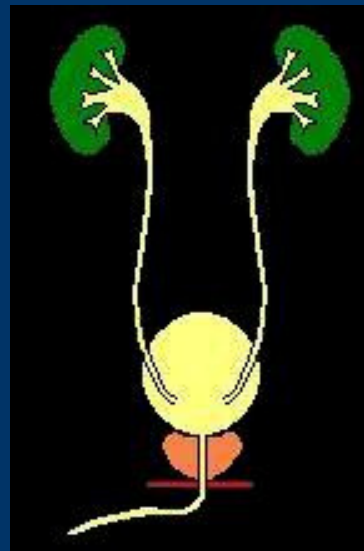


La terapia dei tumori superficiali della vescica

Dr. Francesco Montanari

U.O. Urologia

(Direttore Dr. E. Aiello)

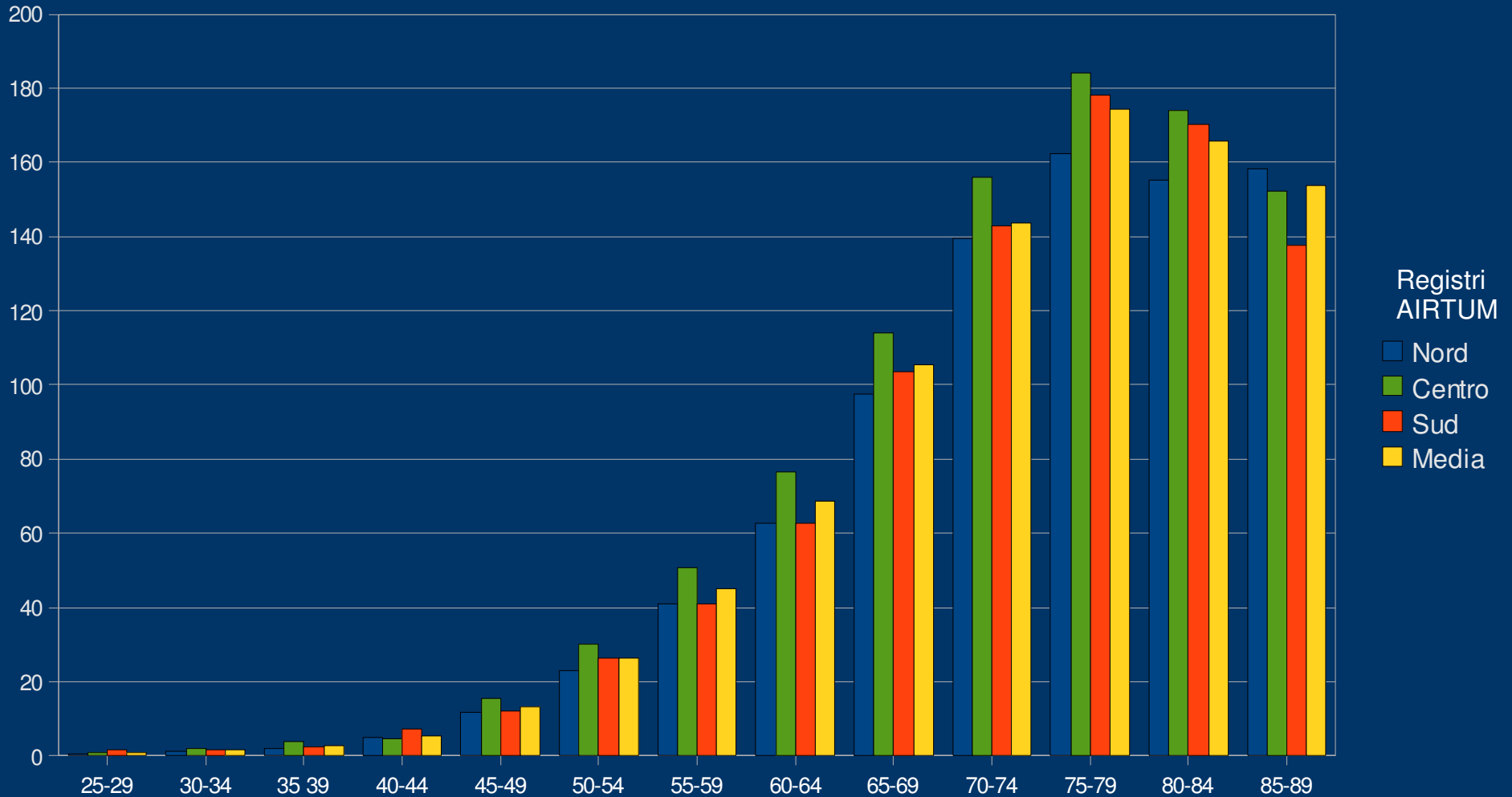


Ospedale Infermi - Rimini

I tumori della vescica: EPIDEMIOLOGIA

- Maschi/femmine = 3/1
- Nell'uomo è il 4° tumore per incidenza (escl. epitelomi; prostatico, polmonare, coloretale)
- Nella donna è l' 8°
- L'incidenza è in incremento più negli uomini che nelle donne (fattori ormonali, genetici ed anatomici prevalgono su quelli occupazionali ed ambientali)
- Bianchi/Neri = 2/1 (solo per quelli superficiali; ritardo diagnostico per ceti “disagiati”?)
- Correlato all'età (media 69 aa per uomini, 71 aa per donne)

I tumori della vescica: INCIDENZA



USA: 130-285/100.000 (maschi); 35-67/100.000 (femmine)

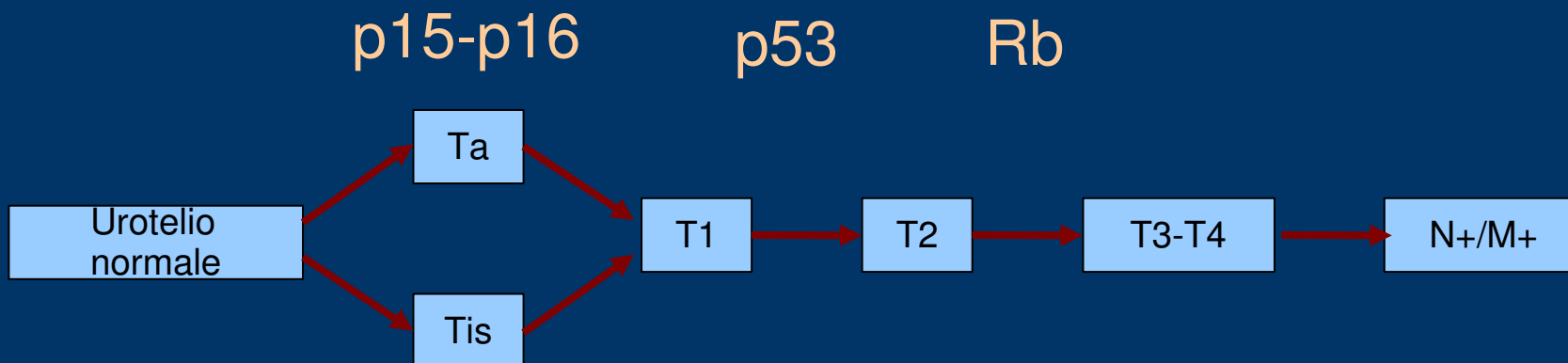
I tumori della vescica: EZIOLOGIA

ONCOGENI

- *ras p21* (10%, correla con il grado)
- *c-myc* (il più frequente)
- *c-jun* (correla con lo stadio)

GENI SOPPRESSORI

- *p-15* e *p-16* localizzati sul cromosoma 9p21
- *p-53* localizzato sul cromosoma 17p
- *Rb* localizzato sul cromosoma 13q



I tumori della vescica: EZIOLOGIA

OCCUPAZIONALI

Anilina
Amine aromatiche
Gas di combustione
Idrocarburi

- Tessili
- Gomma
- Vernici
- Conciatori
- Pittori
- Metalmeccanici
- Camionisti
- Petroliferi
- Cartiere
- Lavasecco
- Odontotecnici
- Barbieri e parrucchieri
- Medici
- Operai armerie
- Idraulici

(Campbell 1998)

FUMO DI SIGARETTA

Incidenza 4 volte superiore

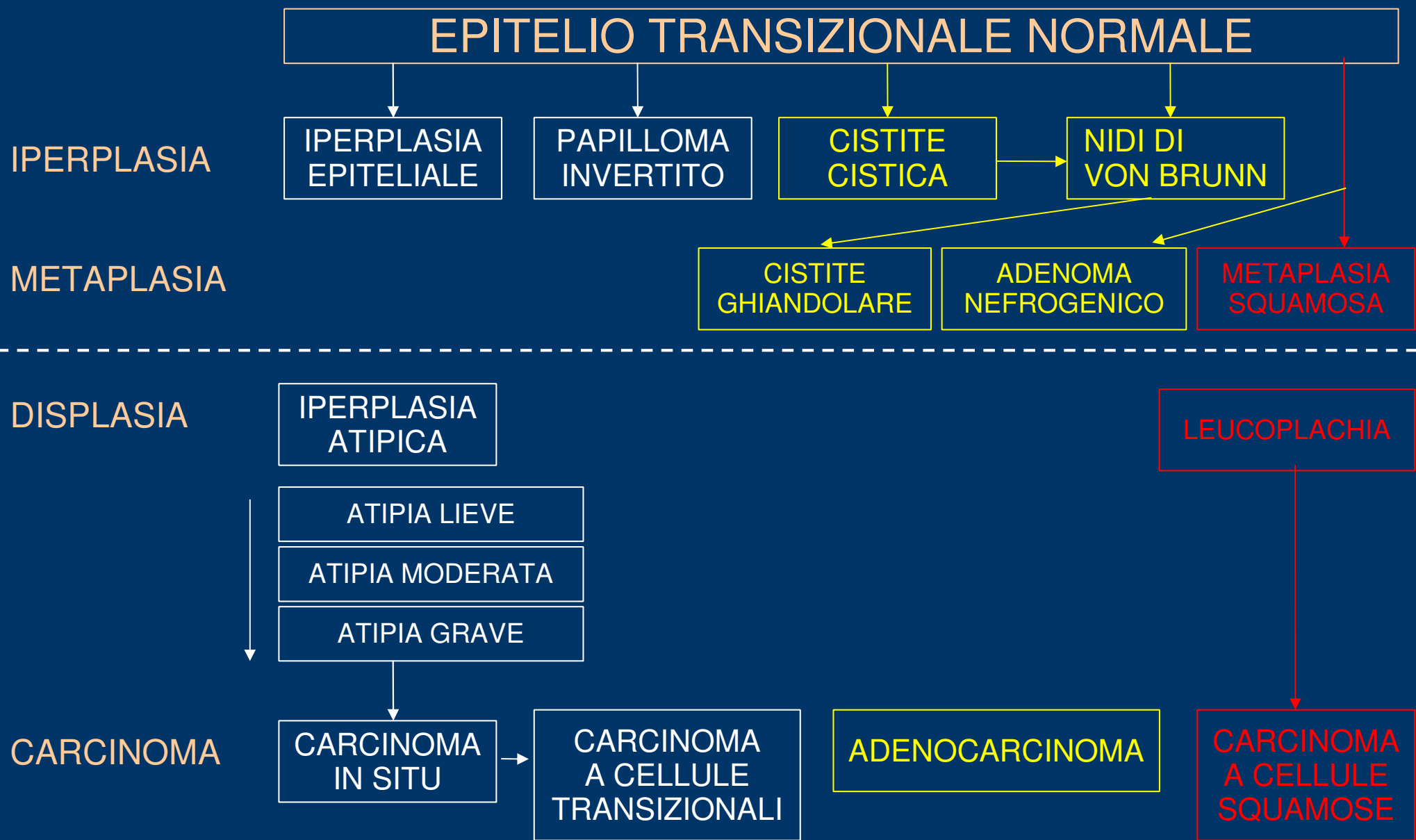
Riduzione del rischio dopo
20 anni

Altri tipi di fumo (sigaro, pipa)
aumentano il rischio in modo
minore

Anche quello passivo

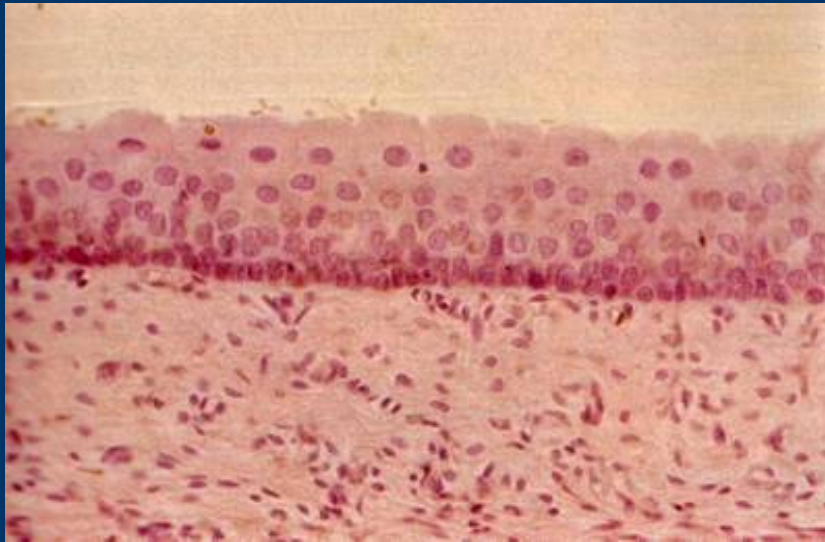
MISCELLANEA

- **Caffè e the:** NO RISK
- **Fenacetina:** simile all'anilina, 5-15 Kg in 10 anni.
- **Dolcificanti saccarina e ciclamati:** controverso.
- **Cistite cronica (CV, calcoli, Schistosoma haematobium):** Ca Squamocellulare.
- **Virus HPV:** incerto.
- **Radioterapia:** aumento del rischio da 2 a 4 volte.
- **Ciclofosfamide:** aumento del rischio di 9 volte.
- **Metaboliti del triptofano:** incerto.

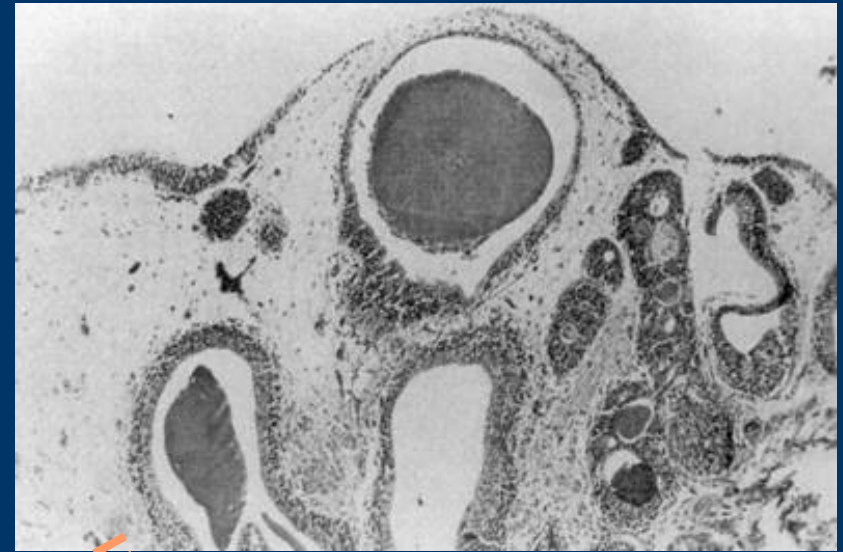


I tumori della vescica: ANATOMIA PATOLOGICA

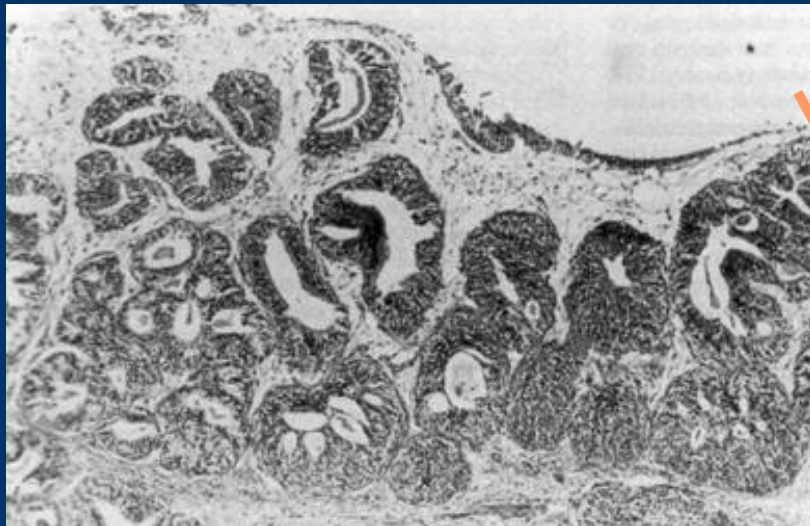
Urotelio vescicale normale



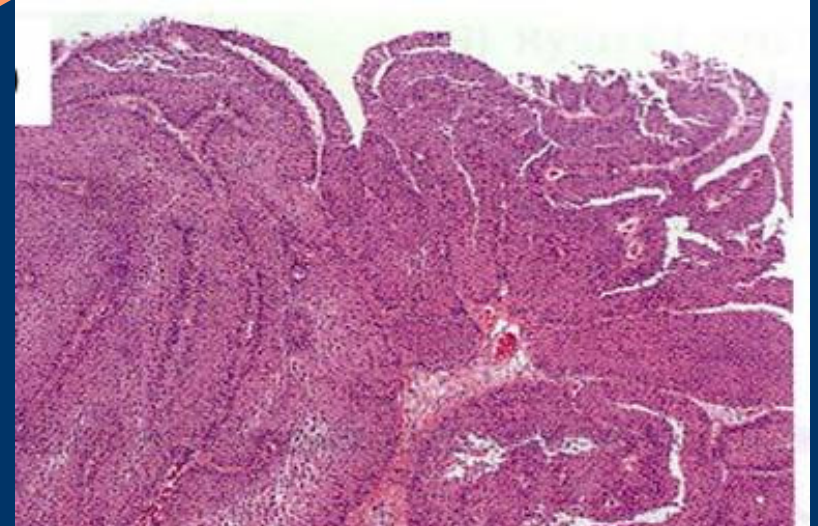
Cistite cistica



Nidi di von Brunn



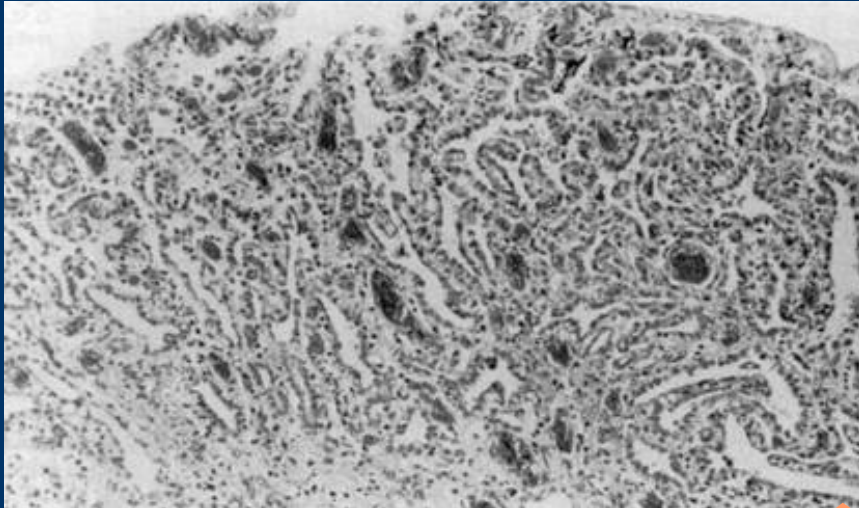
Papilloma Invertito



IPERPLASIE

I tumori della vescica: ANATOMIA PATOLOGICA

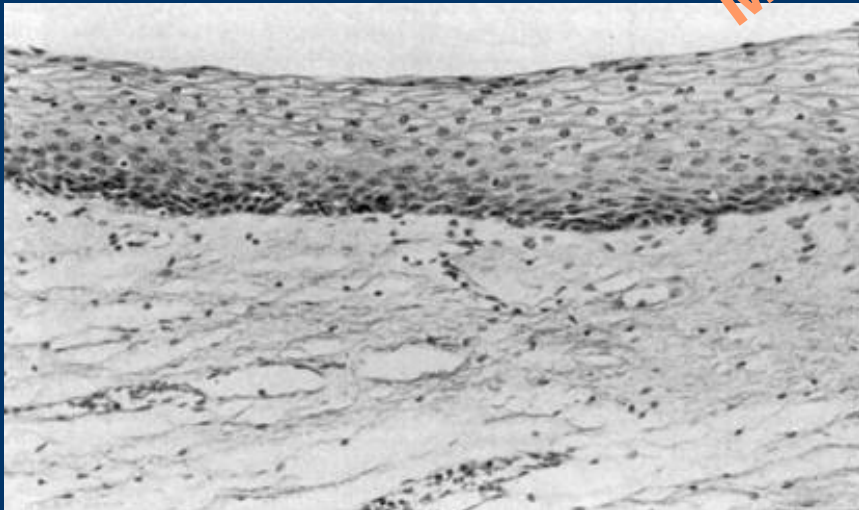
Adenoma nefrogenico



Cistite Ghiandolare

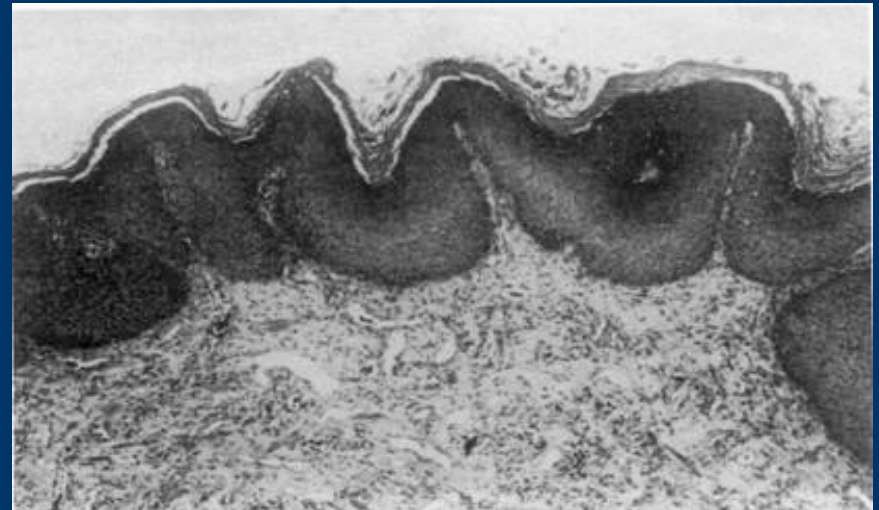


Metaplasia Squamosa



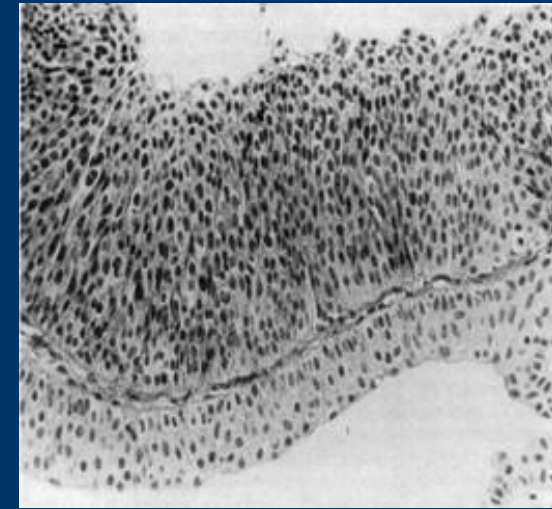
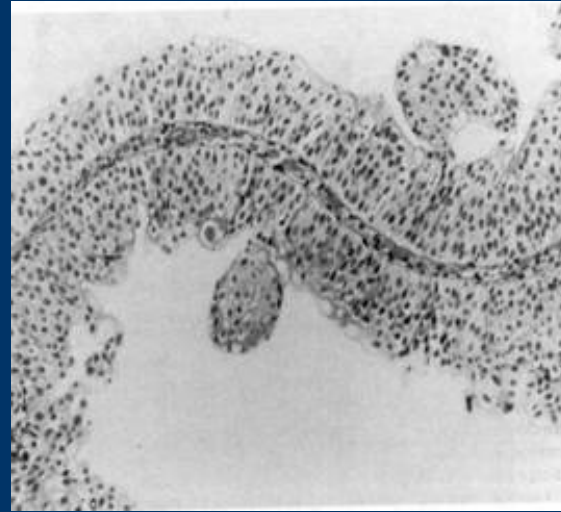
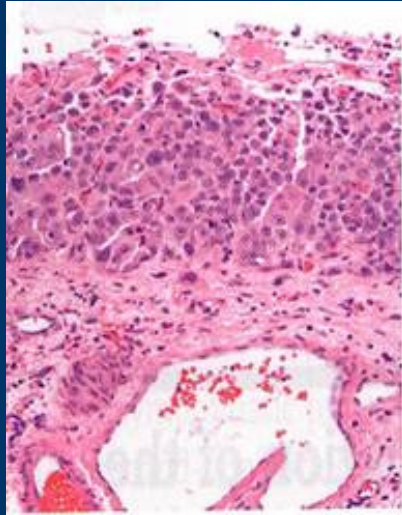
METAPLASIE

LEUCOPLACHIA (Displasia)



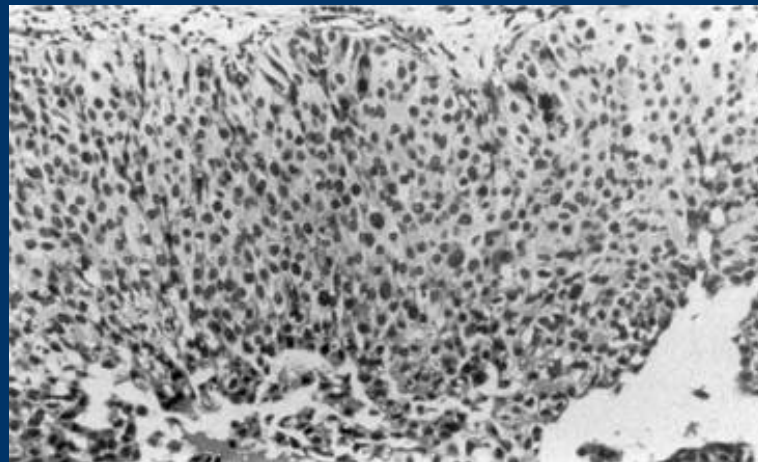
I tumori della vescica: ANATOMIA PATOLOGICA

Carcinoma
in situ

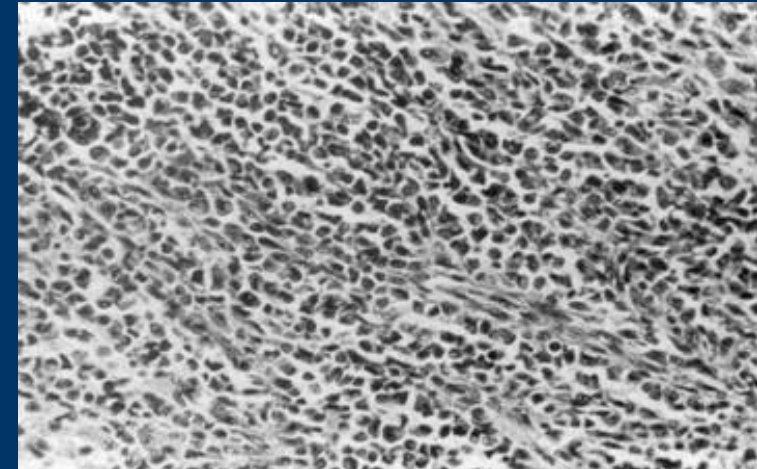


Carcinoma
a cellule
transizionali
G 0

G1



G2



G3

CLASSIFICAZIONE TNM DELLE NEOPLASIE VESCICALI

cut-off



Bladder: Clinical Classification

	Fat	Muscle	Stroma	Marshall's-Jewett	TNM	% L.Nodes	% Met. (Autopsy)
Superficial				Cis	Tis		
				O	Ta		
				A	T1		
Infiltrating				B1	T2 a	7-30	
				B2	T 2b	26	10
				C	T3	50	60
Invasion of adjacent structures			D1	T4	70	60	
Lymph node invasion			D2	N+	100		
Distant Extention			D3	M+	100		
			D4		60		

I tumori della vescica: DIAGNOSI

Sintomatologia: MACROEMATURIA
microematuria
disuria irritativa



- ECOGRAFIA
- ESAME CITOLOGICO URINE 3 CAMPIONI
- RX UROGRAFIA (od URO-TAC)
- CISTOSCOPIA



CISTOSCOPIA
A FLUORESCENZA

• TURV

I tumori della vescica: DIAGNOSI

NOME	Produttore	SUBSTRATO	TEST	SENSIBILITA'	SPECIFICITA'	FALSI POSITIVI
BTA-STAT (Bladder Tumor Antigen)	PolyMedCo NY	Fattore complemento legato alla proteina H	Immunoassay qualitativo	67%	50%	Flogosi, calcoli, IPB
BTA-TRAK	PolyMedCo NY	Fattore complemento legato alla proteina H	ELISA quantitativo	67%	50%	Flogosi, calcoli, IPB
NMP22 TEST (Nuclear Matrix Protein)	Matritech Germany	Proteina regolatrice della mitosi	ELISA qualitativo	72%	80%	Flogosi, calcoli
NMP22 CHECK	Matritech Germany	Proteina regolatrice della mitosi	ELISA quantitativo	57%	86%	Flogosi, calcoli
UBC (Urinary Bladder Cancer)	IDL Biotech Sweden	Citocheratine 8 e 18	Immunoassay quantitativo	67%	?	
HA-HA ase (Ac. Jaluronico - Jaluronidasi)	Nc	Acido jaluronico - Jaluronidasi	ELISA quantitativo	88%	81%	
TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol)	Nc	Telomerasi	PCR	70-100%	60-70%	Leucociti
ACCU-DX	PerImmune MD	Prodotti degradazione fibrinogeno	Immunoassay qualitativo	68%	80%	Flogosi
UROVYSION	Abbot IL	Aneuploidia 3,7,17; perdita 9p21 (p16)	FISH	100% (CIS)	90%	
IMMUNOCYT	DiagnoCure Canada	CEA urine	Immunoassay	81%	75%	ematuria, calcoli

CITOLOGIA URINE

morfologia nucleare

microscopia ottica

34%

90%

ematuria, litiasi

I tumori superficiali della vescica: TRATTAMENTO

TURV:

- ASPORTAZIONE “ A STRATI” DEL TUMORE
- SE TERAPEUTICA O SOLO DIAGNOSTICA SI SAPRA' SOLO “A POSTERIORI”
- E' IL METODO DI STADIAZIONE PIU' EFFICACE
- E', AL TEMPO STESSO, PRIMA STRUMENTO DIAGNOSTICO, POI, POSSIBILMENTE, MA NON CERTAMENTE, TERAPEUTICO.



I tumori superficiali della vescica: TRATTAMENTO

.... D'altra parte la TURV, pur se eseguita “lege artis”, non modifica la storia naturale del tumore.

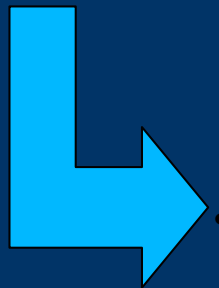
La **RECIDIVA** e/o la **PROGRESSIONE** che si osservano dopo il trattamento con la sola TURV dipendono dalle caratteristiche biologiche della malattia.

In questi casi la TURV rappresenta il **PRIMO GRADINO TERAPEUTICO.**

LINEE GUIDA auro.it 2001

I tumori superficiali della vescica: TRATTAMENTO

- **70-80 %** dei tumori vescicali di primo accertamento sono **SUPERFICIALI**



- **40-80 %** dei tumori superficiali trattati con sola TURV **RECIDIVANO**



- **20-30 %** delle recidive sono **INFILTRANTI**

I tumori superficiali della vescica: TRATTAMENTO

Le evidenze in letteratura concordano nell'individuare quali

FATTORI DI RISCHIO PER RECIDIVA:

- Grado 3
- Multifocalità
- CIS associato

FATTORI DI RISCHIO PER PROGRESSIONE:

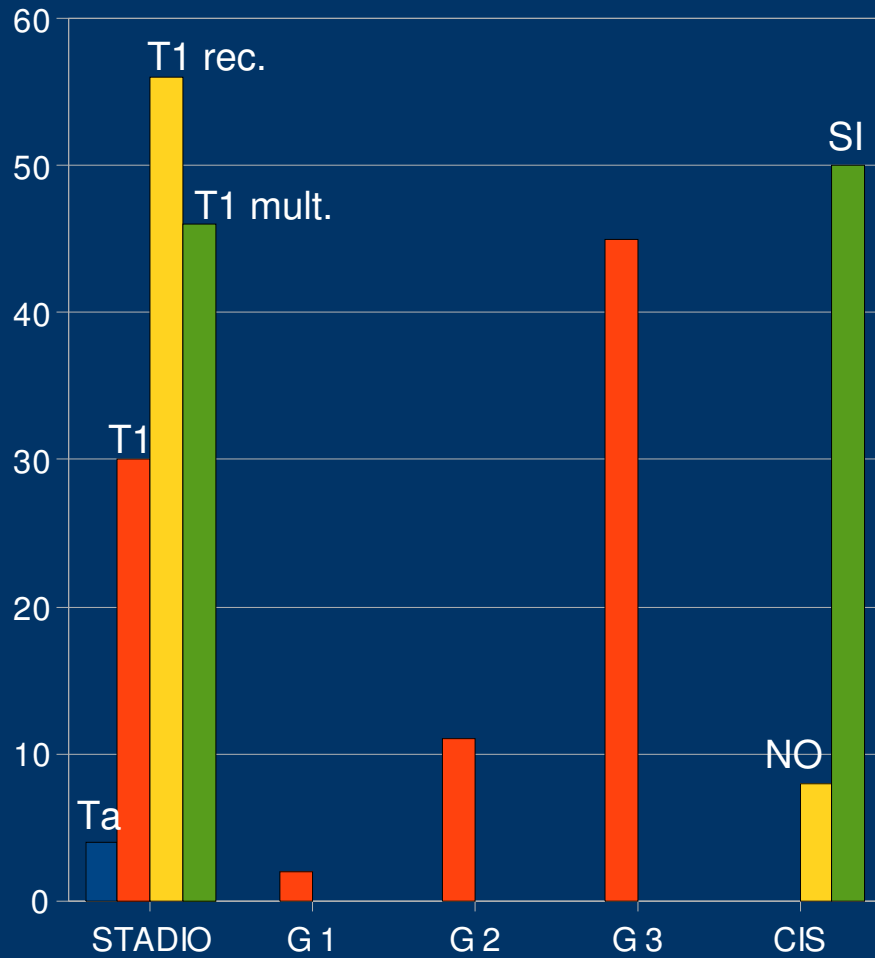
- Grado 3
- CIS associato

La maggiorparte delle *RECIDIVE* avviene ENTRO 1 ANNO

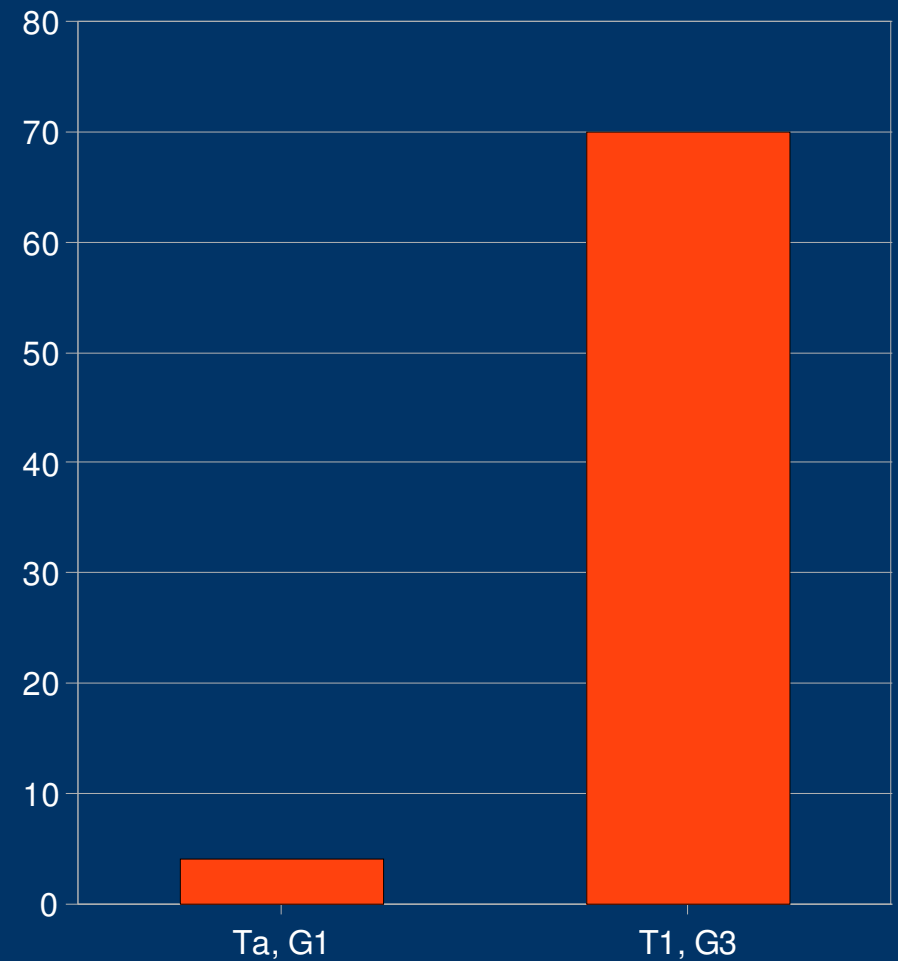
La maggiorparte delle *PROGRESSIONI* avviene IN MEDIA A 2 ANNI

I tumori superficiali della vescica: TRATTAMENTO

TASSI DI RECIDIVA 1 a



TASSI DI PROGRESSIONE 2 aa



I tumori superficiali della vescica: TRATTAMENTO

MALATTIA A BASSO RISCHIO

- ❖ Grado 1
- ❖ Assenza di CIS
- ❖ Unifocale
- ❖ Non recidiva

MALATTIA AD ALTO RISCHIO

- ❖ Grado 2 – 3
- ❖ Presenza di CIS
- ❖ Multifocale (≥ 4)
- ❖ Recidiva precoce (< 1 anno)

I tumori superficiali della vescica: TRATTAMENTO CHEMIO- vs IMMUNO-TERAPIA ENDOVESICCALE

BASSO RISCHIO	Ta, G1, non recidivo, singolo	TURV
RISCHIO INTERMEDIO	Ta, G1 recidivo > 1 anno Ta, G1 multifocale ≤ 3 T1, G1 singolo e non recidivo	TURV + CHEMIOTERAPIA (IMMUNOTERAPIA ADJUVANTE)
ALTO RISCHIO	Ta, G1 recidivo < 1 anno Ta, G1 multifocale ≥ 4 T1, G1 recidivo o multiplo Ta-T1, G2 Ta-T1, G3 CIS associato	TURV + IMMUNOTERAPIA ADJUVANTE

I tumori superficiali della vescica: CHEMIOTERAPIA ENDOVESCICALE

FARMACO	DOSE	EFFICACIA	TOSSICITA'
THIOTEPA (Jones e Swinney 1961)	60 mg/60 ml	Riduzione del rischio di recidiva e progressione del 15-30 %	Depressione midollare (per riassorbimento)
MITOMICINA	40 mg/40 ml	Riduzione del rischio di recidiva o progressione del 9-11%	Disuria e pollachiuria 5-10%, ma vi sono segnalazioni casi di cistite chimica necrotica ed "incrostata"
EPIRUBICINA	40 mg/40 ml 50 mg/50 ml 80 mg/50 ml 100 mg/100 ml	Riduzione del rischio di recidiva o progressione del 12-32%	Disuria e pollachiuria 5-23%

I tumori superficiali della vescica:
CHEMIOTERAPIA ENDOVESCICALE

CONTROVERSIE

dose/concentrazione
del farmaco

durata della terapia
Ciclo "di attacco"
VS
Ciclo "di mantenimento"

tempistica della
somministrazione
rispetto alla TURV
precoce vs standard

I tumori superficiali della vescica: CHEMIOTERAPIA ENDOVESCICALE

CONTROVERSIE

La concentrazione di 1 mg/ml sembra essere la più efficace sia per Mitomicina C che per Epirubicina, con effetti collaterali contenuti.

In qualche studio è risultata una superiorità di Epirubicina 80 mg/50 ml rispetto sia ad Epirubicina 50 mg/50 ml che Mitomicina 40 mg/40 ml, non confermata da altri studi e con una percentuale maggiore di cicli interrotti.

Epirubicina 100 mg/100 ml come singola instillazione precoce dopo TURV ha un solo studio sperimentale ed attualmente non è raccomandata

*I tumori superficiali della vescica:
CHEMIOTERAPIA ENDOVESCICALE*

CONTROVERSIE

Vi è evidenza che l'aggiunta di un ciclo di mantenimento a quello di attacco, incrementa lievemente il recurrence-free rate.

CICLO "DI ATTACCO": 1 instillazione/settimana x 8 settimane
(inizio dopo circa 3 settimane dalla TURV)

CICLO "DI MANTENIMENTO": 1 instillazione/mese x 6 - 12 mesi.

I tumori superficiali della vescica:
CHEMIOTERAPIA ENDOVESCICALE

CONTROVERSIE

E' ancora molto discusso il vantaggio o meno della singola instillazione precoce (entro 24 h dalla TURV) rispetto al classico ciclo di attacco eseguito a circa 2-3 settimane dalla stessa: a fronte di un sicuro risparmio pare esservi una efficacia lievemente ridotta ed un marcato aumento degli effetti collaterali, talora gravi.

*I tumori superficiali della vescica:
IMMUNOTERAPIA ENDOVESICALE*

GOLD STANDARD = BCG

(Bacillo di Calmette-Guerin, ceppo attenuato del Mycobacterium bovis)

Ceppi:

- | | |
|--------------------|---------------|
| • Frappier | 120 mg |
| • Pasteur | 75-150 mg |
| • Tice | 50 mg |
| • Connaught | 120 mg |
| • Tokyo | 40 mg |
| • Dutch (RIVM) | 120 mg |

Morales 1976

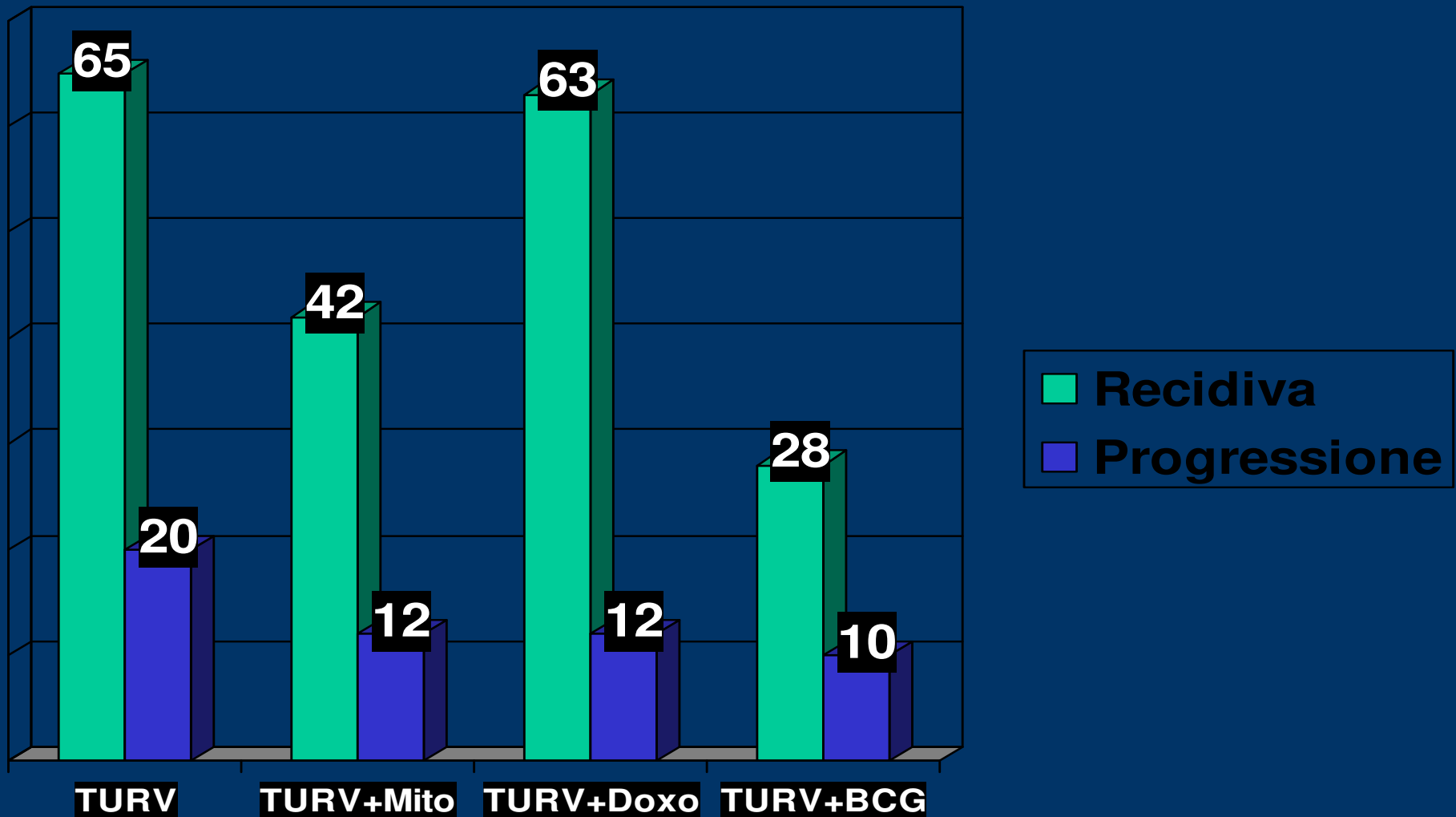
Documentazione dell'efficacia come immunostimolante

Controindicato in pazienti con anamnesi di precedenti "specifici" (fenomeni di ipersensibilità)

Per la maggiore tossicità e frequenza degli effetti collaterali non è indicato nei pazienti a basso rischio; in quelli a rischio intermedio solo dopo fallimento di una precedente chemioterapia.

Per la netta maggiore efficacia trova assoluta indicazione nei pazienti ad alto rischio (profilassi delle recidive e della progressione) e per la terapia del CIS

I tumori superficiali della vescica: IMMUNOTERAPIA ENDOVESICALE



*I tumori superficiali della vescica:
IMMUNOTERAPIA ENDOVESCICALE*

GOLD STANDARD = BCG

CICLO "DI ATTACCO"

1 instillazione/settimana x 6

CICLO "DI MANTENIMENTO"

1 instillazione/mese x 12

1 instillazione/settimana x 3 ogni 3 mesi x 2 anni

IN CASO DI RECIDIVE UN SECONDO CICLO D'ATTACCO
PUO' RECUPERARE ALLA RISPOSTA UNA PICCOLA
PERCENTUALE DI PAZIENTI .

*I tumori superficiali della vescica:
IMMUNOTERAPIA ENDOVESCICALE*

GOLD STANDARD = BCG

TOSSICITA' ED EFFETTI COLLATERALI

<i>SINTOMI VESCICALI LOCALI</i>	%
Disuria	75
Urgenza	65
Pollachiuria/Nicturia	63
Ematuria	29
Cistite batterica	19
Dolore/crampi	12
Urge incontinenza	4

<i>SINTOMI SISTEMICI</i>	%
Febbre	27
Sintomi simil-influenzali	24
Nausea/vomito	9
Rash cutaneo	6
Epididimite/Prostatite/Uretrite	5
Alterazioni epatiche	2
Polmonite	1

CICLI INTERROTTI

8%

*I tumori superficiali della vescica:
IMMUNOTERAPIA ENDOVESICALE*

GOLD STANDARD = BCG

CONTROINDICAZIONI DEFINITIVE

- › Immunodepressione
- › Altra neoplasia maligna concomitante
- › TBC attiva o pregressa
- › Gravidanza ed allattamento

CONTROINDICAZIONI TEMPORANEE

- › Febbre
- › Infezione sistemica
- › Infezione vv. urinarie
- › Ematuria-uretrorragia
- › Cateterizzazione traumatica
- › Recente TURV

Il trattamento dei tumori superficiali della vescica

RADIOTERAPIA

Palliativo-emostatico in pazienti inoperabili

Non possono essere annoverate tra le opzioni terapeutiche proponibili

CHEMIOTERAPIA

Inefficace nel CIS

Il trattamento dei tumori superficiali della vescica

CISTECTOMIA RADICALE

1. T1, G3 primitivo + CIS + multifocalità
2. Esteso coinvolgimento uretrale
3. Tumore superficiale non eradicabile con TURV per estensione
4. Tumori superficiali plurirecidivi dopo cicli ripetuti di chemioterapici e BCG
5. T1, G3 recidivante a 3-6 mesi dopo BCG
6. CIS resistente a 2 cicli di BCG o diffuso all'uretra prostatica

***Il trattamento dei tumori superficiali della vescica
FOLLOW-UP***

GOLD STANDARD = CISTOSCOPIA

BASSO RISCHIO	Ta, G1, non recidivo, singolo	A 3 mesi, se negativa: annuale.
RISCHIO INTERMEDIO	Ta, G1 recidivo > 1 anno Ta, G1 multifocale ≤ 3 T1, G1 singolo e non recidivo	Ogni 4 mesi per 2 anni, se negativa: Ogni 6 mesi per 1 anno, se negativa: Annuale.
ALTO RISCHIO	Ta, G1 recidivo < 1 anno Ta, G1 multifocale ≥ 4 T1, G1 recidivo o multiplo Ta-T1, G2 Ta-T1, G3 CIS associato	Ogni 3 mesi per 2 anni, se negativa: Ogni 6 mesi per 2 anni, se negativa: Annuale.

SEMPRE PRECEDUTA DA ESAME CITOLOGICO URINE 3 CAMPIONI !!!

*Il trattamento dei tumori superficiali della vescica
FOLLOW-UP*

GOLD STANDARD = CISTOSCOPIA

EFFETTI COLLATERALI E COMPLICANZE

- disuria 59%
- urgenza minzionale 41%
- ematuria 30%
- infezione urinaria 15%

Il trattamento dei tumori superficiali della vescica

FOLLOW-UP

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

NB: L'UROTELIOMA E' UNA MALATTIA D'APPARATO, NON SOLO D'ORGANO

ECOGRAFIA

Annuale in tutti i pazienti per il controllo dell'alta via escrettrice (idronefrosi?)

RX UROGRAFIA od URO-TC

Solo nei pazienti con sospetta recidiva dell'alto apparato urinario

- ecografia positiva per idronefrosi
- citologia urine positiva con cistoscopia negativa
- ematuria da un meato ureterale in corso di cistoscopia

Il trattamento dei tumori superficiali della vescica FOLLOW-UP

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

NB: L'UROTELIOMA E' UNA MALATTIA D'APPARATO, NON SOLO D'ORGANO

Nei pazienti con : citologia positiva,
cistoscopia negativa
urografia od uro-TC negativa

Cateterismo ureterale bilaterale +
Rx pielografia ascendente bilaterale +
Citologia selettiva bilaterale+
Biopsie vescicali randomizzate

Il trattamento dei tumori superficiali della vescica



FINE