

Gestione delle neoplasie vescicali superficiali ad alto rischio

Introduzione

Il tumore della vescica rappresenta un problema sanitario di grosso impatto economico. La prevalenza è di 3 a 1 maschi vs femmina, e risulta la quarta causa di morte correlata al tumore. Le femmine sebbene colpite meno frequentemente, quando lo sono presentano uno stadio più avanzato con minore probabilità di sopravvivenza.



Le forme non muscolo invasive, cosiddette superficiali

Per fortuna oggi la maggior parte delle neoplasie diagnostiche risulta essere di forma superficiale confinata alla mucosa o alla lamina propria. Per la vasta eterogeneità di questo gruppo, è utile ed indispensabile cercare di stratificare le lesioni avere quindi un chiaro obiettivo terapeutico.

Qual è il fattore più significativo per la recidiva, la progressione e la mortalità?

1) Sicuramente il grado è il fattore più significativo, le forme ad alto grado G3 hanno una tendenza alla progressione superiore di 20 volte rispetto alle forme di basso grado e pertanto le forme superficiali ad alto grado vanno considerate **NEOPLASIE AD ALTO RISCHIO DI PROGRESSIONE E MORTALITÀ**.

2) Il carcinoma in situ dell'urotelio si comporta diversamente rispetto alle altre sedi. Il CIS è un carcinoma non invasivo di alto grado ed è spesso associato a progressione di malattia e recidiva e, se non trattata questa forma può portare a un tasso di progressione superiore al 50% e metastasi a 5 anni. Quindi dopo il grado è proprio la presenza CIS il secondo fattore predittivo di progressione.

3) Il terzo fattore per importanza è lo stadio o la profondità. I tumori che infiltrano la lamina propria (T1) hanno una spiccata tendenza alla progressione e alla recidiva con percentuali che variano dal 30 al 50% a 3 e 5 anni. Chiaramente per quanto detto prima la concomitanza di un CIS rende tutto più pericoloso. Purtroppo poi in un terzo dei casi esiste la possibilità di una sottostadiazione. Chiaramente il futuro è il campo della genetica tumorale per migliorare la comprensione del rischio di progressione biologica. Al momento però i segni prognostici più rilevanti rimangono la profondità di infiltrazione e la presenza del CIS.

Diagnosi e stadi azione

Il cardine della diagnosi rimane la cistoscopia con biopsia e resezione trans uretrale. L'esame istopatologico è decisivo per una stadiazione accurata e quindi per la prognosi e le opzioni terapeutiche. Alcuni studi prospettici multicentrici hanno dimostrato un maggior tasso di incidenza di CIS e lesioni papillari quando si usa la metodica a fluorescenza con acido esaminolevulinico rispetto alla cistoscopia standard con luce bianca, anche se poi effettivamente questo non ci permette di valutare oggi benefici obiettivi in termini di sopravvivenza e riduzione del tasso di progressione.

Mapping vescicale: mentre le biopsie del letto di resezione sono considerate parte standard della valutazione diagnostica, il campionamento di tessuto normale durante la resezione rimane ancora

argomento controverso. Il riscontro di CIS fa chiaramente peggiorare la prognosi e modificare il programma terapeutico. E' quindi fondamentale identificare tali forme. Due studi EORTC su 995 pazienti sottoposti a biopsia di tessuto apparentemente normale durante la resezione hanno mostrato un incremento di 2,5 volte nella rilevazione di CIS nei tumori a rischio intermedio e alto. Analogamente, la citologia urinari positiva è stata associata in maniera rilevante al riscontro di CIS concomitante. L'uretra prostatica può essere sede di localizzazione neoplastica occulta. Il campionamento dell'uretra prostatica quindi andrebbe sempre eseguito nei pazienti affetti da forme di alto grado o localizzate in prossimità del collo vescicale, o per malattia non rispondente ai trattamenti endovesicali. Chiaramente la positività dell'uretra prostatica è segnale di sottostadiazione e indice di sopravvivenza ridotta. In caso di tumori a basso grado e citologia urinaria negativa il ricorso a biopsie in tessuto apparentemente sano non trova giustificazione.

Seconda resezione trans uretrale: chiaramente il rischio di malattia residua alla prima TUR aumenta in base al grado e allo stadio. Si propone una seconda TUR nei T1 di alto grado per un approfondimento diagnostico e una miglior scelta terapeutica. Ricordo l'alta percentuale di sottostadiazione in queste forme superficiali, la presenza di tessuto muscolare nel materiale inviato all'istologo ci rassicura sull'adeguatezza della resezione e quindi della stadi azione. Le linee guida raccomandano una seconda TUR a 2-6 settimane in caso di resezione incompleta o NMIBC di alto grado. Per molti autori la re-Tur assicura, oltre che una migliore stadiazione, anche una bonifica ulteriore che riduce il rischio di recidiva.

Terapia

I NMIBC richiedono un trattamento dopo la TURB-RT per ridurre il rischio di recidiva. Esistono varie alternative terapeutiche che vanno adattate all'entità del problema, che spaziano dalla immunoterapia alla chemioterapia endocavitaria, dalla cistectomia radicale precoce alla radioterapia e chemioterapia sistemica.

Carcinoma vescicali T1G3. Dopo la re-Turb queste forme vanno seguite con uno stretto follow up e terapie aggiuntive per la loro predisposizione alla progressione biologica. **Alcuni autori hanno proposto instillazioni endocavitare di mitomicina-c o epirubicina nelle 24 ore seguenti l'intervento.** Almeno due settimane dopo la turb è consigliabile un ciclo di induzione con BCG seguito da terapia di mantenimento.

La cistectomia radicale precoce è stata proposta in forme T1 ad alto grado. Chiaramente nei pazienti trattati precocemente, prima di attendere l'infiltrazione muscolare l'indice di sopravvivenza è nettamente migliorato, personalmente ritengo indispensabile un rapporto di massima fiducia e collaborazione medico/paziente poiché il paziente che si è sottoposto ad una " semplice resezione endoscopica, si trova improvvisamente proiettato verso un trattamento chirurgico inaspettato e demolitivo.

Ma quali sono eventuali segni e varianti predittive che ci fanno orientare e giustificano trattamenti aggressivi tempestivi?

Il riscontro di invasione linfovaskolare, di aspetto sarcomatoidi, di carcinoma a piccole cellule e carcinomi micro papillari fanno presagire una cattiva prognosi anche in assenza di malattia muscolo invasiva. In queste varianti anatomopatologiche il rischio di sottostadiazione e metatstizzazione è più elevato.

I sostenitori della cistectomia precoce sostengono che le turb ripetute nelle forma ad alto rischio possano ritardare il trattamento definitivo, favorendo la progressione di malattia e di conseguenza una riduzione della sopravvivenza.

Le linee guida AUA e EAU sostengono la cistectomia precoce in pazienti con caratteristiche tumorali di aumentato rischio di progressione che includono lesioni T1 non resecabili o pluri recidive, localizzazioni ad alto rischio (parete anteriore e cupola), presenza di CIS concomitante, malattia diffusa e malattia refrattaria al BCG.

Recentemente è stata proposta una combinata di radio-chemioterapia come alternativa al risparmio di vescica nei pazienti ad alto rischio, con lo scopo di ridurre la mortalità della cistectomia radicale nei pazienti T1 ad alto rischio.

Purtroppo nonostante il bcg sembri avere una buona risposta a breve termine, dal 30 al 50% dei pazienti con malattia T1 trattati potrebbe non rispondere alla terapia e quindi andare incontro a progressione. Sebbene i risultati della cistectomia siano migliorati, l'intervento resta gravato da un moderato rischio di complicanze e morbilità. Sebbene la radioterapia non abbia dimostrato di ridurre la recidiva e la progressione, l'associazione di chemioterapia con radioterapia sembra dimostrare maggior successo nel NMIBC ad alto rischio.

Carcinoma in situ. Il CIS isolato o associato a NMIBC è spesso associato ad alto rischio di recidiva e progressione. Il 5 -10 % dei NMIBC è associato a CIS, e siccome in questo caso il rischio di progressione è superiore al 50% a 5 anni, si rende necessario un intervento chirurgico aggressivo.

Nel CIS il BCG endovesicale risulta superiore alla terapia endovesicale standard . Una metanalisi di dodici trial randomizzati ha dimostrato risposte del 68% con l'immunoterapia rispetto al 49% dei chemioterapici. In base ad ulteriori metanalisi si è giunti attualmente considerare che il successivo mantenimento della terapia con BCG migliora la sopravvivenza libera da malattia e quella libera da progressione e dovrebbe essere usato come trattamento di prima linea nel CIS

Tossicità del BCG. Ognuno di noi ha fatto esperienza nella propria pratica clinica rendendosi conto che il trattamento con BCG è sicuramente associato ad effetti collaterali più importanti ed impegnativi per il paziente, rispetto ai trattamenti endovesicali. Inoltre ad onor del vero bisogna riconoscere che la reperibilità del farmaco in Italia è sempre più difficile, e si è purtroppo constatato in alcuni casi la comparsa di forme di tubercolosi disseminate, anche con esito letale

Le indicazioni alle terapie alternative includono l'intolleranza al trattamento, il riscontro di malattia muscolo infiltrante, il peggioramento della malattia con più recidive tumorali, il peggioramento del grado o lo sviluppo di CIS e malattia persistente oltre i sei mesi di trattamento. La cistectomia radicale è indicata nei pazienti refrattari al trattamento o in progressione.

A causa dell'elevato rischio di progressione e recidiva, i pazienti con NMIBC ad alto rischio devono eseguire un follow up accurato. Il tempestivo riscontro di invasione muscolare o del peggioramento delle caratteristiche della malattia sono fondamentali per decidere trattamenti mirati a salvare la vita del paziente. I progressi delle tecniche di imaging potrebbero favorire la diagnosi e il trattamento del tumore della vescica. La cistoscopia a fluorescenza può aumentare l'identificazione dei tumori vescicali con l'utilizzo di substrati fotodinamici come l'esaminolevulinato o l'ipericina.

Trial clinici prospettici hanno dimostrato un aumento della diagnosi, una miglior resezione tumorale e una riduzione della recidiva. La tomografia a coerenza ottica è una tecnologia in sviluppo che utilizza fenomeni di retrodiffusione nello spettro vicino all'infrarosso per rilevare formazioni in tempo reale sulla micro-architettura sottostante la superficie. Studi riguardanti questa metodica d'imaging hanno rilevato una sensibilità del 100% e una specificità vicina al 90% per l'identificazione di neoplasie maligne e di infiltrazione muscolare.

Usando uno spettro ottico ristretto, l'imaging a banda stretta si prefigge di migliorare il contrasto delle lesioni vescicali. Lesioni ipervascolarizzate hanno un colore bluastro e appaiono più scure rispetto al tessuto normale. In 427 pazienti l'imaging a banda stretta è stata superiore rispetto alla cistoscopia in luce bianca per identificare tumori vescicali recidivi, e soprattutto identificare il CIS. Fenomeni infiammatori, cicatrici o terapie endovesicali pregresse possono portare a falsi positivi con ognuna di queste metodiche. E' necessario uno studio prospettico, attualmente in corso, per determinare il loro ruolo specifico nella gestione del tumore vescicale.

Le linee guida dell' AUA e dell'EAU raccomandano la cistoscopia e la citologia urinaria ogni tre mesi per almeno due anni con la valutazione dell'alta via ogni 1-2 anni. I controlli dovrebbero continuare ogni sei mesi e poi annualmente dopo almeno tre anni di libertà da malattia.

Modalità future di trattamento. Ci sono diversi nuovi agenti terapeutici alternativi in via di ricerca per il trattamento dei NMIBC ad alto rischio. La maggior parte di questi è stata utilizzata in caso di malattia refrattaria al BCG o in pazienti che abbiano rifiutato la cistectomia e rimangono sperimentali. Studi clinici hanno dimostrato efficacia modesta nella somministrazione endovesicale di antracicline (valrubicina e doxorubicina) , gemcitabina e nell'associazione di

BCG con interferon alfa-2 beta. In un ampio studio su 90 pazienti con CIS refrattario a BCG, Steinberg et al. Hanno riportato un tasso di risposte complete del 21% (19 pazienti) con la valrubicina endovesicale. Dalbagni et al. Hanno riportato un tasso di risposta completa pari al 50% (15 pazienti) in uno studio di fase II con gemcitabina endovesicale per i NMIBC refrattari al BCG

Conclusioni

Il NMIBC ad alto rischio è una malattia dinamica, impegnativa e potenzialmente letale . Una diagnosi e una stadiazione accurate sono elementi di valutazione critici. L'identificazione di specifici fattori di rischio compresi il grado , la presenza di CIS e la profondità dell'infiltrazione possono aiutare nella stratificazione del rischio, nella prognosi e nella scelta del trattamento più adeguato. La gestione di questa malattia richiede l'attenta applicazione di trattamenti *evidence-based* e la prosecuzione della ricerca per ottimizzare i risultati clinici
