; 4: 305-11.
10. Hussain SA, Ansari J, Huddart RA, et al. VICTOR: Vinflunine (Vin) in advanced metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium (TCCU): a retrospective analysis of the use of Vin in multicentre real life setting as second line chemotherapy (ChT) through free of charge programme (FOCP). *ASCO GU 2015_poster abs 352*.
11. Hegele A, Goebell P, Matz U, Neuhaus T. Monotherapy with intravenous vinflunine in patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of a platinum containing regimen: a retrospective analysis of German Routine data. *Urol Int* 2014; 92: 174-9.
12. Bellmunt J, Choueiri T, Fougeray R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experienced treatment failure with platinum containing regimen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1850-5.
13. Niegisch G, Fimmers R, Siener R, Park SI, Albers P; German Association of Urological Oncology Bladder Cancer Group. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol* 2011; 60: 1087-96.
14. Sonpavde G, Pond GR, Fougeray R, et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase II trials. *Eur Urol* 2013; 63: 717-23.

15. Pond GR, Bellmunt J, Fougerey R, et al. Impact of response to prior chemotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma receiving second-line therapy: implications for trial design. *Clin Genitour Cancer* 2013; 11: 495-500.
16. Albers P, Park SI, Niegisch G, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short term versus prolonged treatment (German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99). *Ann Oncol* 2011; 22: 288-94.
17. Aparicio LA, Castosa R, Haz-Conde M, et al. Role of the microtubule-targeting drug vinflunine on cell-cell adhesions in bladder epithelial tumour cells. *BMC Cancer* 2014; 14: 507.
18. Aparicio LM, Pulido EG, Gallego GA. Vinflunine: a new vision that may translate into antiangiogenic and antimetastatic activity. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 1-11.