

Quale trattamento adiuvante adottare per una
neoplasia non muscolo invasiva?

Un occhio alle LINEE GUIDA



TERAPIA ENDOVESICALE

Il **75-85%** dei pazienti che si presentano con neoplasia vescicale alla prima diagnosi, presenta una **malattia non muscolo-invasiva** confinata alla mucosa (Ta, o CIS) o alla sottomucosa (T1) ma.....



TERAPIA ENDOVESCICALE

Un'**alta percentuale** di pazienti con neoplasia vescicale superficiale presentano un alto rischio di **recidiva e progressione!**



TERAPIA ENDOVESCICALE

La TUR nelle neoplasie vescicali superficiali ha l'obiettivo primario di rimuovere la neoplasia visibile e di ottenere tessuto per l'esame istologico.

Dal 40% all'80% dei pazienti con tumore superficiale trattati con la sola TUR presentano recidiva e nel 20-30% dei casi al momento della recidiva si osserva progressione di malattia in grado o in stadio.



TERAPIA ENDOVESICALE

L'alto tasso di recidiva post TUR e la probabile progressione nel tempo hanno fatto emergere, in particolare nelle forme ad alto rischio, la **necessità di una terapia adiuvante** con lo scopo, terapeutico e/o profilattico, di:

- 1) contribuire **ad eradicare** la malattia esistente,
- 2) **inibire o ritardare la recidiva** tumorale,
- 3) **prevenire la progressione** della malattia verso l'insorgenza di invasione muscolare o di metastasi, con l'obiettivo finale di incidere positivamente sulla sopravvivenza a lungo termine



TERAPIA ENDOVESCICALE

EORTC risk tables esprimono il rischio di recidiva e progressione di una neoplasia non muscolo invasiva, dopo trattamento endoscopico

HIGH RISK

- Rischio di recidiva 24-61% a 1aa
- Rischio di recidiva 46-78% a 5 aa

- Rischio di progressione 1-17% a 1 aa
- Rischio di progressione 6-45% a 5 aa

R.J. Sylvester, A.P. van der Meijden: Eur. Urol. 2006; 49: 466-77

TERAPIA ENDOVESICALE

Neoplasie multifocali

S. Holmang, H. Hedelin e coll.: J.Urol, 1995; 153, 1823

○ Grading (HG)

S. Holmang, P. Andius e coll.: J. Urol.2001; 165:1124

○ Dimensioni della neoplasia (>3cm)

F. Millan-Rodriguez, G. Chechile e coll.: J. Urol. 2000; 163:73

○ CIS associato

B.R. Konety, R.D. Williams : BJUInt, 2004: 94: 18

○ Recidiva alla prima cistoscopia dopo trattamento

S. Holmang, S.L. Johansson: J. urol., 2002; 167: 1634

○ Invasione linfovaskolare

C.T. Lee, J.E. Montie e coll.: J. Urol., suppl., 2005:173; 246, abst. 911

○ Invasione profonda della sottomucosa

L. Cheng, R.M. Neumann e coll.:J. Clin. Oncol. 1999; 17:3182

A CHI PROPORRE UNA TERAPIA ADIUVANTE ENDOVESCICALE?

Sono state individuate **3 categorie** di
pazienti con neoplasia vescicale:

- **Basso** rischio
- **Rischio Intermedio**
- **Alto** rischio

di recidiva e progressione



A CHI PROPORRE UNA TERAPIA ADIUVANTE ENDOVESCICALE?

Fattore	recidiva	progressione
N. Tumori		
Singolo	0	0
2-7	3	3
>8	6	3
Diametro		
<3 cm	0	0
>3 cm	3	3
Prima recidiva		
Primario	0	0
<1 aa	2	2
>1 aa	4	2
Categoria		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
No	0	0
Si	1	6
Grado		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Totale	0-17	0-23



A CHI PROPORRE UNA TERAPIA ADIUVANTE ENDOVESICICALE?

Score di recidiva	% recidiva a 1aa	% recidiva a 5 aa	gruppo di rischio
0	15%	31%	Basso rischio
1-4	24%	46%	Rischio intermedio
5-9	38%	62%	Rischio intermedio
10-17	61%	78%	Alto rischio

Score di progressione	% progressione a 1aa	% progressione a 5 aa	gruppo di rischio
0	0.2%	0.8%	Basso rischio
2-6	1%	6%	Rischio intermedio
7-13	5%	17%	Alto Rischio
14-23	17%	45%	Alto rischio

TERAPIA ENDOVESICALE

la maggior parte dei lavori è concorde nell'affermare che **con la sola resezione**

· *rischio di **recidiva** aumenta in proporzione a*

grado 3

multifocalità

associazione di CIS

· *rischio di **progressione** aumenta principalmente in ragione di*

grado

associazione di CIS



TERAPIA ENDOVESCICALE

BASSO RISCHIO

Basso Grado
Assenza di CIS
Unifocale
Non recidivo

ALTO RISCHIO

Alto Grado
Presenza di CIS
Multifocale (=>4)
Recidiva precoce entro
un anno



TERAPIA ENDOVESICALE

Attualmente in Italia come chemioterapici sono stati utilizzati

Thiothepa
Mitomicina C
Doxorubicina
Epirubicina
Valrubicina
Ethoglucide
Gencitabina

Tra gli immunoterapici l'unico sul quale è possibile ritrovare studi di una certa utilità comparativa è il **BCG**

Linee Guida Americane hanno suggerito che la Mitomycina C sembra essere superiore alla Doxorubicina nel ridurre la recidività dei tumori Ta/T1 G3



TERAPIA ENDOVESCICALE

Una recente metanalisi riportata da Lamm ha mostrato che gli agenti *chemoterapici intravescicali* sono incapaci di modificare sostanzialmente la storia naturale del carcinoma superficiale della vescica. Infatti, *anche se la chemioterapia è capace di ridurre l'incidenza delle recidive a breve termine del 15 – 18%, l'incidenza delle recidive tumorali a 5 anni è sostanzialmente identica a quella dei pazienti trattati con sola resezione.* Ancora più importante, gli studi pubblicati sulla chemioterapia intravescicale non sono stati in grado di dimostrare una significativa riduzione nella progressione tumorale o un incremento della sopravvivenza.

TERAPIA ENDOVESICALE

Per quanto riguarda i chemioterapici é **discusso** se **lo schema terapeutico** migliore sia quello comunemente adottato, ovvero un ciclo breve seguito o meno da un mantenimento a lungo termine.

Per quanto riguarda invece la lunghezza dell'**intervallo di attesa** dopo la TUR prima della prima instillazione dati recenti indicano che un inizio precoce (per contrastare l'effetto di "inseminazione" delle cellule uroteliali maligne) della terapia o dal giorno della TUR o entro due settimane riduce il tasso di recidiva rispetto alla sola TUR o al trattamento prolungato.



TERAPIA ENDOVESICALE

La metaanalisi di Bouffioux e coll. e quella di Sylvester e coll. mostrano come l'utilizzo di una "immediate instillation" riduce il rischio di recidiva in pazienti con T1HG, rischio che però rimane comunque alto, 65,2% vs 35,8 nelle forme multifocali rispetto alle monofocali.

R.J. Sylvester, W. Oesterlinck: J. Urol. 2004; 171: 2186-90

C. Bouffioux, KH Kurth: J. Urol. 1995: 934-41



TERAPIA ENDOVESCICALE

Anche se i dati di comparazione con i chemoterapici sono contrastanti, risultati clinici con l'uso del **BCG** mostrano la sua efficacia in termini di riduzione della progressione a breve termine e, in particolare, del tasso di recidiva per le neoplasie superficiali ad alto rischio rispetto alla sola resezione

Mancano in contrasto dati sufficienti sull'effetto del BCG sul rischio di progressione a lungo termine, sul tasso di recidiva nell'alta via escrettrice e sulla prostata, nonché sulla morte per neoplasia vescicale.



TERAPIA ENDOVESCICALE

Il BCG è un ceppo vivo attenuato del *Mycobacterium bovis*, utilizzato come vaccino della tubercolosi. Il suo uso nella terapia del tumore non invasivo della vescica risale agli anni '70, promulgato dal lavoro di **Morales del 1976**

Da allora sono emerse due distinte applicazioni cliniche:

Trattamento del carcinoma in situ (CIS)

Profilassi delle recidive e della progressione dopo asportazione completa del tumore papillare superficiale

Data la **maggiore tossicità e frequenza degli effetti collaterali** del BCG rispetto ai chemioterapici classici, l'indicazione al trattamento non può prescindere da un'attenta analisi rischio-beneficio. Per ogni distinta applicazione bisogna rispettare le indicazioni al trattamento (funzione del potenziale biologico del tumore) e le controindicazioni, dettate dalle caratteristiche del paziente

E' unanime consenso che questa terapia **non trova indicazione nei pazienti con tumore superficiale della vescica a basso rischio di recidiva o progressione**

BCG: EFFETTI COLLATERALI

SINTOMI VESCICALI LOCALI

Disuria 75%
Pollachiuria/Nicturia 63%
Ematuria 29%
Cistite batterica 19%
Dolore/Crampi 12%

SINTOMI SISTEMICI

Febbre/brividi 27%
Sintomi simil-influenzali 24%
Nausea/vomito 9%
Artralgie 5%
Disseminazione sistemica 4%
Alterazioni epatiche 2%
Polmonite 1%

TRATTAMENTO INTERROTTO 7%



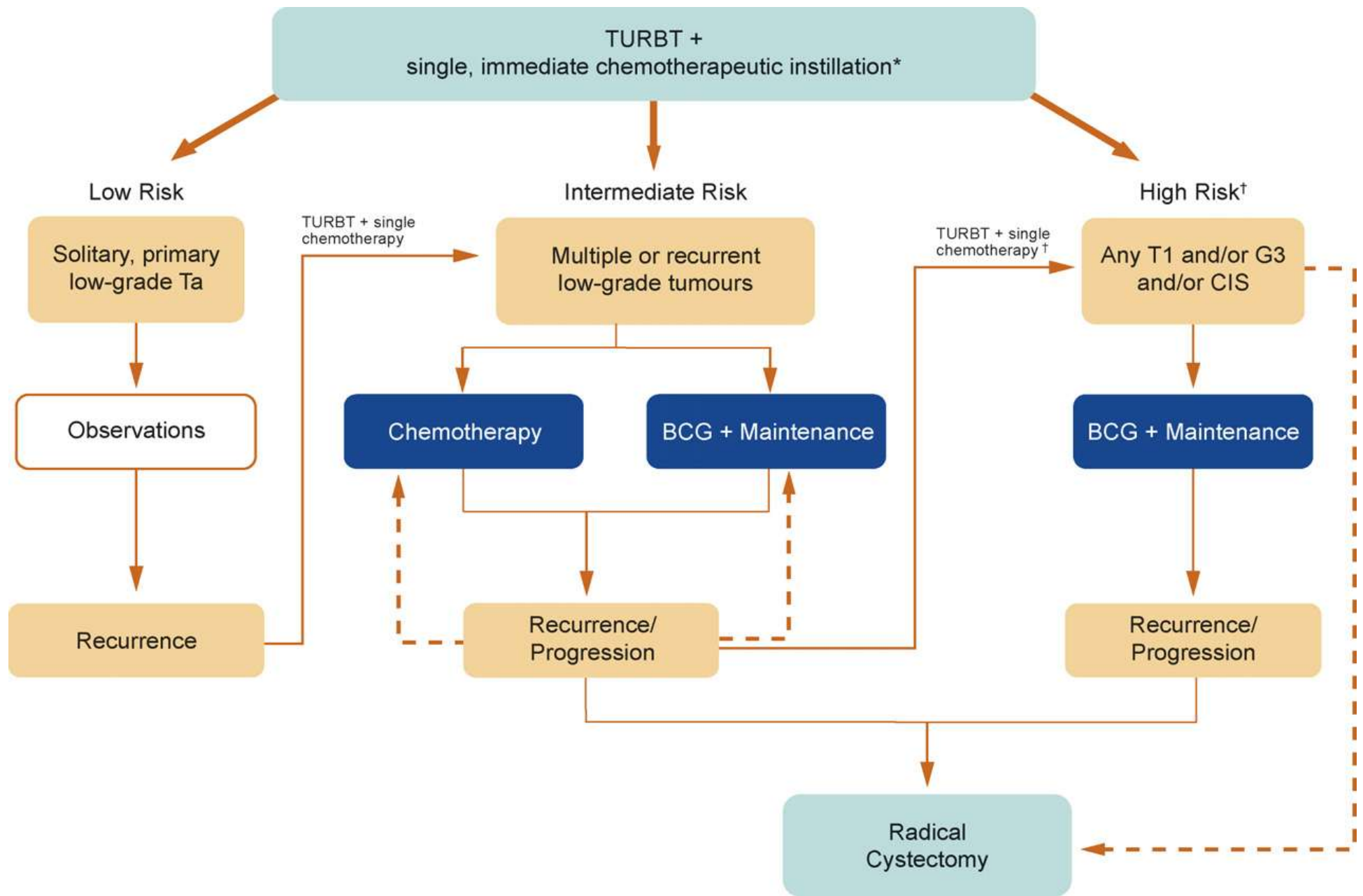
TERAPIA ENDOVESICALE

Il BCG è controindicato

- In pazienti a basso rischio di recidiva e progressione in cui la chemioterapia appare di prima scelta in ragione del minor tasso di effetti collaterali
- In stadio T2
- Nel paziente immunocompromesso, o con altre neoplasie progressive in gravidanza o in allattamento.

Non esistono specifiche controindicazioni all'uso dei vari chemioterapici





TERAPIA ENDOVESCICALE

TAKE HOME MESSAGE

Per i pazienti con neoplasia a basso rischio di recidiva o progressione Ta - G1 non è raccomandata una terapia endovescicale. Se comparata alla sola resezione transuretrale c'è infatti una riduzione del 10 % in termini di recidiva per 2 o 3 anni, e non è stato dimostrato alcun effetto su progressione tumorale o sopravvivenza a lungo termine.

Il BCG rappresenta attualmente il farmaco di scelta per le neoplasie di stadio T1 ben e moderatamente differenziate ed una opzione terapeutica valida, in alternativa alla cistectomia d'emblée, per le neoplasie di stadio T1G3.



