

CHEMIO- IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI SUPERFICIALI DELLA VESCICA

Circa il 70% dei carcinomi vescicali di prima diagnosi sono confinati alla mucosa o alla lamina propria e vengono definiti carcinomi superficiali. Se trattati unicamente con la resezione transuretrale recidivano in una percentuale variabile dal 50 al 70%. Al fine di ridurre questa percentuale vengono impiegati farmaci chemioterapici o immunoterapici per via endovescicale. I chemioterapici, Mitomicina-C, Doxorubicina, Epirubicina, vengono generalmente utilizzati nei carcinomi di basso grado, G1 e G2, e di stadio pTa; mentre il BCG rappresenta il farmaco di prima scelta nei carcinomi G3pT1 e nel carcinoma in situ (CIS). La terapia medica dei carcinomi delle alte vie escrettrici non è codificata, vi sono solo informazioni aneddotiche sull'impiego delle instillazioni con Mitomicina-C e BCG.

MITOMICINA-C

La Mitomicina-C è un antibiotico antitumorale, appartenente alla famiglia degli agenti alchilanti. Nelle prove farmacologiche su E. coli la Mitomicina-C si è dimostrata in grado di inibire selettivamente la sintesi del DNA. La Mitomicina-C ha un peso molecolare elevato, 334 daltons, e conseguentemente un assorbimento sistemico molto basso (<1%). L'assorbimento non è influenzato dal tempo di instillazione nè da instillazioni consecutive. 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, dolore sovrapubico. La maggior parte dei sintomi regredisce dopo pochi giorni e talvolta possono essere ridotti aggiungendo alla fisiologica sterile della Lidocaina all'1%. Reazioni cutanee come rush, prurito, desquamazione e comparsa di vescicole possono manifestarsi alle mani, tipico nel personale sanitario preposto alla preparazione e somministrazione del farmaco, o ai genitali, nel 9-20% dei casi. Queste manifestazioni sono tipiche dermatiti da contatto che possono essere ridotte od evitate mediante un accurato lavaggio delle mani e del perineo dopo l'instillazione. La contrattura

vescicale, anche se rara, è stata descritta in Letteratura dopo somministrazioni multiple di Mitomicina-C e ripetute biopsie e/o resezioni vescicali. La dose ottimale ed il protocollo di somministrazione della Mitomicina-C non sono ancora universalmente riconosciuti. La dose iniziale di 20-40 mg, diluiti in 50 ml di soluzione fisiologica sterile, deve essere somministrata una volta alla settimana per 6-8 settimane. In seguito vengono somministrate 6-8 instillazioni di mantenimento bisettimanali o mensili. La prima somministrazione può essere effettuata dopo 7-15 giorni dalla resezione vescicale transuretrale (TURB). Non esistono controindicazioni assolute per la somministrazione endovescicale, particolari precauzioni dovrebbero essere adottate nei pazienti con residuo vescicale elevato e/o infezioni delle vie urinarie, per il maggior rischio di cistiti chimiche. La Mitomicina-C è indicata nel trattamento dei carcinomi multifocali, primitivi o recidivi, e nei carcinomi recidivi G1 e G2, 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%. La percentuale di risposte complete nei CIS è del 53%. La Mitomicina-C è presente come Mitomycin®, Kyowa Italiana Farmaceutici s.r.l., in confezioni da 2, 10 e 40 mg (quest'ultima riservata alle strutture ospedaliere, fascia H).

DOXORUBICINA

La doxorubicina è un antibiotico citotossico derivato dall'antraciclina. Il suo meccanismo d'azione si esplica mediante l'inibizione della sintesi del DNA. Il peso molecolare è di 580 daltons. L'assorbimento sistemico è molto basso, non sono stati riportati effetti tossici sistemici a carico dell'apparato emopoietico. Gli effetti collaterali locali sono presenti nel 5-40% dei pazienti trattati, riferiti come: disuria, pollachiuria, tenesmo vescicale, ematuria. Più rari anche se non infrequenti casi di coartazione vescicale, soprattutto in pazienti trattati con alte dosi (100 mg). La doxorubicina è stata somministrata per via endovescicale in dosi variabili da 20 a 100 mg, la maggior parte dei protocolli prevedono dosi di 50-60 mg, per 4-8 settimane seguite da instillazioni mensili sino ad un anno di terapia. La prima somministrazione può essere effettuata dopo 7-15 giorni dalla TURB. Non esistono controindicazioni per la somministrazione endovescicale, particolari precauzioni

dovrebbero essere adottate nei pazienti con residuo vescicale elevato e/o infezioni delle vie urinarie, per il maggior rischio di cistiti chimiche. La percentuale di recidive varia dal 25 al 65%; nel carcinoma G3pT1 e nel CIS la percentuale di progressione è del 7,5%. La percentuale di risposte complete nei CIS è del 48%. La Doxorubicina è indicata nel trattamento dei carcinomi vescicali superficiali di grado 1 e 2 e di stadio pTa, unici o multipli, primitivi o recidivi. La Doxorubicina è presente come Adriblastina®, Pharmacia&Upjohn, in confezioni da 10 e 50 mg.

EPIRUBICINA

L'Epirubicina (4-epi-doxorubicina) è un antibiotico antraciclinico sintetizzato come derivato della doxorubicina. Il suo peso molecolare è di 580 daltons. Alle dosi di 30-50 mg l'assorbimento sistemico è minimo. Attualmente sono stati riportati effetti sistemici assai lievi, vertigine, nausea, ipotensione, nessun effetto è stato segnalato a carico dell'apparato emopoietico. Gli effetti collaterali locali sono assai più frequenti, dal 3-26%, caratterizzati da disuria, pollachiuria, stranguria, ematuria. La dose somministrata varia da 30 ad 80 mg, diluiti in 50 ml di fisiologica sterile oppure in soluzione tamponata che riducendo l'acidità della soluzione riduce gli effetti collaterali. Le instillazioni vengono effettuate con cadenza settimanale per 6-8 settimane e quindi mensile per 6-12 mesi. In caso di neoformazione singola, di prima diagnosi, di diametro inferiore al centimetro è stata consigliata la somministrazione di una singola instillazione con Epirubicina 60-80 mg entro 24-48 ore dalla TURB; altrimenti la prima somministrazione del ciclo può essere effettuata dopo 5-10 giorni. Non esistono controindicazioni per la somministrazione endovesicale, particolari precauzioni dovrebbero essere adottate nei pazienti con residuo vescicale elevato e/o infezioni delle vie urinarie, per il maggior rischio di cistiti chimiche. La percentuale di recidive varia dal 40 al 60%, nel carcinoma G3pT1 e nel CIS la percentuale di progressione è dell'1-4,5%. L'Epirubicina è indicata nel trattamento dei carcinomi vescicali superficiali G1 e G2, pTa, unici e di prima diagnosi in monosomministrazione; è indicata nel trattamento dei carcinomi multifocali, primitivi o recidivi, e nei carcinomi recidivi G1 e G2, 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. L'Epirubicina è presente come Farmorubicina, Pharmacia&Upjohn, in confezioni da 10 e 50 mg; sono altresì disponibili i flaconi di soluzione fisiologica tamponata a pH 7.

BCG (Bacillo di Calmette-Gueriné)

Il BCG è un ceppo attenuato di *Mycobacterium bovis*, utilizzato per la prima volta nell'immunoprofilassi del carcinoma vescicale superficiale nel 1976. Numerosi ceppi di BCG sono stati utilizzati in clinica: Pasteur, Armand Frappier, Tice, Connaught, Glaxo, Tokio, Dutch, Moreau. Tutti sono varianti del ceppo dell'Istituto Pasteur e sembrano essere egualmente efficaci. Il meccanismo d'azione non è noto e coinvolge meccanismi immunitari specifici ed aspecifici e meccanismi infiammatori. Anche se il BCG è un organismo attenuato, è capace di provocare una grave infezione sistemica. Sono stati riportati in Letteratura casi di sepsi fatale. In presenza di una infezione sistemica il paziente deve essere trattato con farmaci antitubercolari come l'Isoniazide alla dose di 300 mg/die e Rifampicina 600 mg/die per 2 settimane se la sintomatologia scompare dopo 48 ore, per 3 mesi se i sintomi persistono. In alcuni casi è utile associare anche del prednisone alla dose di 40 mg/die per 5 giorni. In caso di gravi sepsi può essere associata la Cicloserina alla dose di 500 mg b.i.d. per 3 giorni. Una revisione di Lamm su 2.602 pazienti ha dimostrato che il 95% di questi presentava effetti collaterali locali quali: disuria, pollachiuria, ematuria, febbre <39°, malessere, brividi. Un'ipertermia >39° era presente nel 2,9%, un'ematuria significativa nell'1%, una prostatite granulomatosa nello 0,9%. Un'infezione sistemica da BCG è stata osservata nell'1,2%, costituita da polmonite od epatite nello 0,7%, da sepsi nello 0,4%, da un ascesso renale o da citopenia nello 0,1%. Lo schema posologico prevede 6 instillazioni settimanali con 5×10^8 Unità Formanti Colonia (CFU) di OncoTICE oppure $3,4 \pm 3,0 \times 10^8$ CFU di ImmuCyst, seguite da una terapia di mantenimento consistente in 3 instillazioni dopo 3-6-12-18-24-30-36 mesi, alcuni Autori consigliano un mantenimento più breve sino a 12 mesi. L'utilizzo di dosi ridotte, usualmente 1/3, sembra ridurre la percentuale di effetti collaterali, soprattutto sistemici, senza incidere sulla percentuale di risposte complete. La prima somministrazione può essere effettuata dopo 7-15 giorni dalla TURB. Controindicazioni all'uso del BCG sono: ipersensibilità al BCG, immunodepressione,

soggetti HIV positivi; particolari precauzioni dovrebbero essere adottate nei pazienti con residuo vescicale elevato e/o infezioni delle vie urinarie. La cateterizzazione traumatica è un evento favorente una sepsi da BCG, quando ciò accade la somministrazione endovesicale dovrebbe essere posticipata sino a guarigione della mucosa uretrale. La percentuale di risposte complete nei CIS è superiore al 70% e nel carcinoma G3pT1 superiore al 60%, mentre, sempre nel G3pT1, la percentuale di progressione varia dal 2 al 38%. La percentuale di recidive varia dal 20 al 42%, Il BCG è indicato nel trattamento dei carcinomi G3pT1 e CIS. Inoltre è indicato come trattamento di seconda linea nei carcinomi multipli e plurirecidivi G1 e G2, pTa.

Il BCG è presente come Onco TICE®, ceppo TICE, Organon Teknika, contenente fiale da 5×10^8 CFU in 2 ml, oppure come ImmuCyst®, ceppo Connaught, Alfa Wassermann, fiale da $3,4 \pm 3,0 \times 10^8$ CFU, entrambe riservate alle strutture ospedaliere, fascia H.