



**Università degli studi di Pisa**  
**Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle nuove tecnologie**  
**in Medicina e Chirurgia**

**Scuola di specializzazione in Urologia**

Tesi di Specializzazione

*Esperienza nell'utilizzo della termochemioterapia con tecnologia Synergo® nel trattamento della neoplasia vescicale non muscolo – invasiva.*

**A.A. 2014-2015**

RELATORE

**Chiar.mo Prof. Cesare Selli**

CORRELATORE

**Dott. Vittorio Vocaturo**

CANDIDATA

**Dott.ssa Chiara Catalano**

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	Pag . 4
<b>ANATOMIA DELLA VESCICA</b>	Pag. 6
<b>DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE ANATOMOPATOLOGICA</b>	Pag.19
<b>EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO</b>	Pag. 23
<b>STORIA NATURALE</b>	Pag. 26
<b>GRUPPI PROGNOSTICI</b>	Pag. 27
<b>TNM</b>	Pag. 30
<b>SINTOMATOLOGIA</b>	Pag. 32
<b>DIAGNOSI</b>	Pag. 32
<b>METODI TERAPEUTICI CONVENZIONALI</b>	Pag. 39
<b>METODI TERAPEUTICI NON CONVENZIONALI: LA CHEMIOTERAPIA DEVICE-ASSISTED.</b>	Pag. 44
<b>BACKGROUND</b>	Pag. 55
<b>PAZIENTI E METODI</b>	

	Pag. 58
<b>RISULTATI</b>	
	Pag. 62
<b>DISCUSSIONE</b>	
	Pag. 64
<b>CONCLUSIONI</b>	
	Pag. 68
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	
	Pag. 69

## INTRODUZIONE

L'impatto sociale del tumore di vescica è sempre più rilevante: esso infatti occupa il quarto posto tra i tumori più frequenti in soggetti di sesso maschile e l'ottavo in quelli di sesso femminile. Secondo i dati riportati dalla Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) negli ultimi 30 anni l'incidenza di questa malattia è in aumento <sup>(1)</sup> mentre non si è modificato il rapporto tra pazienti che mostrano neoplasia superficiale e quelli con malattia muscolo-invasiva: il 70% dei pazienti presenta alla prima diagnosi una neoplasia non muscolo-invasiva (Ta,T1, Cis) <sup>(2)</sup>. Il trattamento iniziale gold standard per la neoplasia vescicale non muscolo invasiva è la resezione transuretrale completa della neoformazione e della sua base d'impianto. Dopo la sola resezione la letteratura riporta percentuali di recidiva sino all'80% in pazienti ad alto rischio<sup>(3)</sup>. Pertanto, una volta accertato il tipo di tumore di solito, al fine di ridurre le possibilità di recidiva e con essa di progressione della malattia, si attuano delle terapie adiuvanti. La terapia attualmente maggiormente utilizzata consiste nell'instillazione intravesicale di chemio (Mitomicina C) o immunoterapici (BCG)<sup>(4)</sup>. Nonostante queste terapie comunemente usate rimane alta la percentuale di recidiva o di progressione in pazienti a medio-alto rischio: circa il 70% dei pazienti con neoplasia

vescicale non muscolo invasiva ha avuto una recidiva di malattia ed il 10-20% di questi ha avuto una progressione verso una forma muscolo-invasiva. Per tale motivo è stata recentemente sviluppata la tecnologia Synergo che abbina il riscaldamento locale della parete vescicale all'instillazione simultanea nella vescica di una sostanza chemioterapica (Mitomicina C) per ottenere una azione potenziata. Il trattamento termochemioterapico è indicato in tutti i pazienti con malattia ad alto rischio di recidiva e di progressione <sup>(5)</sup> non responsivi ai chemio ed immunoterapici di comune utilizzo nella pratica clinica anche se in diversi centri ormai viene utilizzata anche come opzione terapeutica di 1° linea <sup>(6)</sup>.

La tecnologia Synergo attualmente riveste l'avanguardia nel trattamento del tumore di vescica: è stata approvata dalle Autorità per gli Standard Europei (CE) ed è in via di approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) negli USA. È stata adottata in importanti centri medici mondiali (in Italia, Germania, Francia, Austria, Israele e Paesi Bassi) e dal 2010 il sistema Synergo è parte integrante delle possibilità di trattamento delle neoplasie superficiali della vescica offerte dal reparto di Urologia dell'Ospedale di Massa.

## **ANATOMIA DELLA VESCICA**

La vescica è un organo cavo muscolo-membranoso situato nella parte inferiore dell'addome, che rappresenta il serbatoio dell'urina che vi giunge dagli ureteri e si deposita. Raggiunge un certa quantità (la capacità vescicale fisiologica è pari in media a 250-350 ml), l'urina viene emessa all'esterno attraverso l'uretra con l'atto della minzione.

La vescica ha la parete molto distendibile. La forma, le dimensioni e la situazione topografica della vescica variano secondo lo stato di riempimento. La vescica vuota è completamente contenuta nella parete anteriore della piccola pelvi, dietro la sinfisi pubica ed al davanti dell'utero nella femmina e del retto nel maschio; presenta un contorno triangolare a base posteriore e risulta appiattita dall'alto in basso. La faccia superiore, rivestita dal peritoneo, appare concava verso l'alto; la faccia inferiore, applicata sulla superficie posteriore della sinfisi pubica e sul pavimento pelvico, è convessa in basso. Nella vescica vuota la cavità è ridotta ad una fessura. Mano a mano che l'urina vi si raccoglie, le pareti vescicali si discostano e si distendono; la faccia superiore, che è quella distendibile, si solleva facendosi convessa. La vescica acquista così una forma globosa o, più precisamente, ovoidale, con l'estremità più voluminosa inferiore e l'asse maggiore diretto obliquamente in basso ed indietro; essa

sorpassa il margine superiore della sinfisi pubica, spingendosi nella regione ipogastrica, addossati alla parete anteriore dell'addome. Nella vescica distesa si può quindi distinguere una *base* o fondo, volto in basso e dietro, un *corpo*, che si solleva nella cupola e presenta una faccia anteriore, una faccia posteriore e due facce laterali, e un apice che dà attacco al legamento ombelicale mediano.

*Mezzi di fissità.* La vescica è fissata da varie formazioni e cioè dal *peritoneo*, dalla *fascia vescicale*, da numerosi legamenti che la connettono agli organi vicini, e infine dall'uretra. Il *peritoneo* parietale, che è addossato alla superficie interna della parete addominale anteriore, si porta a rivestire la vescica comportandosi in maniera diversa secondo lo stato di riempimento dell'organo.

A vescica vuota, il peritoneo, dopo essere disceso fino all'altezza della sinfisi pubica, passa direttamente sulla faccia superiore della vescica rivestendola completamente; da questa si riflette lateralmente sulla parete laterale della piccola pelvi, formando sia a destra che a sinistra il cavo laterovescicale o parietovescicale. Posteriormente, nel maschio, il peritoneo si porta sulla faccia anteriore del retto costituendo il cavo retto vescicale, che è il punto più declive della cavità peritoneale; nella femmina esso passa sulla faccia anteriore dell'utero, dando origine al cavo utero vescicale. Quando la vescica,

riempiendosi, si solleva e si spinge nella regione ipogastrica, il peritoneo della parete anteriore dell'addome si riflette sulla porzione superiore della faccia anteriore del corpo vescicale costituendo il cavo prevescicale o pubovescicale, la cui profondità aumenta mano a mano che la vescica si dilata. Dopo aver rivestito la faccia anteriore del corpo, il peritoneo sorpassa l'apice vescicale e discende sulle facce laterali e sulla parete posteriore dell'organo per continuare poi sulle pareti laterali della piccola pelvi, formando i cavi laterovescicali, e sugli organi retro vescicali. La fascia vescicale è un addensamento del tessuto connettivo sottoperitoneale e rappresenta la porzione della fascia pelvica viscerale in rapporto con la vescica. Risulta assai sottile e difficilmente isolabile, essa acquista particolare consistenza posteriormente, dove è rinforzata dalla fascia retto vescicale nel maschio e dal setto vescico-vaginale nella femmina, e anteriormente, dove prende il nome di *fascia prevescicale*.

Quest'ultima è rappresentata da una lamina fibrosa triangolare con l'apice corrispondente all'ombelico, la base al pavimento pelvico e i lati ai legamenti ombelicali laterali. Tra la fascia prevescicale e la fascia trasversale, che riveste internamente la parete anteriore dell'addome, rimane un intervallo, lo spazio prevescicale (di Retzius), ripieno di tessuto connettivo lasso più o meno ricco di tessuto adiposo. Tale spazio si restringe in alto verso l'ombelico, dove le

fasce prevescicale e trasversale si fondono, mentre acquista il massimo spessore dietro la sinfisi pubica (spazio retropubico), continuando, da ciascun lato, nello spazio perivescicale esistente tra le superfici laterali della vescica e la parete della piccola pelvi. Inferiormente, lo spazio prevescicale è chiuso dal muscolo trasverso profondo del perineo avvolto dalla fascia perineale media (trigono urogenitale). Il legamento ombelicale mediano è un sottile cordone fibroso che si estende dalla superficie interna della cicatrice ombelicale all'apice della vescica; è coperto dal peritoneo parietale che solleva in una piega verticale (piega ombelicale mediana). A vescica vuota il legamento si trova allo stato di tensione ed è rettilineo; a vescica ripiena esso si rilascia compiendo un'ansa. Il legamento ombelicale mediano rappresenta il residuo dell'uraco, cioè la porzione intraembrionale dell'allantoide che si oblitera durante lo sviluppo. I legamenti ombelicali laterali sono due cordoncini fibrosi, destro e sinistro, che derivano dall'obliterazione delle arterie ombelicali; anch'essi discendono dalla cicatrice ombelicale e, divergendo, vanno a fissarsi alle facce laterali della vescica, dove continuano con il tratto rimasto pervio delle arterie ombelicali. I legamenti ombelicali laterali determinano, in corrispondenza del peritoneo parietale, due pieghe dette pieghe ombelicali mediali, dirette in basso ed all'esterno. I legamenti vescicali anteriori sono

rappresentati da fascetti fibrosi, ricchi di fibrocellule muscolari, che collegano la faccia posteriore della sinfisi pubica alla base della vescica (legamenti e muscoli pubovesicali) e, nel maschio, anche la prostata (legamenti puboprostatici). Lo spazio esistente fra i legamenti di destra e di sinistra è attraversato da vene appartenenti al plesso pudendo. I legamenti vescicali posteriori sono presenti solo nel maschio e stabiliscono un collegamento fibromuscolare della base della vescica e della prostata con le superfici laterali del retto (legamenti e muscoli rettovesicali). Essi decorrono nelle pieghe peritoneali rettovesicali che delimitano, da ciascun lato, il cavo rettovesicale. L'uretra e, nel maschio, anche la prostata fissano la base della vescica al trigono urogenitale con il quale contraggono intime connessioni.

*Rapporti.* La base vescicale, anteriormente, nel maschio, poggia sulla faccia superiore della prostata alla quale aderisce intimamente. Subito al di dietro contrae rapporti con le vescichette seminali e con le ampolle dei canali deferenti che si trovano medialmente a queste e sono dirette in basso, in avanti ed all'interno. Fra le due ampolle rimane uno spazio triangolare ad apice inferiore (trigono interseminale) in corrispondenza del quale la base della vescica è separata dall'ampolla rettale per la sola interposizione di una lamina fibrosa, la fascia rettovesicale. Il tratto inferiore dell'uretere, dopo

aver incrociato da dietro il rispettivo canale deferente, si insinua fra la vescichetta seminale omolaterale e la base della vescica dove trova il proprio sbocco. Nella femmina, la base della vescica corrisponde dall'avanti in dietro al terzo superiore della parete anteriore della vescica, al fornice vaginale anteriore ed alla porzione sopravaginale del collo dell'utero. Fra la base vescicale e la vagina si forma un setto connettivale riccamente vascolarizzato, il setto vescico-vaginale, nel quale, in alto, si pone il tratto terminale degli ureteri.

La faccia anteriore del corpo vescicale è in rapporto con la sinfisi pubica, con le branche superiori ed inferiori del pube e, più lateralmente, con i muscoli otturatori interni, coperti dalla loro fascia. Fra questi piani osteomuscolari e la parete vescicale sono interposti i legamenti vescicali anteriori, il plesso venoso pudendo ed alcuni rami arteriosi provenienti dalle arterie otturatorie e pudende interne. A vescica distesa, la faccia anteriore sorpassa in alto la sinfisi pubica, ponendosi in rapporto con la parete addominale anteriore tramite l'interposizione dello spazio prevescicale. Più in alto, fra la parete addominale e la superficie vescicale, si costituisce il cavo peritoneale prevescicale o pubovesicale. Le facce laterali, individuabili soltanto a vescica distesa, corrispondono alle pareti della piccola pelvi dalle quali sono separate, nella porzione superiore, dal cavo peritoneale laterovesicale. Nella porzione inferiore, priva di rivestimento

peritoneale, fra vescica e parete pelvica (muscolo otturatorio interno rivestito dalla sua fascia e muscolo elevatore dell'ano ricoperto dalla fascia pelvica parietale), è interposto il tessuto adiposo (spazio perivescicale) contenente il plesso venoso vescicoprostatico nel maschio e vescicovaginale nella femmina. In questa sede le pareti laterali della vescica contraggono rapporto con il legamento ombelicale laterale, con il canale deferente nel maschio e con il legamento rotondo dell'utero nella femmina. La faccia posteriore, ricoperta dal peritoneo, è in rapporto nel maschio con le anse del tenue, che si spingono nel cavo rettovescicale, e con il colon pelvico; nella femmina, essa contrae rapporto per quasi tutta la sua estensione con la faccia anteriore dell'utero, tramite l'interposizione del cavo uterovescicale. L'apice della vescica, in corrispondenza del quale prende attacco il legamento ombelicale mediano, è coperto dal peritoneo ed ha rapporto con le anse dell'intestino tenue.

*Configurazione interna.* La superficie interna della vescica ha colorito giallo roseo. A livello del corpo, quando la vescica è vuota, presenta numerose pieghe per lo più a decorso trasversale, mentre nell'organo disteso appare nel complesso liscia. Nell'adulto, a causa del maggiore sviluppo degli strati più interni della tonaca muscolare, la superficie interna della vescica assume un aspetto reticolato per la presenza di sottili pieghe variamente anastomizzate visibili anche nello stato di

distensione. In corrispondenza della base della vescica sono presenti tre orifizi: uno anteriore, il meato uretrale interno, e due posteriori (destro e sinistro) che rappresentano lo sbocco degli ureteri. Tali orifizi corrispondono agli angoli di un triangolo equilatero, il trigono vescicale, la cui superficie si mantiene liscia anche a vescica vuota in quanto si pone strettamente in rapporto nel maschio con la prostata e nella femmina con la vagina. Il meato uretrale interno (o collo vescicale) è di norma il punto più declive della vescica; nella femmina esso appare costantemente circolare, mentre nel maschio adulto si presenta come una fessura semilunare a convessità anteriore. Gli orifizi ureterali, a forma di fessure tagliate a sbieco e dirette obliquamente in basso, in dentro ed in avanti, sono situati da ciascun lato su un rilievo allungato (piega ureterica) che corrisponde alla porzione intramurale degli ureteri. Le pieghe ureteriche proseguono medialmente oltre lo sbocco degli ureteri congiungendosi e determinando un rilievo continuo (piega interureterica) che rappresenta la base del trigono vescicale. La porzione della base vescicale situata dietro al trigono presenta una depressione ellittica a maggiore asse trasversale (bassofondo della vescica o fossa retroureterica).

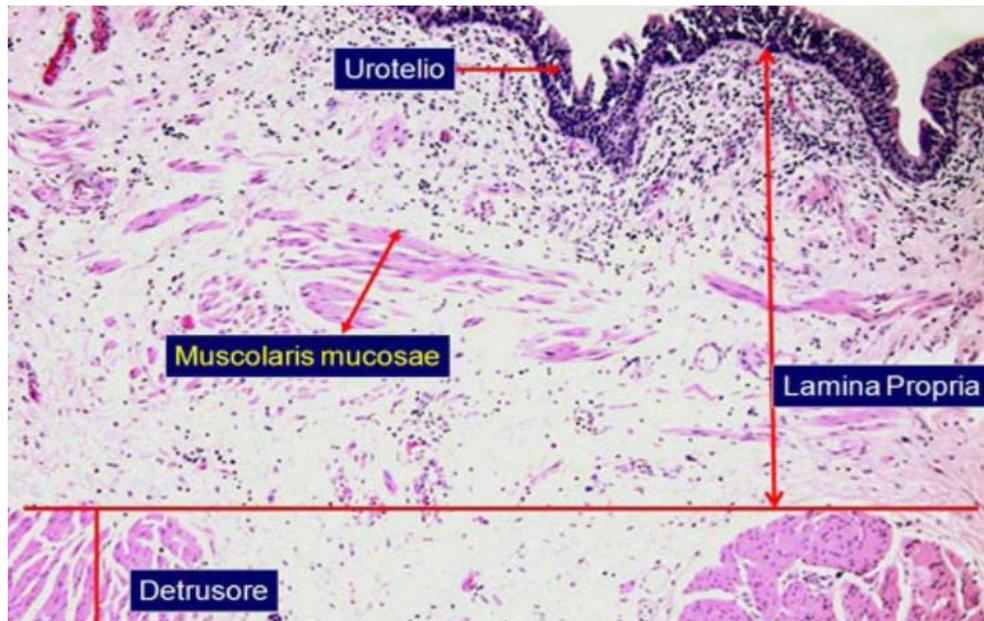
*Vasi e nervi.* Le arterie sono rappresentate dalle voluminose arterie vescicali superiori, che provengono dalla porzione rimasta pervia

delle arterie ombelicali, e dalle arterie vescicali inferiori, esili ed incostanti, che originano o direttamente dalle arterie iliache interne o da una loro collaterale. Altri piccoli rami arteriosi possono essere forniti dalle arterie otturatorie, dalle arterie pudende interne, dalle arterie rettali medie, dalle arterie vescico-deferenziali nel maschio ed uterine nella femmina. Tutte le arterie vescicali si ramificano e si anastomizzano fra loro in corrispondenza della superficie esterna della vescica, formando una rete perivescicale; i rami arteriosi si approfondano quindi nella parete vescicale e formano una ricca rete nello strato profondo della lamina propria. Da queste rete originano sottili ramuscoli che si risolvono in capillari subito al di sotto dell'epitelio di rivestimento. Le vene, dopo aver formato reti accolte nella lamina propria e nella tonaca muscolare, costituiscono un ricco plesso sulla superficie esterna dell'organo (plesso perivescicale) nel quale i vasi venosi hanno un decorso prevalentemente longitudinale, decorrendo dall'apice verso la base. Il plesso peri-vescicale si scarica nel plesso pudendo e inferiormente nel plesso vescico-prostatico nel maschio ed in quelli vescico-vaginale e utero-vaginale nella femmina. Numerose comunicazioni si stabiliscono tra le vene vescicali, le vene degli organi vicini e gli altri plessi venosi della piccola pelvi. I vasi linfatici, abbondanti nella tonaca muscolare, costituiscono una rete peri-vescicale. Da questa emergono tronchi linfatici efferenti i quali

raggiungono: anteriormente i linfonodi iliaci esterni, lateralmente i linfonodi iliaci esterni ed interni e posteriormente i linfonodi iliaci interni e quelli situati sotto la biforcazione dell'aorta (linfonodi del promontorio). Lungo il decorso dei tronchi linfatici sono scaglionati piccoli linfonodi, prevalentemente al davanti e sui lati della vescica (linfonodi pre- e laterovescicali).

I *nervi*, sensitivi e motori viscerali, hanno duplice origine: derivano infatti sia dal plesso ipogastrico (ortosimpatico) che dai rami anteriori del II, III e IV nervo sacrale (parasimpatico). I rami nervosi, anastomizzandosi fra loro, formano lateralmente alla base della vescica un ricco plesso (plesso vescicale) nel quale sono presenti piccoli gangli. Le fibre effettrici viscerali parasimpatiche si distribuiscono al muscolo detrusore, mentre quelle ortosimpatiche vanno al muscolo sfintere della vescica. Le fibre viscerosensitive trasmettono stimoli legati al grado di distensione dell'organo.

*Struttura.* La parete della vescica può raggiungere uno spessore di 1,5 cm allo stato di vacuità, mentre si riduce a 0,3-0,4 cm allo stato di replezione. E' costituita dalle tonache mucosa, muscolare, avventizia e sierosa. La tonaca mucosa, relativamente liscia nella vescica distesa, si solleva in numerose pieghe nella vescica vuota, ad eccezione della zona corrispondente al trigono vescicale dove si mantiene sempre liscia, aderendo strettamente agli strati sottostanti.



*Fig. 1: Sezione istologica colorata con ematossilina-eosina che mostra l'epitelio di transizione che compone la tonaca mucosa e i fasci miocellulari che compongono la tonaca muscolare.*

L'epitelio di rivestimento è del tipo di transizione; esso, in corrispondenza dei rispettivi meati, continua, senza modificarsi, con quello che riveste la superficie interna degli ureteri e del primo tratto dell'uretra. La lamina propria, che non appare sollevata in papille, è formata da tessuto connettivo abbastanza denso e ricco di fibre elastiche; occasionalmente può contenere noduli linfatici isolati. Lo strato profondo della lamina propria (strato sottomucoso), è costituito da tessuto connettivo lasso e contiene gruppetti di cellule adipose ed esili fascetti di fibrocellule muscolari variamente orientati; rappresenta il piano di scorrimento della tonaca mucosa ed è assente in corrispondenza del trigono vescicale. Nella tonaca mucosa non

sono presenti ghiandole; solo nella regione trigonale, in corrispondenza del meato uretrale interno, si possono osservare piccole formazioni tubuloalveolari a secrezione mucosa interpretabili come ghiandole uretrali aberranti. La tonaca muscolare è formata da fascetti di mio cellule circondati da abbondante stroma connettivale ricco di fibre elastiche; è assai sviluppata e costituisce nel suo insieme il *muscolo detrusore della vescica* la cui contrazione determina la minzione. La tonaca muscolare consiste di tre strati sovrapposti che peraltro non sono tra loro nettamente distinti e non presentano uno spessore uniforme. Lo strato interno o plessiforme è formato da fascetti di miocellule variamente orientati che si intrecciano e si anastomizzano in una rete a maglie allungate longitudinalmente; tale strato è più sviluppato nella parete posteriore del corpo. Lo strato medio o circolare è composto da miocellule ad andamento circolare che avvolgono trasversalmente la vescica, dall'apice alla base, senza soluzioni di continuità. A livello del meato uretrale interno tale strato si ispessisce e prende parte alla formazione del muscolo sfintere della vescica. Lo strato esterno o longitudinale, formato da fascetti di miocellule disposti longitudinalmente secondo il maggior asse della vescica, è più sviluppato nelle facce anteriore e posteriore del corpo. In corrispondenza della base i fascetti muscolari di questo strato continuano in avanti con i muscoli pubovesicali e in

dietro, soltanto nel maschio, con i muscoli retto vescicali. Alcuni fascetti muscolari, attraverso lo sfintere vescicale, proseguono lungo le pareti dell'uretra e si intrecciano con i fasci longitudinali della sua tonaca muscolare. In corrispondenza del trigono vescicale la muscolatura assume un andamento particolare tanto da costituire una formazione a sé stante denominata *muscolo trigonale*. In questa sede i fascetti di miocellule hanno disposizione prevalentemente trasversale e formano uno strato assai spesso; ai lati del trigono i fascetti muscolari piegano in avanti, circondano il meato uretrale interno e contribuiscono, insieme allo strato circolare della muscolatura vescicale, alla costituzione del muscolo sfintere della vescica che continua in basso con lo sfintere liscio o interno dell'uretra. Posteriormente il muscolo trigonale continua con la muscolatura degli ureteri. La tonaca avventizia è formata da connettivo fibroso denso ed appartiene alla fascia vescicale. La tonaca sierosa è data dal rivestimento peritoneale ed è limitata soltanto ad alcune zone (apice e parte del corpo) <sup>(7)</sup>.

## **DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE ANATOMOPATOLOGICA**

Si definiscono tumori vescicali non muscolo invasivi (NMI) tutti quei processi neoplastici dell'urotelio che non arrivano ad interessare lo strato muscolare del detrusore. La linea di confine del coinvolgimento dello strato muscolare ha un importante significato prognostico nella storia naturale della malattia costituendo un essenziale elemento di giudizio sulle proprietà aggressive del processo neoplastico. All'interno di questa definizione si comprendono diversi tipi di neoplasia. Dal punto di vista macroscopico ed endoscopico possiamo distinguere forme papillari e non papillari. Le forme papillari possono avere una crescita verso l'interno della parete (papilloma invertito) o essere vegetanti (esofitici). I non papillari assumono un aspetto a placca e sono da considerarsi sempre forme più aggressive. Di queste forme solo il papilloma invertito è da considerarsi benigno. Per quanto riguarda il grado di differenziazione cellulare oggi si distinguono forme a basso grado (LG) e ad alto grado (HG) di malignità secondo la nuova classificazione del 2004 mentre in precedenza le forme erano classificate secondo 3 gradi. Questa nuova classificazione è stata proposta nel 1998 dalla World Health Organization (WHO) e dalla International Society of Urological Pathology (ISUP) e pubblicata dalla WHO nel 2004<sup>(8)</sup>. Le forme a

basso grado presentano alterazioni esclusivamente citologiche ma non architetturali. Presentano inoltre un basso rischio di progressione ed hanno tendenza a recidivare <sup>(9-10)</sup>. Nelle forme non muscolo invasive si distinguono i carcinomi confinati alla mucosa (Ta) e quelli coinvolgenti la lamina propria (T1). Esistono poi i carcinomi uroteliali non vegetanti, di alto grado, che vengono indicati come CIS (carcinomi in situ). Quest'ultimi sono particolarmente a rischio per la difficile diagnosi e la forte tendenza alla progressione. Sono spesso multifocali e possono coinvolgere simultaneamente l'alta via escretrice e l'uretra prostatica. <sup>(11)</sup>

Dal punto di vista istologico possiamo distinguere:

- ***Iperplasia uroteliale:*** aumento degli strati cellulari dell'urotelio con significato reattivo-irritativo senza rapporti con i processi tumorali.
- ***Papilloma uroteliale:*** rara neoformazione benigna in forma di sottili ramificazioni detto anche papilloma invertito che non si riproduce dopo asportazione .
- ***PUN-LMP → Neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità:*** le pareti posteriori e laterali in prossimità degli sbocchi ureterali sono le sedi di più frequente insorgenza di una lesione frondosa piccola, singola o talora multipla. Spesso la citologia urinaria è negativa. Istologicamente, papille sottili e non fuse mostrano scarsissime atipie citologiche. La PUN-LMP assomiglia ai

papillomi, rispetto ai quali mostra un aumento del numero di strati, nuclei lievemente aumentati e lievissima anisometria nucleare con preservazione di ordine, polarità e cellule ad ombrello.

- ***LG-PUC → Carcinoma uroteliale papillare non infiltrante di basso grado:*** apparenza endoscopica e le localizzazioni sono simili alla PUN-LMP. Istologicamente le fronde papillari, che preservano un'architettura ordinata, sono spesso fuse e mostrano atipie citoarchiteturali in termini di lievi perdite di polarità ed anisometrie nucleari. Le mitosi sono scarse e prevalentemente basali
- ***HG-PUC → Carcinoma uroteliale papillare non infiltrante di alto grado:*** lesioni singole o multiple, papillari o nodulari/sessili, che si esprimono con ematuria macro/microscopica. Istologicamente dominato da un aspetto di disordine architetturale visibile già a basso ingrandimento, l'HG-PUC mostra frequente fusione di papille ed una composizione cellulare caratterizzata da perdite di polarità nucleari, anisometrie, eterocromatina e/o nucleoli evidenti. Talora sono presenti campi di vera e propria anaplasia. Le mitosi sono frequenti e la "scoesione" cellulare è marcata, con grande variabilità nel numero di strati. L'HG-PUC può mostrare focolai di infiltrazione, più frequentemente che il LG-PUC. Citocheratina 20, p53 e p63 hanno un'espressione maggiore che nel LG-PUC e la lesione è spesso aneuploide

- ***Carcinoma uroteliale papillare infiltrante:*** infiltrante significa che il carcinoma, in genere di alto grado, ha coinvolto gli strati sottostanti del rivestimento uroteliale e quindi ha acquisito il potenziale di diffusione metastatica agli altri organi. Si distinguono diversi livelli di infiltrazione che comportano prognosi e provvedimenti terapeutici diversi:

A) infiltrante gli assi stromali o infiltrante la mucosa/sottomucosa (ancora non muscolo invasivo quindi superficiale): il tumore si è esteso limitatamente allo strato più superficiale della parete vescicale, ha una bassa aggressività, una buona prognosi, e viene trattato con provvedimenti conservativi;

B) infiltrante la muscolare propria/tonaca muscolare (muscolo-invasivo): il tumore si è esteso più in profondità nella parete vescicale, è decisamente più aggressivo, con prognosi peggiore, e richiede provvedimenti terapeutici adeguati per prevenirne l'ulteriore diffusione.

- ***Carcinoma uroteliale in situ:*** è un precursore del carcinoma infiltrante; si presenta come una proliferazione di cellule uroteliali molto atipiche che, sebbene ancora limitata al rivestimento superficiale ( e quindi non infiltrante), ha una spiccata propensione a progredire in carcinoma infiltrante, con cui può essere associato.

- ***Displasia uroteliale:*** è una proliferazione pre-neoplastica di cellule atipiche che può progredire in, o associarsi con, **carcinoma uroteliale in situ.**

## **EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

Il tumore vescicale è la neoplasia maligna più comune del tratto urinario (è il 7° tumore più comune nell'uomo e il 17° nella donna).

In Europa il tasso di incidenza standardizzato per età è del 27 per 100.000 per gli uomini e del 6 per 100.000 per le donne <sup>(12)</sup>.

In Europa il tasso di incidenza più alto è riportato in Spagna e nel sud della Finlandia. Nel 2008 il carcinoma vescicale risultava l'ottava causa più comune di mortalità cancro-specifica in Europa <sup>(13-14)</sup>.

Il tumore della vescica è molto frequente nei Paesi occidentali, numerosi sono i fattori di rischio, conosciuti o solo potenziali, che intervengono nel suo determinismo. Tra questi il fumo di sigaretta e l'esposizione professionale sono sicuramente i più importanti. Si stima che il rischio di un tumore della vescica nei fumatori sia 2-6

volte superiore rispetto ai non fumatori <sup>(15)</sup> e che al fumo di sigaretta sia attribuibile il 66% dei tumori vescicali nei maschi e il 30% nelle femmine<sup>(16)</sup>. Il rischio aumenta in maniera direttamente proporzionale alla durata dell'abitudine al fumo di sigaretta e al numero di sigarette consumate quotidianamente, mentre diventa approssimativamente simile a quello dei non fumatori dopo 15 anni dalla cessazione dell'abitudine.

In maniera simile è ampiamente documentata la stretta relazione tra esposizione a cancerogeni occupazionali e tumore della vescica <sup>(15)</sup>.

Le esposizioni occupazionali più a rischio sono quelle dovute ad ammine aromatiche, in particolare alla 2-naftilamina, benzidina, 4-amminodifenile, 4-nitrodifenile. Si stima che ai cancerogeni professionali sia attribuibile il 25% di tutti i tumori della vescica <sup>(17)</sup>.

Le attività ritenute a rischio cancerogeno per la vescica sono quelle relative alle lavorazioni della gomma, alcune lavorazioni dell'industria chimica, tessile, metallurgica, degli autotrasporti, dell'edilizia. E' stata riscontrata anche un'associazione con l'attività di verniciatori, parrucchiere, lavanderia a secco.

La IARC ha identificato tra i principali agenti chimici cancerogeni per la vescica, insieme alle ammine aromatiche, anche gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), cancerogeni presenti in diverse attività produttive.

In Italia si stima che ogni anno vengano diagnosticati 15.987 nuovi casi di tumore nei maschi e 3326 nelle femmine, nella graduatoria di frequenza delle neoplasie il tumore della vescica occupa il 4° posto nei maschi e l'11° posto nelle femmine. In termini di mortalità la neoplasia rappresenta il 4,5% del totale dei decessi neoplastici nei maschi e l'1,7% nelle femmine. Considerando i dati dei Registri Tumori italiani (AIRT) si evidenzia che in media ogni anno vengono individuati 70,7 casi di tumore della vescica ogni 100.000 uomini e 16,3 ogni 100.000 donne. Nell'area del Registro Tumori Toscano, nel periodo 2003-2005, il tasso d'incidenza rilevato è risultato di 76,8 ogni 100.000 maschi e di 17,6 ogni 100.000 femmine <sup>(18)</sup>. I relativi tassi standardizzati, che eliminano l'influenza della diversa composizione per classe di età della popolazione in studio, permettendo quindi il confronto tra le diverse aree geografiche, evidenziano valori italiani di 35,9 per 100.000 nei maschi e di 6,3 per 100.000 nelle femmine, mentre per il RTT i relativi valori sono 31,3 e 6,2 per 100.000.

Va detto che alcuni soggetti tuttavia sviluppano questo tumore in assenza dei fattori di rischio sopra elencati. Tali pazienti presentano probabilmente una predisposizione genetica, oppure un'esposizione misconosciuta a un cancerogeno ambientale.

## STORIA NATURALE

Il tumore vescicale origina come una lesione sulla parete vescicale, di aspetto papillare o più raramente appiattito o ulcerato.

Nel 75-80% dei casi la malattia al suo esordio non coinvolge la tonaca muscolare. Spesso si presenta multifocale per la tendenza all'esfoliazione delle cellule tumorali che vanno ad impiantarsi in altre aree vescicali creando nuove lesioni papillari. Con il tempo nel 20-40% dei casi la neoformazione può progredire infiltrando prima la lamina propria poi lo strato muscolare e, infine, il rivestimento esterno alla vescica ed i tessuti extravescicali. Una lesione di profondità limitata alla lamina propria presenta una ridotta pericolosità: può essere resecata endoscopicamente ma ha possibilità di recidivare. Quando arriva a coinvolgere lo strato muscolare aumenta radicalmente la sua pericolosità in quanto acquista la possibilità di metastatizzare e i pazienti con neoplasia muscolo invasiva hanno un alto rischio di mortalità cancro specifica. L'infiltrazione della tonaca muscolare può richiedere pertanto la cistectomia radicale <sup>(19)</sup>. L'invasione linfatica coinvolge in genere i linfonodi iliaci interni, otturatori, iliaci esterni e comuni, pre-sacrali e poi retroperitoneali. Le metastasi a distanza possono coinvolgere potenzialmente tutti i visceri, ma più frequentemente si localizzano a

livello osseo, polmonare, epatico, peritoneale e intestinale. L'invasione locale della malattia può interessare i meati ureterali causando ostacolo al deflusso urinario e conseguente stasi a monte nella via escrettrice superiore con idroureteronefrosi che può compromettere la funzione di uno o entrambi i reni, può infiltrare la prostata o l'utero, l'uretra e il peritoneo. La lesione primitiva vescicale è spesso fonte di sanguinamento che si manifesta clinicamente con ematuria che può essere lieve e transitoria ma può assumere caratteri di acuzie fino all'anemizzazione <sup>(20)</sup>.

## **GRUPPI PROGNOSTICI**

L'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sulla base di una metanalisi su 2.596 pazienti, ha sviluppato uno Scoring System da cui sono derivate delle Tabelle di Rischio <sup>(21)</sup>. Lo Scoring System dell'EORTC si basa sulla definizione di 6 fattori predittivi deducibili al momento della TUR:

- Numero delle neoplasie
- Dimensioni della neoplasia
- Precedente tasso di recidive

- Stadio della neoplasia (T)
- Presenza di CIS concomitante
- Grado della neoplasia (G)

Le categorie di rischio sono:

- Basso Rischio: lesione unica, Ta, G1, diametro <3 cm.
- Rischio Intermedio: Ta-T1, G1-2, multifocalità, diametro > 3 cm.
- Alto rischio: multifocalità, alto tasso di recidiva, stadio T1, grado G3, CIS.

Per la categoria ad alto rischio i più importanti fattori prognostici sono:

- Concomitante presenza di un CIS (incremento del rischio di progressione dal 29% al 74% a 5 anni).
- Neoplasia recidiva/residua già alla prima valutazione cistoscopica a 3 mesi dalla TUR (incremento del rischio di progressione dall'8.7% al 25.6% a 5 anni) <sup>(22-23)</sup>.

Il CIS isolato, cioè non concomitante a neoplasie vegetanti, non rientra nelle tabelle di rischio EORTC ma esiste un consenso unanime che esso configuri una patologia ad alto rischio di progressione e mortalità cancro-specifica. Il tasso di progressione del CIS a 5 anni dalla prima diagnosi, se non sottoposto ad adeguato trattamento supera il 50% <sup>(24)</sup>. Gli studi in letteratura

Categoria di rischio	Probalità Recidiva a 1 anno	Probabilità Recidiva a 5 anni	Probabilità Progressione a 1 anno	Probabilità Progressione a 5 anni
Basso	15%	31%	0,2%	0,8%
Intermedia	24-38%	46-62%	1%	6%
Alto	61%	76%	5-17%	17-45%

non sono numerosi dato che la forma isolata è relativamente infrequente

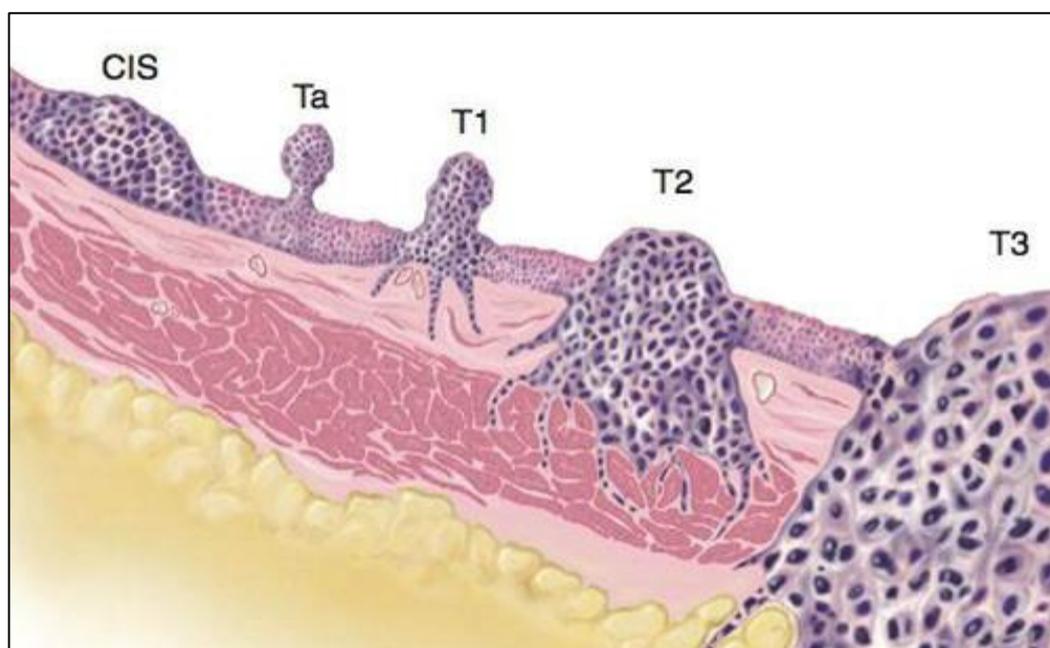
*Fig. 2: Rischio di recidiva e di progressione a 1 e a 5 anni dalla TUR secondo la categoria di rischio EORTC*

## TNM

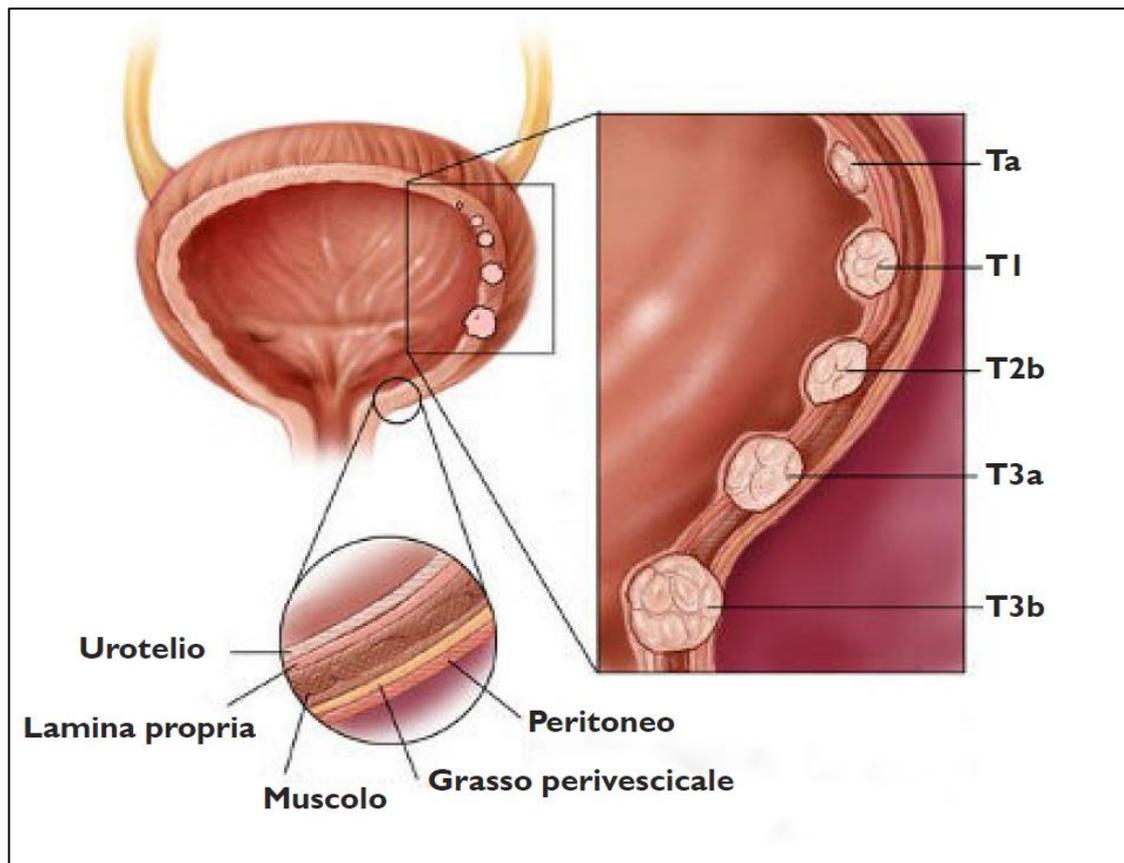
Attualmente viene accettata la classificazione del 2002 TNM (Tumor, Node, Metastasis), aggiornata nel 2009 ma rimasta invariata per quanto riguarda i tumori vescicali <sup>(25)</sup>.

<b>T0</b>	Non segni del tumore primitivo
<b>TX</b>	Il tumore primitivo non può essere definito
<b>Ta</b>	Carcinoma superficiale non invasivo
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ "tumore piatto"
<b>T1</b>	Tumore che invade il tessuto connettivo sottoepiteliale
<b>T2</b>	Tumore che invade la parete muscolare <i>T2a Tumore che invade superficialmente la parete muscolare (metà interna)</i> <i>T2b Tumore che invade profondamente la parete muscolare (metà esterna)</i>
<b>T3</b>	Tumore che invade i tessuti perivescicali <i>T3a Microscopicamente</i> <i>T3b Macroscopicamente (Massa extravescicale)</i>
<b>T4</b>	Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: prostata, utero, vagina, parete pelvica, parete addominale <i>T4a Tumore che invade prostata o utero o vagina</i> <i>T4b Tumore che invade la parete pelvica o addominale</i>

<b>N - linfonodi regionali</b>	
<b>NX</b>	I linfonodi regionali non possono essere valutati
<b>N0</b>	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
<b>N1</b>	Metastasi in un singolo linfonodo $\leq 2$ cm
<b>N2</b>	Metastasi in un singolo linfonodo $> 2$ cm ma $\leq 5$ cm, o multipli linfonodi $\leq 5$ cm
<b>N3</b>	Metastasi in un linfonodo $> 5$ cm
<b>M - metastasi a distanza</b>	
<b>MX</b>	Metastasi a distanza non valutabili
<b>M0</b>	Assenza di metastasi a distanza
<b>M1</b>	Metastasi a distanza



*Fig.3: Aspetto istologico e infiltrazione epiteliale dei tumori vescicali*



*Fig.4: Infiltrazione di parete dei tumori vescicali*

## SINTOMATOLOGIA

L'ematuria (presenza di sangue nelle urine) è il segno caratteristico del tumore vescicale ed anche solo un episodio deve essere indagato.

L'ematuria di origine vescicale in genere riguarda l'intera durata della minzione e non si accompagna ad altri sintomi. Se invece il papilloma cresce sul trigono vescicale o sul collo può presentarsi con pollachiuria, urgenza minzionale, stranguria o sintomi ostruttivi.

L'infiltrazione degli sbocchi ureterali da parte della neoplasia può

causare idronefrosi e colica renale. L'esame obiettivo non permette di ottenere informazioni utili ai fini di una diagnosi o stadiazione.

## **DIAGNOSI**

### *Ecografia*

Rappresenta spesso il primo esame che viene effettuato nel sospetto di una neoplasia vescicale. A volte il rilievo di papillomi vescicali è incidentale, cioè avviene per caso durante uno studio ecografico dell'addome richiesto per altri motivi<sup>(26)</sup>. Il rilievo incidentale di una irregolarità focale della parete vescicale deve essere sempre oggetto di una valutazione specialistica. L'ecografia permette inoltre di valutare le alte vie escrettrici con l'identificazione di neoformazioni della pelvi e dei calici renali o mediante la visualizzazione di una idronefrosi che potrebbe essere secondaria ad una ostruzione neoplastica dell'uretere (2%).

Lo studio ecografico deve essere condotto a vescica piena per migliorare la sensibilità della metodica. Risultano tuttavia di difficile individuazione ecografica le neoformazioni vescicali inferiori ai 5 mm di diametro. Coaguli vescicali, fibrina, presenza di un 3° lobo prostatico, scarso riempimento vescicale possono generare immagini

che simulano un papilloma vescicale. Per tali motivi la sensibilità di questo esame è strettamente legata all'esperienza dell'operatore.

### ***Citologia urinaria***

La citologia urinaria è un'indagine semplice e non invasiva che ricerca cellule tumorali nelle urine del paziente. Devono essere raccolte le prime urine della mattina perché sono le più ricche di cellule esfoliate dall'epitelio durante la notte. Il patologo osserva al microscopio il sedimento di tali campioni e fornirà una risposta negativa (presenza di cellule uroteliali mature, cioè normali), positiva (presenza di cellule neoplastiche), o dubbia . Ha una alta sensibilità nei tumori di alto grado ma bassa in quelli di basso grado. La sensibilità della citologia urinaria nel CIS e' alta per la scarsa coesione cellulare e l'elevata presenza di cellule uroteliali ad elevata anaplasia nelle urine<sup>(27)</sup>.

La citologia negativa non esclude tuttavia la presenza di neoplasia uroteliale. E' una indagine operatore dipendente<sup>(28)</sup>. La valutazione può essere inficiata da IVU, calcolosi delle vie urinarie o instillazioni intra vescicali con chemioterapici.<sup>(29)</sup>

### ***FISH test***

Metodica di citogenetica molecolare che evidenzia l'aneuploidia (alterazione nel numero dei cromosomi) tipica della trasformazione neoplastica delle cellule.

FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) utilizza una sonda molecolare (piccola sequenza di DNA) marcata con sostanze fluorescenti in grado di rilevare l'aumento del numero dei cromosomi 3, 7 e 17 e la perdita di un gene situato sul braccio corto del cromosoma 9 (9p21) che codifica per la proteina p16 (oncosoppressore). L'esame si considera positivo in presenza di almeno 4 cellule con polisomia dei cromosomi citati o di 12 cellule con perdita omozigote (entrambe le copie) di 9p21. La FISH può essere utilizzata anche per individuare la sede della neoplasia non vescicale, analizzando selettivamente le urine raccolte dai singoli ureteri <sup>(30)</sup>.

### ***Uretrocistoscopia***

La cistoscopia consente di vedere grazie all'utilizzo di uno strumento a fibre ottiche la superficie interna della vescica. L'esame consente, qualora ci fosse necessità di effettuare prelievi biotici. Viene eseguita in regime ambulatoriale con il paziente con l'uso di strumenti rigidi o flessibili e non necessita, di regola, di procedure anestesologiche se non l'uso di lubrificanti uretrali a blando effetto anestetico locale. Nel referto diagnostico si descrivono le condizioni

della mucosa del basso tratto urinario ed in particolare la pervietà uretrale e l'aspetto della mucosa in tutti i suoi segmenti (pendula, membranosa e prostatica), della mucosa vescicale in tutti i suoi quadranti, del trigono vescicale e degli osti ureterali. Importanti informazioni della cistoscopia possono riguardare la distensibilità e la simmetria del viscere. Naturalmente, laddove viene individuata una lesione neoplastica essa deve essere descritta nei suoi aspetti morfologici, dimensionali, di localizzazione e di eventuale plurifocalità. La cistoscopia viene utilizzata sia per effettuare la prima diagnosi in caso di sospetto di papilloma che nel Follow-up di pazienti sottoposti a resezione endoscopica. In presenza di una chiara neoformazione vescicale individuata con un esame di imaging la cistoscopia può essere evitata e si può procedere direttamente con la resezione endoscopica vescicale in anestesia. Il rischio di recidiva (70%) o di progressione (20%) del carcinoma vescicale superficiale impone che i pazienti siano sottoposti ad una sorveglianza stretta e prolungata nel tempo dopo l'iniziale diagnosi e trattamento, mediante cistoscopia. Questa sorveglianza, combinata con l'uso di terapie endovesicali ed esame citologico urinario, rendono questa patologia molto costosa nella gestione<sup>(31)</sup>. Nonostante una miglior conoscenza della biologia della malattia e l'uso di terapie endovesicali i risultati in termini di recidiva e di progressione della neoplasia vescicale

superficiale non sono migliorate negli ultimi anni<sup>(32)</sup> ed il fenomeno è conseguente anche a fattori iatrogeni come diagnosi misconosciute (falsi negativi agli accertamenti diagnostici) o resezioni transureterali inadeguate con permanenza di neoplasia residua o la coesistenza di carcinoma in situ non evidenziata alla cistoscopia tradizionale<sup>(33)</sup>.

### ***Cistoscopia a fluorescenza (PDD)***

La diagnostica cistoscopia tradizionale prevede l'utilizzo di una fonte luminosa a luce bianca. L'introduzione di un farmaco fotosensibilizzante durante la cistoscopia e la TURB sembra essere l'inizio di una nuova era nella diagnosi e nel trattamento del carcinoma vescicale superficiale.

È stata sviluppata infatti già da diversi anni una metodica alternativa che utilizza una luce blu che in seguito alla instillazione endovesicale di acido 5 aminolevulinico (fotosensibilizzatore), permette di individuare visivamente con più facilità le aree vescicali interessate dalla neoplasia.

Questo nuovo strumento diagnostico risulta più sensibile rispetto alla cistoscopia tradizionale e risulta particolarmente utile nell'individuazione dei CIS<sup>(34-35)</sup>. Tuttavia questa procedura può presentare dei falsi positivi (range da 1 a 26%) in presenza di fenomeni infiammatori, nei 3 mesi successivi ad un trattamento endovesicale

con BCG o in presenza di infezioni urinarie<sup>(36)</sup>. La cistoscopia a fluorescenza permette comunque una riduzione delle recidive di circa il 9% con un rapporto costo/beneficio favorevole. Consente infatti all'operatore di individuare durante la resezione endoscopica quelle aree vescicali interessate dalla neoplasia che però non si presentano ancora con il caratteristico aspetto vegetante e che in assenza della fluorescenza non verrebbero resecate<sup>(37)</sup>. Nonostante questo l'adozione della cistoscopia a fluorescenza, non può ancora essere considerato uno standard nella pratica clinica. Rimane tuttavia da dimostrare se l'utilizzo della fluorescenza permette di ottenere anche un miglioramento in termini di sopravvivenza e di progressione di malattia. Sicuramente rappresenta un valido ausilio per migliorare il destino dei carcinomi uroteliali e trova indicazione soprattutto nei pazienti con carcinomi uroteliali ad alto grado o con citologia positiva in assenza di lesioni macroscopicamente visibili<sup>(38)</sup>. La procedura PDD prevede costi aggiuntivi legati all'utilizzo del farmaco, del catetere vescicale e al prolungamento della seduta chirurgica. Va però considerato che avendo una più alta capacità diagnostica, permette di eseguire una TURB più accurata rispetto alla tecnica semplice, riducendo la probabilità di recidive e la necessità di ulteriori TURB o di cistoscopie nel follow-up.

## ***URO-TC***

L'Uro-TC è utilizzata per rilevare difetti di riempimento dei calici, della pelvi e degli ureteri. Può evidenziare idronefrosi che può indicare la presenza di neoplasia dell'uretere che ostacola il passaggio del mezzo di contrasto. Fornisce inoltre informazioni sullo stato del parenchima renale, sul volume linfonodale e sulle possibili cause non neoplastiche di ematuria (di tipo intrinseco o ab estrinseco) . Può evidenziare difetti di riempimento vescicale (neoplasia esofitica della vescica). Malgrado i continui progressi tecnologici nella diagnostica per immagine<sup>(26)</sup>, essa rimane comunque ancillare all'endoscopia nella diagnostica dei tumori vescicali NMI. Il suo utilizzo a differenza delle altre metodiche sinora citate permette di visualizzare le neoplasie ureterali e le eventuali localizzazioni extravescicali della malattia.

## **TERAPIA: METODI TERAPEUTICI CONVENZIONALI**

### ***TURB***

La resezione endoscopica transuretrale (TURB) della neoformazione vescicale viene effettuata con ansa diatermica ed ha una valenza diagnostica e terapeutica. Il materiale resecato viene quindi inviato all'anatomia patologica che fornisce una diagnosi ed una stadiazione patologica. Questa procedura viene effettuata in anestesia spinale o

generale. L'urologo asporta con un ansa da resezione la neoformazione vescicale comprendendo nel materiale resecato anche parte della tonaca muscolare. Questo permette di poter distinguere le forme non muscolo invasive (superficiali) da quelle muscolo invasive e di identificare quindi i pazienti da sottoporre a cistectomia<sup>(35)</sup>. I carcinomi uroteliali di dimensioni inferiori al centimetro possono essere asportati en bloc includendo anche parte del tessuto muscolare sottostante. Tumori di maggiori dimensioni devono essere asportati in frammenti, inviando separatamente la base di impianto della neoformazione<sup>(38)</sup>. La mancata presenza di fibre muscolari nei frammenti di resezione rappresenta un elevato rischio di malattia residua e di recidiva precoce. In questi casi è indicato ricorrere alla re-TURB. Nelle malattie infiltranti la muscolare, è necessaria una terapia più radicale. Il gold standard terapeutico comprende la cistectomia radicale, ovvero l'asportazione di vescica, prostata e vescicole seminali nell'uomo e di vescica, utero tube e ovaie nella donna. Nello stesso intervento si asportano i pacchetti linfonodali iliaco-otturatori, e si provvede alla derivazione urinaria.

### ***Immunoterapia intravescicale***

Nonostante l'efficacia della TURB nell'eradicazione completa dei tumori non muscolo-invasivi della vescica (Ta, T1) è comune la

ricorrenza neoplastica e la progressione verso forme più aggressive<sup>(39)</sup>. Dopo aver effettuato un intervento endoscopico per neoplasia superficiale può essere necessaria l'instillazione endovesicale di prodotti ad azione immunostimolante locale (BCG). L'esatto meccanismo di azione del BCG non è stato identificato. E' noto che, dopo instillazione endovesicale, il BCG aderisce all'urotelio e stimola una risposta immunitaria locale e sistemica: i bacilli vengono "internalizzati" nelle cellule uroteliali esponendo delle glicoproteine di superficie che servono da antigeni per la risposta immunitaria. Non è ancora chiaro se l'effetto antitumorale sia dovuto ad una risposta umorale specifica verso l'antigene tumorale, ad una risposta cellulomediata o al rilascio locale di citochine<sup>(40)</sup>. Il trattamento ottimale con BCG prevede un'instillazione alla settimana per 6 settimane (ciclo di induzione) seguito da un ciclo di di instillazioni ogni 3 settimane (ciclo di mantenimento). Pazienti sottoposti a trattamento di mantenimento presentano una riduzione delle recidive rispetto a coloro che non hanno ricevuto il ciclo di mantenimento con tassi di recidiva del 69% e dell'84% rispettivamente<sup>(41)</sup>. Oltre alla riduzione delle recidive il BCG riduce anche il rischio di progressione se si effettua uno schema di mantenimento<sup>(42)</sup>. Il BCG è superiore ai chemioterapici nel prevenire le recidive, ma dovrebbe essere impiegato solo nei pazienti con alto rischio di recidiva (neoplasia di

alto grado) e di progressione per la sua tossicità. Disturbi locali, quali pollachiuria, tenesmo e stranguria, sono abituali nella maggior parte (>90%) dei pazienti sottoposti ad immunoterapia con BCG. I disturbi aumentano di intensità con le successive instillazioni per raggiungere l'apice alla quarta instillazione. Un terzo dei pazienti riferisce ematuria macroscopica. Disturbi sistemici sono fortunatamente meno frequenti <sup>(43)</sup>: più comunemente i pazienti lamentano disturbi di tipo influenzale quali febbre, brividi, malessere, mialgie. In alcuni pazienti (5%) la febbre supera i 38,5°C. Una rara complicanza secondaria al trattamento con BCG è la sepsi : febbre elevata e persistente, brividi scuotenti, sintomi/segni di infezione sistemica, ipotensione, shock. Tale condizione mette in pericolo la vita del paziente e deve essere prontamente riconosciuta e trattata.

### ***Chemioterapia intravesicale con Mitomicina C***

Sono stati sperimentati sulla vescica numerosi farmaci chemioterapici ma soltanto pochi hanno dimostrato efficacia sul carcinoma uroteliale. La Mitomicina è uno dei chemioterapici più utilizzati nella terapia endovesicale per la sua efficacia e scarsa tossicità sistemica; infatti, per l'elevato peso molecolare (334 Daltons) ne viene assorbita solo una minima quantità (1%) anche se somministrata subito dopo una resezione transuretrale <sup>(44)</sup>. E' un antibiotico

antineoplastico prodotto dallo *Streptomyces caespitosus*. La lettera che segue il nome serve a distinguerla dalle mitomicine A e B, le quali solo in particolari condizioni possono essere prodotte dallo *S. caespitosus*. E' un agente alchilante che inibisce la divisione delle cellule tumorali, legandone il DNA e provocandone la frammentazione. L'effetto citotossico dipende dalla concentrazione del farmaco, mentre non hanno importanza la dose totale e il tempo di permanenza in vescica. Gli effetti sistemici sono rari (<3%) e tipicamente lievi: febbre, malessere, sindrome simil-influenzale. Molto rari gli effetti a carico dell'apparato emopoietico (trombocitopenia, neutropenia, anemia). Al contrario gli effetti locali sono frequenti (30%), caratterizzati da disuria, pollachiuria, stranguria, nicturia e dolore sovrapubico.

Numerosi studi hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo della terapia adiuvante nel prolungare l'intervallo privo di malattia e nel ridurre le recidive dal 53% al 47%. Non si è dimostrata alcuna efficacia sulla progressione verso una malattia invasiva, sulla metastatizzazione o sulla sopravvivenza<sup>(45)</sup>.

La Mitomicina C è indicata nel trattamento dei carcinomi multifocali, primitivi o recidivi, e nei carcinomi recidivi di basso grado, pTa in cicli di terapia con mantenimento. Nei carcinomi G3pT1 e CIS è

indicata come seconda linea o quando il trattamento con BCG non è eseguibile. La percentuale di recidive varia dal 7 al 81%.

### ***Singola instillazione precoce dopo TURB***

La singola instillazione endovesicale di chemioterapici (MytC) dopo un'ora dalla resezione endoscopica ha dimostrato una grossa efficacia nella distruzione delle cellule neoplastiche circolanti nel lume vescicale (teoria dell'impianto) e un effetto chemioablativo sulle cellule del letto di resezione<sup>(46)</sup>. L'instillazione singola immediata è inoltre raccomandata nelle neoplasie ad alto/medio rischio come trattamento adiuvante iniziale prima di intraprendere il trattamento di induzione. Come dimostrato in studi condotti somministrando “one shot therapy” di Mitomicina a distanza di un'ora dalla resezione e successivamente ogni 3 mesi per un totale di 5 somministrazioni si ha un abbattimento delle recidive a breve termine e contestualmente ad un prolungamento del periodo libero da recidive<sup>(47)</sup>.

## **METODI TERAPEUTICI NON CONVENZIONALI: LA CHEMIOTERAPIA DEVICE- ASSISTED**

## **Mitomicina intravesicale con Electromotive Drug Administration (EMDA®)**

L'Electromotive Drug Administration (EMDA- Physion®, Medolla, Italia), è una tecnica di somministrazione farmacologica controllata che, mediante l'applicazione di una corrente elettrica pulsata, offre la possibilità di incrementare la penetrazione tissutale di alcuni farmaci per aumentarne l'efficacia. Uno dei campi di applicazione di questa tecnica è la chemioterapia intravesicale con MMC per il trattamento dei tumori della vescica non-infiltranti la muscolare. Con l'applicazione dell'EMDA, la somministrazione di farmaci attraverso l'urotelio vescicale è accelerata dall'applicazione di un campo elettrico che attraversa la parete vescicale e stimola lo spostamento direzionale di soluti e ioni. Una corrente elettrica pulsata (0-30 mA, 0-55 V) passa tra due elettrodi connessi ad un generatore a batterie. Gli elettrodi dispersivi sono posizionati su un'area cutanea, detersa ed asciutta, della parete addominale inferiore, offrendo in tal modo un'ampia area di contatto <sup>(59,60)</sup>. L'elettrodo intravesicale attivo, a forma di spirale, è inserito all'interno del catetere vescicale che assicura un'uniforme distribuzione della corrente elettrica applicata. La polarità dell'elettrodo attivo e l'intensità di corrente da utilizzare possono essere stabilite dall'operatore direttamente sul generatore di

corrente. La corretta posizione del catetere in vescica è assicurata dal riempimento del palloncino autostatico, con 3-5 mL d'aria, o soluzione fisiologica, che è delicatamente ancorato sul collo vescicale. Per la chemioterapia intravescicale con EMDA, il paziente è tenuto in posizione supina su un lettino fino al completamento della procedura. Il catetere elettrodo, specificamente disegnato per le terapie intravescicali, è inserito in vescica per via transuretrale utilizzando la tecnica sterile standard e un gel lubrificante anestetico. Dopo aver riempito il palloncino autostatico, la vescica è accuratamente svuotata e si fa un lavaggio vescicale con acqua distillata per rimuovere i soluti urinari che possono interferire con il trattamento. Si procede quindi all'instillazione in vescica della soluzione che contiene 40 mg di MMC in 100 mL d'acqua bidistillata. L'elettrodo inserito nel catetere, a cui è assegnata una polarità positiva, e gli elettrodi dispersivi, a cui è assegnata una polarità negativa, sono quindi connessi al generatore di corrente. Il generatore di corrente progressivamente raggiunge il livello di corrente stabilita. La massima intensità di corrente è raggiunta entro 4-5 minuti ed il tempo totale di trattamento è di circa 25 minuti. Al completamento del trattamento il generatore si spegne automaticamente. Gli effetti collaterali della somministrazione intravescicale di MMC con EMDA sono per lo più correlati al

farmaco instillato. Tuttavia, a causa della corrente elettrica, i pazienti possono riferire formicolio, sensazione di bruciore e talvolta iperattività detrusoriale. Il catetere elettrodo, a causa del diametro (16 Ch) e della relativa rigidità, può talora provocare un lieve dolore durante l'inserimento in vescica. La somministrazione intravesicale di MMC/EMDA ha dimostrato di essere di facile applicazione, sicura ed efficace nei pazienti con tumori della vescica non infiltrati la tonaca muscolare. I vantaggi che la somministrazione intravesicale di MMC/EMDA consente di ottenere sono potenzialmente significativi, e ciò deve essere preso in considerazione nel momento in cui si confrontano le caratteristiche ed i costi della somministrazione intravesicale di MMC/EMDA con la MMC/DP <sup>(61)</sup>.

### **Termochemioterapia con Tecnologia Synergo®**

L'ipertermia è utilizzata in molti campi medici. Synergo utilizza una speciale combinazione di ipertermia (riscaldamento), ottenuta dalla somministrazione in loco di energia RF (microonde) insieme con l'instillazione simultanea del farmaco chemioterapico raffreddato. L'obiettivo dell'ipertermia è raggiungere all'interno dei tessuti una temperatura adatta per consentire al farmaco di penetrare meglio, accelerandone la reazione con il DNA.

Il riscaldamento dei tessuti viene adattato a ciascun paziente e mantenuto in modo dinamico durante il trattamento, mentre la temperatura dei tessuti viene rilevata costantemente e seguita con attenzione. La conduzione è determinata dall'equazione di Boltzmann: la conduzione termica è proporzionale ad una costante "K" che non può essere cambiata. Ad esempio: K grasso=0,2; K muscolo=0,38; K argento=420.

Siccome la parete della vescica si comporta da buon isolante termico, la penetrazione del calore utilizzando liquido riscaldato non è efficiente (riscaldamento per conduzione/convezione). Invece, con il riscaldamento a microonde, l'energia viene assorbita direttamente all'interno dei tessuti, consentendo un riscaldamento efficiente ed omogeneo, la misurazione in tempo reale, il follow up della temperatura dei tessuti, e la regolazione dinamica dell'energia trasmessa per ciascun paziente, anche in trattamenti futuri (ad esempio, nel caso che il flusso sanguigno nei tessuti aumenti per via del riscaldamento). Se si usasse il chemioterapico precedentemente riscaldato, non sarebbe possibile effettuare alcuna minima regolazione nel corso del trattamento per adattare il livello di riscaldamento al paziente. Per esempio, pazienti diversi presentano una diversa circolazione sanguigna, diversi tessuti, e cambiamenti dinamici nel corso del tempo, come la vasodilatazione

La termochemioterapia con tecnologia Synergo si basa sul riscaldamento locale delle pareti della vescica e l'instillazione simultanea di un chemioterapico topico (Mitomicina C).

L'unità irradiatrice di energia consiste in un generatore di radiofrequenza (RF), che emana energia in radiofrequenza a 915 MHz, e un'antenna, inglobata nel catetere vescicale. Il trattamento utilizza instillazioni intravesicali di un agente chemioterapico in concomitanza con l'ipertermia delle pareti della vescica indotte dall'emissione di energia RF, monitorate da termocoppie interne. Una combinazione appositamente studiata di hardware e software in tempo reale regola l'operazione di visualizzazione dei dati elaborati sul monitor. Il sistema consiste in un computer, monitor touch-screen, tastiera e lettore di codici a barre per le interfacce utente. Il software di sistema monitorizza e registra i parametri del trattamento in corso e dispone di un'interfaccia utente che avvisa istantaneamente l'operatore sui parametri "fuori intervallo".



*Fig. 5: Sistema Synergo.*

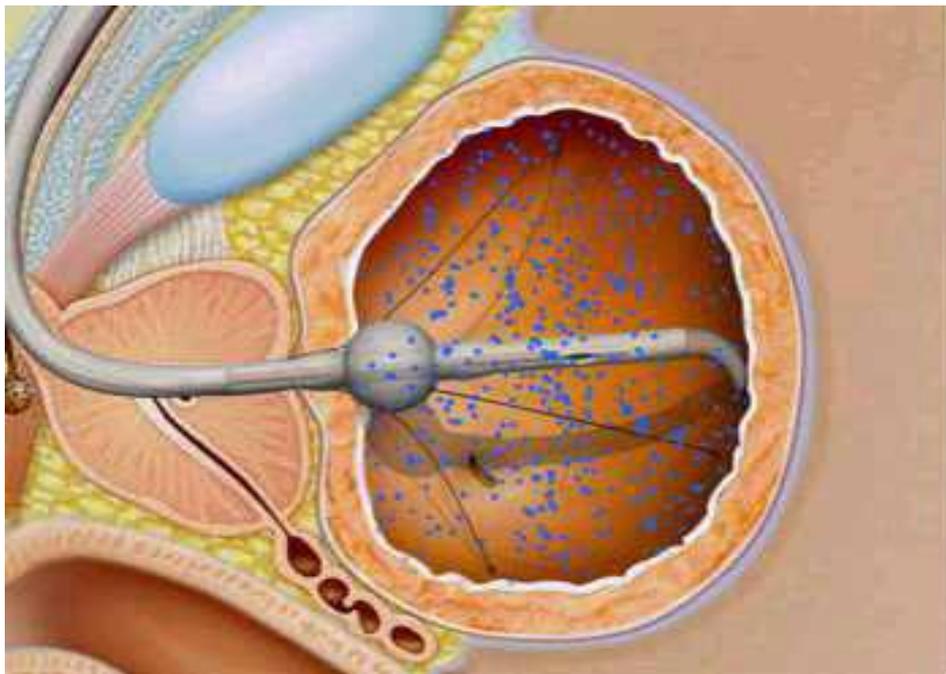
Il catetere stesso è di tipo intrauretrale Foley, di calibro 20 CH, sterile, al silicone, con luce tripla, collegato esternamente alla macchina. Esso serve per l'instillazione intravesicale. È dotato di termocoppie per il controllo della temperatura delle pareti della vescica e di un'antenna RF, che irradia le pareti della vescica e consente il riscaldamento fino alla temperatura desiderata.

Il catetere svolge 3 funzioni principali:

- 1) riscaldamento uniforme della parete vescicale mediante una piccola antenna che emette radiazioni su frequenza radio (radiazioni microonde);

2) monitoraggio della temperatura mediante 3 termocoppie sensibili in vari punti della parete della vescica per impedire che la temperatura endocavitaria superi i 42 °C;

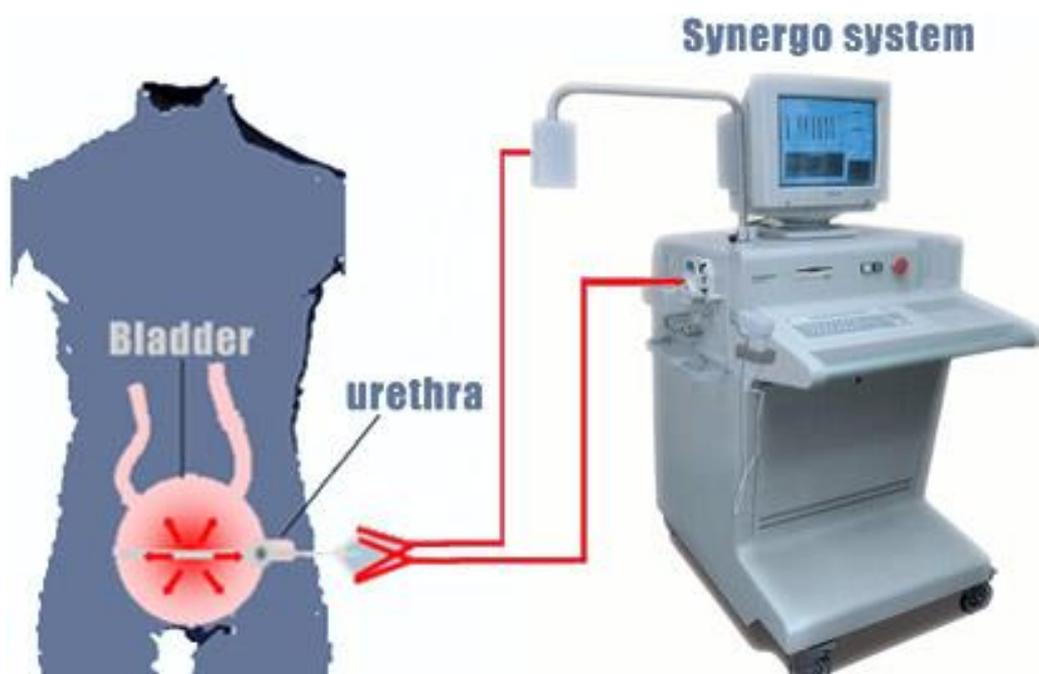
3) circolazione del farmaco, tramite un circuito chiuso di pompe, all'interno della vescica e dalla vescica alla macchina operativa. Tale sistema chiuso impedisce l'inattivazione del chemioterapico e il danno da calore delle pareti vescicali, secondario al riscaldamento intravesiciale.



*Fig 6: particolare del catetere: antenna per la diffusione delle microonde e termocoppie per il monitoraggio della temperatura endovesicale.*

Tutti i dati sono elaborati e monitorati in maniera continua tramite il sistema operativo della macchina permettendo allo specialista di visionare e modificare in tempo reale il funzionamento della pompa

del circuito di raffreddamento e l'intensità delle radiofrequenze per mantenere la temperatura ideale di circa 42 °C. Il trattamento viene eseguito in regime ambulatoriale e dura circa 60 minuti.



*Fig. 7: schema per l'effettuazione della termochimioterapia*

Il Synergo® è stato ipotizzato come trattamento di seconda linea in seguito al fallimento di precedenti instillazioni di chemioterapici o immunoterapici. Dalle banche dati della specialistica ambulatoriale e delle Schede di dimissione ospedaliera dal 2008 ad oggi è stato stimato che il numero di pazienti candidati ad un tale trattamento potrebbe essere di circa 250 in un anno. I pazienti con tumori superficiali della vescica a cellule transizionali recidivanti vengono sottoposti a resezione endoscopica seguita da instillazione

endovesicale postoperatoria di farmaci chemioterapici o di trattamento immunoterapico con vaccino Bacillus Calmette-Guerin (BCG). In casi di recidiva o progressione vengono somministrati instillazioni successive di chemioterapici e immunoterapici. In alcuni pazienti può rendersi necessaria la cistectomia <sup>(55)</sup>. Il trattamento termochemioterapico è indicato in tutti i pazienti con malattia ad alto rischio di recidiva e di progressione<sup>(5)</sup> non responsivi ai chemio ed immunoterapici di comune utilizzo nella pratica clinica anche se in diversi centri ormai viene utilizzata anche come opzione terapeutica di 1° linea <sup>(6)</sup>.

I protocolli di trattamento riconosciuti sono quello profilattico-adiuvante e quello ablativo. Entrambi prevedono un ciclo di induzione seguito, in caso di risposta positiva al trattamento, da un ciclo di mantenimento. Ogni seduta ha una durata variabile da 45 a 60 minuti. Il trattamento profilattico-adiuvante è indicato per la prevenzione delle recidive dopo asportazione completa della neoplasia e prevede una instillazione settimanale per 6 settimane consecutive seguito da una instillazione mensile per 6 mesi. La seduta, di 60 minuti totali, si suddivide in 2 fasi da 30 minuti ciascuna. Ogni fase prevede la terapia con 20 mg di Mitomicina (in totale una seduta prevede 40 mg di Mitomicina) sciolta in 50 ml di acqua distillata. A metà seduta il farmaco viene rimosso dalla vescica

e si procede ad inserire nel sistema la seconda dose. Questa procedura è necessaria per evitare la denaturazione del chemioterapico secondaria al calore. Il trattamento ablativo è indicato per i pazienti con voluminose neoplasie (> 3-4 cm), che per comorbidità e controindicazioni anestesologiche non possono essere sottoposti ad una resezione endoscopica prolungata e completa e ai CIS multifocali. In questo caso la durata del ciclo di induzione è di 8 settimane. Nel protocollo ablativo cambia anche il dosaggio del farmaco ( Mitomicina 40 mg ogni 30 minuti per un totale di 80 mg di Mitomicina). La termochemioterapia è controindicata in pazienti con stenosi uretrali (per le dimensioni del catetere dotato di antenna e termocoppie), diverticoli vescicali, piccola vescica e neoplasia uretrale. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati dai principali centri di riferimento si dividono in quelli rilevati durante il trattamento e quelli post-seduta che si accentuano progressivamente al termine del ciclo settimanale o mensile. I primi sono: dolore pelvico, spasmi vescicali e dolore uretrale che generalmente sono ben attenuati da una profilassi con farmaci antidolorifici e/o anticolinergici. I secondi sono: ematuria secondaria generalmente alle caduta d'escara delle lesioni ulcerose da calore secondarie al trattamento (più frequenti su parete posteriore dove generalmente poggia l'antenna che emette radiofrequenze), stranguria, disuria,

ipersensibilità alla mitomicina, riduzione della capacità funzionale vescicale <sup>(6)</sup>. La tecnologia viene utilizzata in ambito ambulatoriale, in regime di day-service, in ambienti dove già vengono eseguiti trattamenti di resezione endoscopica del tumore vescicale, non modificando in misura importante il percorso diagnostico-terapeutico del paziente. Tuttavia la procedura effettuata con il Synergo risulta avere una durata sensibilmente maggiore (circa 60 minuti) rispetto ad una instillazione standard e l'apparecchiatura richiede ambulatori con spazi aggiuntivi.

Inoltre questo tipo di trattamento ha ancora un costo elevato. E' stato stimato un costo/anno per paziente di circa € 11.000, cifra che include i costi per ammortamento, materiale, farmaci e personale. L'eventuale risparmio legato ad una riduzione del numero di ricoveri per resezioni ripetute e per le cistectomie potrà essere valutato solo qualora l'efficacia clinica venisse dimostrata.

**ESPERIENZA NELL'UTILIZZO DELLA TERMOCHEMIOTERAPIA CON  
TECNOLOGIA SYNERGO® NEL TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA  
VESCICALE NON MUSCOLO – INVASIVA.**

## **Background**

La gestione dei tumori non muscolo infiltranti della vescica (NMIBC) dopo resezione endoscopica consiste generalmente nella chemio-immunoprofilassi intravesicale e nel follow-up a lungo termine. Sfortunatamente, la terapia intravesicale è associata a non trascurabili effetti tossici e conferisce risultati decisamente subottimali. Particolarmente impegnativo è il trattamento dei casi che non hanno risposto alla terapia di prima linea con Bacillo di Calmette-Guerin (BCG) o che hanno caratteristiche di alto rischio di progressione. Per questi pazienti, la cistectomia radicale rimane un trattamento alternativo comunque raccomandato <sup>(48)</sup>.

Sono stati proposti metodi terapeutici innovativi per il trattamento delle neoplasie vescicali superficiali, le cosiddette terapie “Device-assisted”. Un possibile approccio è costituito da EMDA® (Electromotive Drug Administration), un sistema di somministrazione endovesicale di farmaci che si avvale di un’apparecchiatura in grado di far passare una particolare corrente elettrica attraverso la parete vescicale aumentando la permeabilità al farmaco che viene instillato.

L’altro approccio, oggetto negli ultimi 15 anni di numerosi studi clinici, è la termochemioterapia (CT-MwHT), combinazione di chemioterapia intravesicale (ICT) e di ipertermia a microonde

(MwHT). Ad oggi, la tecnologia di riferimento, già confermata sicura e affidabile per la somministrazione del regime combinato, è rappresentata dal sistema Synergo®.

Il sistema sfrutta un applicatore endovesicale a microonde (915 MHz) per l'induzione di ipertermia tissutale controllata tra 41 °C e 44 °C di temperatura. La temperatura è costantemente monitorata mediante termocoppie integrate in un catetere operatore da 20Ch, che include anche un circuito chiuso per la circolazione continua a velocità modulabile della soluzione chemioterapica, al fine di consentirne il raffreddamento controllato (Fig. 1) <sup>(6)</sup>. Il farmaco antineoplastico prescelto quale standard per la somministrazione combinata è la Mitomicina C (MMC), già dimostratasi sicura ed efficiente in numerosi studi clinici per la profilassi dei NMIBC.

Il razionale del regime combinato si fonda sulla dimostrazione di un aumento sensibile e selettivo dell'effetto antitumorale della MMC quando somministrata alle alte temperature (41°C-45°C). Esistono prove che il calore aumenti la capacità di penetrazione della MMC nell'urotelio e nella lamina propria a causa dell'aumentata permeabilità delle membrane cellulari e delle modificazioni indotte sul microcircolo. In presenza di MMC, inoltre, l'effetto dell'HT si è dimostrato altamente sinergico in senso antitumorale in numerosissimi studi in vitro e in vivo. In aggiunta, la termoterapia è

in grado di sviluppare un effetto citotossico diretto attraverso un'alterazione del metabolismo cellulare e dei meccanismi di riparazione del DNA e un incremento dell'apoptosi cellulare <sup>(49, 50)</sup>.

Sono stati curati centinaia di pazienti con risultati molto rilevanti. Confrontando questi risultati a quelli ottenibili con le terapie comunemente usate fino a oggi, il trattamento con Synergo ha portato a un calo drastico delle recidive neoplastiche post-operatorie (un calo delle recidive dal 58% al 17% in un monitoraggio di due anni e dal 65% al 26% in un monitoraggio stimato di cinque anni)<sup>(51)</sup>.

Dal 2010 questa terapia è disponibile, come alternativa terapeutica di seconda linea, presso l'U.O. di Urologia dell'Ospedale di Massa. Scopo di questo studio è valutare l' outcome oncologico, in termini di recidiva di malattia, e la sicurezza del trattamento, analizzando gli effetti collaterali verificatisi durante la terapia, nei pazienti trattati fino al 2015.

## **Pazienti e metodi**

Presso l'U.O. di Urologia di Massa, tra dicembre 2010 ed ottobre 2015, sono stati trattati con termochemioterapia con sistema Synergo® 18 pazienti (13 maschi, 72%, e 5 femmine, 28%) di età compresa tra 42 e 77 anni (età media 65.16 anni) con tumore vescicale superficiale non muscolo-invasivo.

Tra questi pazienti, 6 (33%) presentavano un primo episodio della malattia, 12 pazienti (67%) presentavano una recidiva di malattia. Sia i primi episodi che le recidive sono stati classificati come ad intermedio, alto e altissimo rischio in accordo con i criteri dell'Associazione Europea di Urologia (EAU). I pazienti ad altissimo rischio (6 su 18) sono stati sottoposti a trattamento ablativo, i pazienti a rischio intermedio e alto (12 su 18) sono stati sottoposti a trattamento adiuvante. Al momento del reclutamento per la terapia tutti i pazienti hanno firmato un modulo di consenso informato. Per ogni paziente abbiamo escluso la presenza di diverticoli vescicali e stenosi uretrali. E' stata effettuata una anamnesi dettagliata per esaminare la storia oncologica (valutazione di esame istologico e di eventuali chemioterapia topica pregressa) e per valutare la presenza di sintomatologia preesistente al trattamento (nicturia, disuria, ematuria, spasmi vescicali, incontinenza). Se presente sintomatologia, è stato consigliato di eseguire un esame urine standard associato ad urinocoltura per escludere una infezione vescicale. I pazienti sono

inoltre stati sottoposti ad ecografia sovrapubica a vescica piena per valutare il volume vescicale in cc. In base al grado di malattia è stato stabilito il tipo di trattamento da eseguire e la dose di farmaco necessaria per il singolo caso. Il sistema Synergo (SB-TS101) per termochemioterapia a radiofrequenza è costituito da un applicatore di microonde a 915 MHz che fornisce energia termica alla parete della vescica. L'applicatore, inglobato nel catetere vescicale 20 CH, viene inserito nella vescica previa applicazione locale di Luan gel monodose. Lo step successivo prevede l'estrazione di tre termocoppie contenute nel lume del catetere vescicale, tramite attivazione di un sistema che consente la loro fuoriuscita, la loro apertura ad ombrello e la successiva spinta tangenziale contro la parete della vescica all'inizio del trattamento. Questo consente di monitorare costantemente la temperatura della parete vescicale durante il trattamento stesso. La temperatura target è di  $42 \pm 2$  °C. Una sessione di trattamento consiste nell'instillazione in vescica di 20 + 20 mg o 40 + 40 mg di MMC sciolti in 50 ml di acqua distillata sterile. Per garantire una concentrazione di farmaco costante durante l'intera sessione, la vescica dopo 30 minuti di riscaldamento viene completamente svuotata e la seconda dose di soluzione, precedentemente riscaldata, viene nuovamente instillata. La durata complessiva del trattamento è stata di circa 60 minuti.

Dopo ogni seduta sono stati registrati i valori di temperatura raggiunti durante la seduta, il tempo di permanenza alla massima temperatura raggiunta, la dose di farmaco instillata, il volume vescicale in cc a ½ ora e a termine trattamento e gli eventi avversi verificatisi durante il trattamento.

Tutti i pazienti hanno ripreso le loro normali attività quotidiane.

Il trattamento ha previsto un ciclo di induzione (6 sedute con cadenza settimanale per il trattamento adiuvante, 8 per quello ablativo) seguito da un ciclo di mantenimento (6 sedute con cadenza mensile per entrambi i trattamenti).

Dopo il ciclo di induzione è stato eseguito, in entrambi i casi, un mapping vescicale (associato ad URS diagnostico-bioptica con lavaggio ureterale selettivo se presenti lesioni perimeatali) per valutare la risposta alla terapia, previa citologia urinaria e FISH test. Se il mapping è risultato negativo il paziente ha continuato con la terapia di mantenimento. Se la risposta è stata inadeguata o si sono verificate intolleranze al trattamento stesso il paziente è stato dirottato verso altre forme di terapia.

I pazienti che hanno completato il trattamento sono entrati nel protocollo di follow-up per i tumori ad alto rischio che prevede, come da linee guida EAU, cistoscopia e citologia ogni 3 mesi per due anni, e poi ogni 6 mesi per 5 anni. Inoltre tutti i pazienti hanno eseguito

una URO-TC prima del trattamento e successivamente una volta all'anno per lo studio dell'alta via escretrice.

L'endpoint della terapia con Synergo per tutti i pazienti è stato la riduzione delle recidive e, nel caso di multifocalità o di CIS, la completa ablazione del tumore dimostrata dalla negatività del mapping vescicale.

## **RISULTATI**

Il numero medio di sedute di trattamento per singolo per paziente è stato di 10 sedute.

Il tempo medio di follow-up per tutti i pazienti è stato di 280 giorni, tempo valutato dalla prima sessione di trattamento.

Tredici pazienti (72%) sono risultati negativi ed attualmente stanno eseguendo regolare follow-up.

Cinque pazienti (28%) hanno presentato recidiva ma non progressione di malattia. Di questi, due recidive di HG sono state dirottate verso BCG. Un paziente già pre-pluritratato (EPI, MMC, BCG) ha sviluppato recidiva LG/PUNLMP dopo trattamento adiuvante con MMC. Ha successivamente intrapreso un protocollo adiuvante con con Epirubicina sospeso a metà induzione per intolleranza. Al controllo cistoscopico sono state evidenziate piccole recidive papillari, attualmente è in attesa di intervento chirurgico.

Un paziente è risultato positivo per alto grado dopo induzione (40 mg di MMC), ha eseguito un secondo ciclo di induzione (80 mg di MMC). Attualmente è negativo e sta per iniziare il ciclo di mantenimento.

Un paziente è risultato positivo al secondo controllo post-mantenimento. Siamo in attesa dell'esame istologico per decidere ulteriori terapie.

Tra gli effetti collaterali locali di più comune riscontro in corso di trattamento prevalgono gli spasmi vescicali e il dolore vescicale (21%). Nel 12% dei casi tale sintomatologia è nettamente migliorata dopo somministrazione prima del trattamento di anticolinergici e antidolorifici.

Nei primi giorni dopo il trattamento i disturbi più comuni (32%) sono stati frequenza, disuria, urgenza, nicturia ed ematuria. Nella maggior parte dei casi sono stati riferiti come di intensità lieve e si sono risolti spontaneamente in 24-72 ore dal trattamento senza l'ausilio di farmaci. Alla cistoscopia, l'effetto collaterale più frequente (19,5%) è la necrosi tissutale superficiale a carico della parete vescicale posteriore dovuta alla dispersione termica dell'applicatore a microonde.

## **DISCUSSIONE**

Il tasso di recidiva della neoplasia della vescica non muscolo-invasiva Ta / T1 entro 5 anni dopo TURB seguita da chemioterapia topica è di circa il 50-70%. Inoltre, nel 5-20% dei casi la malattia è patologicamente progressiva <sup>(52,53)</sup>. I pazienti con rischio intermedio e alto di recidiva, noti per avere un tumore con comportamento più aggressivo, hanno una malattia che si ripresenta nel giro di 2-3 anni con il 20% in fase di progressione a 5 anni e di questi ~10-25% moriranno per la loro malattia. Pertanto, l'obiettivo primario del trattamento del tumore superficiale della vescica, soprattutto in questo gruppo di pazienti, è quello di prevenire la recidiva e la progressione a uno stadio incurabile.

Uno dei motivi principali per cui si verificano risultati insoddisfacenti nel trattamento di pazienti con carcinoma della vescica è che permangono delle cellule tumorali residue alla base del letto di resezione. Diversi studi descrivono tassi estremamente elevati di biopsie positive ottenute poco dopo TURB. Mersdorf et al. <sup>(54)</sup> hanno riscontrato malattia residua precoce nel 31% dei casi con tumori Ta e il 58% dei tumori T1. Dati simili sono stati riportati da Klan et al. <sup>(55)</sup>, che hanno studiato 69 pazienti con carcinoma della vescica T1 e hanno riscontrato cellule tumorali residue nelle aree delle resezioni nel 43,5% dei casi. Inoltre la limitata penetrazione cellulare degli agenti chemioterapici intravesicali, che vengono

abituamente usati dopo resezione, contribuisce all'alta percentuale di fallimento.

Nuovi approcci sono stati utilizzati per migliorare l'effetto antitumorale della chemioterapia intravesicale come strategia alternativa o complementare al regime TURB.

L'ipertermia indotta da microonde ha dimostrato di avere un effetto antitumorale più efficace quando usato in combinazione con agenti citostatici selezionati per il trattamento di molti tumori solidi, compresi i carcinomi a cellule transizionali <sup>(56-57)</sup>.

Il sistema Synergo (SB-TS101), progettato specificamente per chemiotermoterapia, abbina l'ipertermia con l'instillazione intravesicale di MMC. Oltre all'effetto antineoplastico questo tipo di terapia migliora la penetrazione del farmaco più in profondità nella parete della vescica <sup>(58)</sup>. Esso consente un adeguato trattamento delle cellule tumorali residue che potenzialmente potrebbero dar luogo a recidiva di malattia.

Paroni et al. <sup>(50)</sup> hanno studiato pazienti con carcinoma superficiale della vescica trattato dopo resezione chirurgica con MMC intravesicale con e senza ipertermia. Sia nel gruppo trattato con 20 mg che in quello trattato con 40 mg l'ipertermia ha potenziato il passaggio del farmaco attraverso la parete della vescica. Questo

fenomeno è da attribuire ad una modificazione della permeabilità della membrana delle cellule uroteliali indotta dal calore.

Nel nostro studio abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia in 18 pazienti, di cui 12 con recidiva ad intermedio e ad alto rischio di TCC che hanno ricevuto un protocollo di trattamento termochemioterapico.

Questo tipo di trattamento ha mostrato risultati incoraggianti nell'evitare la recidiva della malattia e la sua progressione. Tra i pazienti trattati è stato raggiunto un tasso privo di recidiva del 72% nel corso di un periodo di follow-up medio di 280 giorni.

I risultati confermano quelli di uno studio controllato randomizzato pubblicato di recente dove è stata confrontata la termochemioterapia con la sola chemioterapia intravesicale. La recidiva del tumore si è verificata significativamente prima e più frequentemente nel gruppo sottoposto a chemioterapia intravesicale (58%) rispetto al gruppo di Synergo (17%) <sup>(6)</sup>.

I risultati ottenuti per i pazienti fin'ora trattati sono positivi se si considera che la maggior parte di loro erano ad alto rischio di progressione del tumore a causa del fallimento delle precedenti terapie. Quasi tutti i pazienti tollerano bene questo trattamento combinato. La maggior parte degli eventi avversi sono stati di lieve intensità e transitori. la necrosi tissutale superficiale a carico della

parete vescicale posteriore dovuta alla dispersione termica dell'applicatore a microonde, riscontrata nel 19,5% dei pazienti, è apparsa come una piccola, superficiale escara, circondata da iperemia, che si è risolta spontaneamente. La posizione di questa reazione termica (parete vescicale posteriore) corrisponde alla posizione della punta dell'antenna inglobata nel catetere per la trasmissione delle microonde.

## **CONCLUSIONI**

Il nostro studio suggerisce che la termochimioterapia con tecnologia Synergo è una modalità di trattamento sicura ed efficace nel prevenire le recidive del tumore superficiale della vescica, soprattutto quando altri tipi di trattamento hanno fallito.

Il trattamento ablativo offre inoltre una terapia alternativa per i pazienti per i quali l'unica opzione di trattamento è la chirurgia. Questi risultati incoraggianti, pur essendo il tempo di follow-up relativamente breve e il numero dei pazienti esiguo, meritano di essere confermati da ulteriori protocolli di studio condotti con gruppi di pazienti più numerosi. Se i risultati oncologici saranno confermati da ulteriori studi, il trattamento di termochimioterapia potrebbe configurare l'approccio standard nei pazienti con neoplasia vescicale superficiale non muscolo-invasiva ad alto rischio di recidiva, nei pazienti con controindicazioni al trattamento con BCG o già falliti dopo BCG e nei pazienti non candidabili alla cistectomia radicale con intento di preservazione d'organo.

## **Bibliografia**

- 1) National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer. Statistic review (<http://seer.cancer.gov/>).
- 2) M. Brake, H. Leortzer, R. Horsch, H. Keller. Long term results of intravesical BCG therapy for stage T1 superficial bladder cancer. *Urology* 2000; 55:673-677.
- 3) W.H. Herr. Natural history of superficial bladders tumors: 10-20 years follow-up of treated patients. *World J. Urol.* 1997; 15:84-88
- 4) Racioppi M, Volpe A, Cappa E, D'Agostino D, Pinto F, D'Addressi A, Sacco E, Bassi P. Intensive intravesical mitomycin C therapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a dose intensity approach. *Urol Int.* 2010;85(3):266-9.
- 5) European Association of Urology. Guidelines. 2015
- 6) R. Colombo, L.F. Da Pozzo, A. Salonia, P. Rigatti, Z. Leib, J. Baniel, E. Caldarera, M. Pavone-Macaluso. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2003. 21:4270-4276.
- 7) Balboni GC. *Anatomia umana*. 3.a ed. Milano: Edi. Ermes; 2000
- 8) Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.

- 9) Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010 May;133(5):788-95.
- 10) MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):889-98
- 11) Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90-107.
- 12) Ferlay J, S.H., Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
- 13) Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009 Jun;27(3):289-93.
- 14) Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):234-41.

- 15) Kogevinas M. et al Occupational and bladder cancer among men in western Europe. *Cancer causes Control* 2003; 14 (10): 907-914
- 16) Porru S, et al: Bladder cancer and occupational activity, *G Ital Med Lav Ergon* 25 (3): 298-300, 2003.
- 17) European Network of Cancer Registries, <http://www.encr.com.fr/>.
- 18) RTT[http://www.ispo.toscana.it/rtrt/tumoriintoscana/index\\_tumoriintoscana.html](http://www.ispo.toscana.it/rtrt/tumoriintoscana/index_tumoriintoscana.html)
- 19) Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001 Oct;166(4):1296-9.
- 20) Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1283-6.
- 21) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5.
- 22) Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*. 2002; 167(4):1634-3746.

- 23) Guney S, Guney N, Canogullari Z, Ergenekon E. Ta T1 low and intermediate transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence rates and the timing of check cystoscopies within the first year. *Urol Int.*2008;80(2):124-28.
- 24) Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.* 1992;19(3):499-508.
- 25) Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.
- 26) Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480-1.
- 27) Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:536-41.
- 28) Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-9.
- 29) Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41(3):284-9.

- 30) Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35-63.
- 31) Thomas F, Noon AP, Rubin N; Goepel JR, Catto JW. Comparative outcomes of primary, recurrent and progressive high- risk non muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:145-54
- 32) Rink M, Cha EK, Green D, et al. Biomolecular predictors of urothelial cancer behavior and treatment outcomes. *Curr Urol Rep* 2012;13:122-35
- 33) Kaush I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non muscle invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur. Urol* 2010;57:595-606
- 34) Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27(1):3-10.
- 35) Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non muscle invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol* 2010;57:607-14.

- 36) Stenzl A, Holth L, Bartsch G. Fluorescence assisted transurethral resection of bladder tumours: is it cost effective? *Eur Urol* 2001;39:31.
- 37) Danilchenko DI, Riedl cR, Sachs MD, et al. Long term benefit of 5- aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005; 174:2129-33, discussion 2133.
- 38) Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
- 39) Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5): 523-31.
- 40) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002 Nov;168(5):1964-70.
- 41) Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-

Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56.

- 42) Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):709-19.
- 43) Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992 Mar;147(3):596-600.
- 44) Bouffioux C, Kurth KH, Bono A., et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell carcinoma: results of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomised trials with Mitomycin C and Doxorubicina comparing early versus delayed instillations and short term versus long term<sup>3</sup> treatment. *J Urol*. 1995;153:934
- 45) Pawinski A, Sylvester R, Kurt KH, et al. A combined analysis of the European Organisation for research and treatment of cancer and medical research council randomised clinical trials for the prophylactic treatment of Ta, T1 bladder cancer. *J Urol*. 1996;156:1934

- 46) Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980 Sep 1;46(5):1158-63.
- 47) Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993 Apr;149(4):749-52.
- 48) Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007;178:2314-2330
- 49) Van der Heijden AG, Verhaegh G, Jansen CF, Schalken JA, Witjes JA. Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: an in vitro study. *J Urol*. 2005;173:1375-1380.
- 50) Paroni R, Salonia A, Lev A, et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52:273-278
- 51) Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing

thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int.* 2011;107:912-918

- 52) Bats CN. Adjuvant intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Ann Pharmacother*1992; 26: 1270.
- 53) Soloway MS. Intravesical therapy for bladder cancer. *Urol Clin N Am*1988; 15: 661.
- 54) Mersdorf A, Brauers A, Wolff JM et al. 2nd TUR for superficial bladder cancer: A must. *J Urol*1998; 159: A542
- 55) Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*1991; 146: 316–318.
- 56) Komatsu K, Miller RC, Hal EJ. The oncogenic potential of combination of hyperthermia and chemotherapy agents. *Br J Cancer*1988; 57: 59–63
- 57) Nakajima K, Hisazumi H. Enhanced radioinduced cytotoxicity of cultured human bladder cancer cells using 43 degrees C hyperthermia or anticancer drugs. *Urol Res*1987; 15: 255–260
- 58) M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, et al. Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer European Association of Urology. 2009.

- 59) Di Stasi SM, Vespasiani G, Giannantoni A, Massoud R, Dolci S, Micali F. Electromotive delivery of mitomycin C into human bladder wall. *Cancer Res* 1997; 57: 875-80.13.
- 60) Di Stasi SM, Giannantoni A, Massoud R, Dolci S, Navarra P, Vespasiani G, Stephen RL. Electromotive versus passive diffusion of mitomycin C into human bladder wall: concentration-depth profiles studies. *Cancer Res* 1999; 59: 4912-8.
- 61) Di Stasi SM, Dutto L, Verri C. Electromotive Drug Administration® (EMDA) intravesicale con Mitomicina-C nel trattamento dei tumori della vescica non infiltranti la muscolare. [Intravesical Electromotive Drug Administration®(EMDA) with Mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer.] *Urologia* 2008. 75:214-220.