

Università degli studi di Torino  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Corso di Laurea in Infermieristica



## Tesi di Laurea

*La terapia del carcinoma vescicale superficiale. Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario*

Relatore:

Casetta Giovanni

Candidata:

Ballarin Lidia

## ***INTRODUZIONE***

Il cancro della vescica è uno dei tumori di più frequente riscontro in campo urologico, (costituisce il 70 % dei tumori delle vie urinarie e circa il 3 % di tutti i tumori). In Italia è, per incidenza percentuale, la terza neoplasia nel sesso maschile, dopo le neoplasie del polmone e della prostata. E' più comune nei maschi (rapporto circa di 3:1), nella razza bianca e nella sesta-settima decade di vita. In Italia poco meno di 15000 uomini e circa 3000 donne si ammalano ogni anno di carcinoma della vescica. All'Italia appartengono le cinque zone a più alta incidenza di tumore vescicole nel mondo: area di Trieste (34/100000), Firenze (33.5), Torino (32.6), Varese (31) e Romagna (30.3).

Secondo i dati epidemiologici della metà degli anni '80, tra i tumori urologici maschili, quelli della vescica rappresentano il 6.1 %. Tra questi tumori, solamente il cancro della prostata ha una frequenza superiore (12.3 %), mentre tutti gli altri sono decisamente meno frequenti (2.3 % rene; 2.26 % pene; 1.1 % testicolo; 0.01 % tessuti paratesticolari).

A diversi fattori è stato attribuito nel tempo un ruolo importante nell'eziopatogenesi del cancro alla vescica. I più importanti cancerogeni vescicali sono le amine aromatiche, i coloranti anilini usati per colorare i tessuti, i gas di combustione e le ceneri del carbone, probabilmente gli idrocarburi clorurati alifatici, alcuni aldeidi utilizzate nell'industria della gomma.

I soggetti maggiormente a rischio per lo sviluppo del cancro vescicole sono pertanto gli operai occupati in industrie automobilistiche, i pittori, i camionisti, i conciatori di cuoio, i trivellatori, i metalmeccanici e tutti coloro che si trovano a maneggiare sostanze chimiche di natura organica quali i pulitori a secco, gli operai di industrie di cordame, gli odontoiatri, i medici, i barbieri, i parrucchieri, gli idraulici, gli operai delle armerie. Attualmente abbiamo notato un incremento dell'incidenza anche in soggetti che non svolgono lavori a rischio: questo è probabilmente dovuto alla presenza di fattori cancerogeni ambientali.

I fumatori hanno un'incidenza di cancro vescicole quattro volte più alta dei non fumatori.

La maggior parte di questi tumori è rappresentata da carcinomi dell'epitelio transizionale (90 %), più raramente da tumori di origine connettivale, uracale o da localizzazioni neoplastiche secondarie.

Circa il 70 % dei tumori vescicali si presenta alla prima diagnosi in stadio superficiale (Ta-1), e il 4 % presentano già metastasi.

Delle neoformazioni vescicali più del 50 % presentano delle recidive ed  $\frac{1}{4}$  circa va incontro a progressione.

# **1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA VESCICA**

## **1.1 ANATOMIA**

La vescica urinaria è un organo cavo localizzato nella metà anteriore della pelvi, dietro della sinfisi pubica. Le figure (1.1a, 1.1b) illustrano la posizione, rispettivamente nella femmina e nel maschio, della vescica e dell'uretra in relazione alle strutture anatomiche della pelvi. Nell'uomo la vescica si appoggia al retto posteriormente mentre nella donna la vescica contrae rapporti posteriormente con la vagina e posteriormente e inferiormente con l'utero. Lo spazio compreso tra la vescica e la sinfisi pubica viene colmato da un tessuto connettivo lasso che permette alla vescica di dilatarsi in direzione craniale man mano che si riempie.

Gli ureteri entrano dal basso nella vescica sulla faccia postero-laterale e l'uretra fuoriesce dalla faccia antero-inferiore. Il trigono è la porzione di parete vescicale compresa tra i due ureteri posteriormente e l'uretra anteriormente. Questa zona differisce istologicamente dalla rimanente parete vescicale e non si espande durante il riempimento della vescica.

Gli ureteri e la vescica sono rivestiti da epitelio di transizione che è circondato da una lamina propria, da un rivestimento muscolare e da una avventizia fibrosa (fig 1.1c). Quindi vi sono tre strati mal definiti di tessuto muscolare. Il più interno ed il più esterno di tali strati tendono ad avere delle fibre che decorrono longitudinalmente, mentre le fibre dello strato intermedio hanno un andamento circolare. Le fibre di tali strati si scambiano tra di loro frequentemente, di modo che il risultato è uno strato muscolare retiforme denominato muscolo detrusore. Questa disposizione permette alla parete vescicale di essere elastica pur mantenendone la forza.

La parete vescicale è molto più spessa di quella dell'uretere a causa del maggior spessore del rivestimento del rivestimento di muscolatura liscia. Lo spessore

dell'epitelio varia da un massimo di quattro o cinque strati di cellule quando la vescica è vuota, ad un minimo di due o tre strati di cellule quando la vescica è distesa. Ciò è reso possibile dalla presenza dell'epitelio di transizione che consente lo scivolamento degli strati cellulari l'uno sull'altro mentre la vescica si riempie.

Nel punto di unione tra l'uretra e la vescica la muscolatura liscia vescicale forma lo sfintere interno dell'uretra. Lo sfintere esterno è formato da muscolatura scheletrica e circonda l'uretra nel punto in cui attraversa il pavimento pelvico. Gli sfinteri controllano il flusso dell'urina attraverso l'uretra. Nel maschio l'uretra si estende fino alla parte terminale del pene dove si apre all'esterno. L'uretra femminile misura circa 3,8 cm di lunghezza e sbocca nel vestibolo anteriore della vagina.

Il peritoneo riveste il margine superiore della vescica, mentre la base vescicale viene tenuta lassamente in sede dai ligamenti veri.

Le facce superiore e laterale della vescica sono fornite di sangue dall'arteria vescicale superiore, che si dirama dall'arteria ombelicale e dall'arteria iliaca interna (ipogastrica). L'arteria vescicale inferiore, che irrorla la faccia inferiore della vescica, può avere un'origine indipendente o od in comune con con l'arteria rettale media.

## **1.2 FISIOLOGIA**

La vescica tiene in deposito l'urina ricevuta dagli ureteri finchè essa non venga espulsa dall'organismo. Si osserva un lieve aumento della pressione intravesicale nel corso dell'accumulo dei primi 25 ml circa. Quindi la pressione resta relativamente stabile sinchè non siano raccolti da 400 a 500 ml. Questo accade a causa del lento allungamento del muscolo detrusore.

Man mano che la vescica si riempie e le sue fibre muscolari si allungano, i recettori di tensione situati nella parete vescicale vengono sempre più stimolati. Il primo stimolo a minuire viene percepito in corrispondenza dei 150 ml ed un senso notevole di pienezza compare di solito attorno ai 400 ml, anche se questo livello può essere aumentato o diminuito da comportamenti abitudinari. Gli impulsi sono inviati alla porzione sacrale del midollo spinale, ove viene dato inizio al riflesso della

minzione, il quale fa sì che la vescica si contragga e gli sfinteri uretrali si aprano. Man mano che la muscolatura vescicale si contrae, la pressione sospinge l'urina fuori dall'organo attraverso l'uretra.

## 2

## FATTORI DI RISCHIO

### 2.1 FATTORI DI RISCHIO

Nella maggior parte dei casi il tumore origina dalle cellule che rivestono internamente la vescica. Le pareti interne della vescica sono continuamente in contatto con gli agenti tossici eliminati attraverso le urine, per cui l'esposizione ad alcune sostanze è certamente associata a un maggior rischio di tumore. In particolare, gli operai che lavorano nell'industria tessile, meccanica, dei coloranti e della gomma, i minatori ed alcune categorie professionali (es. parrucchieri), sono considerati a rischio perché in « contatto » quotidiano con sostanze tossiche come idrocarburi aromatici policiclici. L'esposizione continua a queste sostanze è legata al 25 % dei casi di carcinoma vescicale.

Riguardo al fumo di sigaretta, i fumatori hanno un rischio di sviluppare un carcinoma della vescica due volte superiore rispetto ai non fumatori. Quasi il 50 % dei fumatori presenta alterazioni microscopiche delle cellule che rivestono la vescica che, soprattutto se si continua a fumare per molti anni, possono degenerare in senso maligno. La probabilità di ammalarsi si mantiene alta per oltre 10 anni dall'interruzione del consumo di sigarette.

In alcuni paesi, per esempio l'Egitto e il Medio Oriente, sono molto diffuse le infezioni delle vie urinarie (la schistosomiasi e la bilarziosi) causate da germi poco comuni nel resto del mondo. In queste aree geografiche il carcinoma della vescica è tra i tumori più comuni e fino al 60 % dei casi è legato a quei tipi di infezione.

La dieta ricca di grassi, carni fritte, il consumo eccessivo di dolcificanti artificiali (saccarina) e le infezioni ripetute delle vie urinarie sembrano fattori favorenti questo tipo di tumore.

L'età avanzata (raggiunge un picco tra i 60 e i 70 anni), il sesso maschile e la razza bianca (si ammalano circa il doppio rispetto a quelli di colore).

## **2.2 PREVENZIONE**

L'abolizione dell'abitudine al fumo e la rimozione delle sostanze cancerogene nell'ambiente di lavoro sono i primi comportamenti da attuare per prevenire il rischio ambientale. Riguardo alla diagnosi precoce, l'esame citologico delle urine potrebbe essere periodicamente eseguito nella popolazione a rischio per aumentare il numero dei casi diagnosticati in fase iniziale.

# 3

## CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE

### 3.1 SEGNI E SINTOMI

Il sintomo di presentazione di gran lunga più frequente del cancro vescicale è l'ematuria indolore che va dal rosato fino al rosso vivo, con sintomi simili alla cistite che non passano con la comune terapia e si riscontra nell'85 % dei soggetti. Il complesso di sintomi costituito da irritabilità vescicole, pollachiuria, minzione imperiosa e disuria è la seconda forma di presentazione più comune ed è di solito un segnale della presenza di un carcinoma in situ o di una neoplasia già invasiva. Questi sintomi non compaiono quasi mai in assenza di ematuria, almeno microscopica. Altri segni della presenza di neoplasia vescicole possono essere il dolore lombare da ostruzione uretrale, l'edema agli arti inferiori da invasione linfonodale e la presenza di una massa pelvica. Solo occasionalmente i pazienti si presentano con i sintomi della malattia avanzata come perdita di peso, dolore addominale e osseo. Lo spettro dell'aggressività biologica dei tumori vescicali è veramente ampio, potendo spaziare dai papillomi superficiali di basso grado potenzialmente benigni al carcinoma anaplastico ad alto grado di malignità. In pratica tale patologia si presenta quasi esclusivamente in due forme principali:

- ✓ tumori superficiali a basso grado di malignità
- ✓ tumori invasivi ad alto grado di malignità

### 3.2 CLASSIFICAZIONE

Esistono tre tipi di tumori che hanno origine nella mucosa che riveste la vescica, il cui nome deriva dal tipo di cellule interessate dalla malattia:

- *carcinoma a cellule transizionali*: il tumore ha origine nelle cellule dello strato più profondo della mucosa vescicale. Queste cellule cambiano

forma a seconda che la vescica sia piena o vuota, essendo in grado allungarsi senza rompersi. La maggior parte dei tumori della vescica inizia nelle cellule transizionali;

- *carcinoma a cellule squamose*: il tumore ha origine nelle cellule squamose, cellule piatte e sottili che si possono formare nella vescica a seguito di una lunga infezione o irritazione;
- *adenocarcinoma*: il tumore ha origine nelle cellule ghiandolari (secretorie) della mucosa, che producono e rilasciano sostanze liquide come il muco.

Il tumore circoscritto alla mucosa della vescica prende il nome di *cancro vescicale superficiale*. Il tumore che origina nelle cellule transizionali si può diffondere a tutta la mucosa fino a invadere la parete muscolare della stessa o infiltrare gli organi e i linfonodi adiacenti. Questo tipo di tumore si definisce *cancro vescicale invasivo*.

### **Il cancro della vescica si classifica secondo i seguenti stadi:**

#### **Stadio 0**

Nello stadio 0, il tumore è localizzato solamente alla mucosa della vescica. Lo stadio 0 si suddivide convenzionalmente in stadio 0a e stadio 0is, a seconda del tipo di tumore:

- *stadio 0A*, anche detto *carcinoma papillare*: si presenta come una serie di piccoli funghi che protrudono dalla mucosa della vescica;

- *stadio 0IS*, anche detto *carcinoma in situ*: è tumore piatto, che cresce sulla mucosa di rivestimento della vescica.

#### **Stadio I**

Il tumore ha infiltrato la mucosa della vescica.

#### **Stadio II**

Il tumore ha invaso la porzione interna o esterna della parete muscolare della vescica.

#### **Stadio III**

Il tumore si è diffuso allo strato adiposo del tessuto circostante e può aver compromesso gli organi riproduttivi (prostata, utero, vagina).

#### **Stadio IV**

Il tumore si è diffuso dalla vescica alla parete addominale o pelvica. Il tumore potrebbe aver infiltrato uno o più linfonodi adiacenti o anche altri organi a distanza.

#### **Cancro della vescica recidivante**

Si definisce recidivante il tumore della vescica che si ripresenta dopo il trattamento.

### **3.3 STADIAZIONE**

Le neoformazioni vescicali vengono studiate secondo un sistema definito T.N.M. (tumor-node-metastasis) nel quale vengono valutati:

- lo stadio (T) che corrisponde all'infiltrazione dei vari tessuti
- l'interessamento linfonodale (N)
- le metastasi (M)

#### ***Tumore primitivo:***

T0: assenza del tumore primitivo

Tx: il tumore primitivo non può essere definito

Ta: tumori confinanti all'epitelio papillifero

Tis: carcinomi in situ piani (flat tumor, Carcinoma in situ, Cis)

T1: tumori invadenti il connettivo subepiteliale

T2: tumore che invade la tonaca muscolare, a loro volta divisibili in:

T2a: tumore che invade la metà interna della tonaca muscolare

T2b: tumore che invade la metà esterna della tonaca muscolare

T3: tumore che invade i tessuti perivescicali, divisibile in:

T3a: microscopicamente

T3b: macroscopicamente (massa extravescicale)

T4: invasione di uno o più dei seguenti organi o distretti: prostata, utero, vagina, parete pelvica, parete addominale, divisibile in :

T4a: invasione di prostata, utero o vagina

T4b: invasione della parete pelvica o addominale

***Linfonodi regionali:***

Nx: i linfonodi regionali non possono essere definiti

N0: assenza di metastasi ai linfonodi regionali

N1: metastasi in un singolo linfonodo uguale o inferiore ai 2 cm nel diametro maggiore

N2: metastasi in un singolo linfonodo di più di 2 cm, ma non più di 5 cm nel diametro maggiore, o in diversi linfonodi, ognuno dei quali di dimensione superiori ai 2 cm, ma inferiori a 5 cm

***Metastasi a distanza:***

Mx: presenza di metastasi non accertabili

M0: assenza di metastasi a distanza

M1: presenza di metastasi a distanza

Un altro parametro fondamentale è il grading (G) neoplastico che corrisponde al grado di anaplasia delle cellule cancerose e raggruppano i carcinomi in tre o quattro gradi:

G1: ben differenziato

G2: moderatamente differenziato

G3: scarsamente differenziato

Vengono considerate neoformazioni superficiali quelle con il seguente stadio e grado:

pTa G1/G2/G3

pT1 G1/G2/G3

Cis



# 4

## DIAGNOSI DEL TUMORE VESCICALE

### 4.1 DIAGNOSTICA

Esami strumentali: ecografia, rx urografia, TAC, RMN

Esami di laboratorio: es. urine, es. citologico delle urine per tre gg. Consecutivi

Esami endoscopici: uretrocistoscopia

#### *Monitoraggio follow up del paziente*

Al termine di qualsiasi terapia per il trattamento delle neoplasie superficiali della vescica, il paziente continua ad essere sottoposto a un assiduo monitoraggio medico: sono necessari controlli ecografici, citologici e cistoscopici frequenti e ravvicinati nel tempo, soprattutto nei primi 5 anni successivi alla diagnosi. Ciò è indispensabile per individuare al più presto possibili eventuali recidive neoplastiche. Inizialmente le visite avvengono a intervalli brevi; poi vengono diradate a discrezione del medico curante.

Queste visite di controllo sono estremamente importanti e il paziente dovrebbe fare in modo di attenersi il più possibile al calendario di visite di controllo raccomandato dal medico.

### 4.2 EFFICACIA DI UNA DIAGNOSI PRECOCE

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma della vescica è strettamente correlata allo stadio del tumore al momento della diagnosi. Benchè la maggior parte dei tumori venga diagnosticata allo stadio di carcinoma superficiale, ancora oggi il 10-20 % dei casi viene scoperto quando la neoplasia ha già invaso la tonaca muscolare della vescica. La prognosi, in questi pazienti, è particolarmente sfavorevole. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumori superficiali è superiore al 90 %, ma si

riduce a meno del 50 % nei casi con malattia invasiva. L'assunto in base alla quale si giustifica l'esecuzione dello screening è la diagnosi e il trattamento dei carcinomi della vescica in fase iniziale potrebbero impedirne la progressione a tumori invasivi; la diagnosi precoce, inoltre, potrebbe aumentare l'efficacia delle terapie dirette ai tumori non invasivi, che tendono a recidivare molto spesso. Molti casi di tumore identificati allo screening, tuttavia, sono costituiti da carcinomi a cellule transizionali a basso grado di malignità, con scarsa tendenza all'invasività; dal momento che i carcinomi aggressivi possono essere precocemente invasivi, lo screening periodico può risultare poco efficace per la diagnosi dei tumori più aggressivi nello stadio precoce in cui sono ancora trattabili. I casi di carcinoma della vescica identificati allo screening, se paragonati a quelli della popolazione generale, sembrano avere una prognosi migliore, poiché presentano una probabilità inferiore sia di andare incontro a progressione nell'arco dei 3 anni successivi, sia di condurre a morte il paziente entro 2 anni dalla diagnosi. Questa osservazione, tuttavia, non è sufficiente per affermare che lo screening sia in grado di esercitare dei benefici, poiché non tiene conto di fenomeni come l'anticipo della diagnosi e la variabilità della durata della fase preclinica. Per trarre conclusioni definitive, sarebbe necessario paragonare i tassi di incidenza e mortalità osservati in questi pazienti con quelli riscontrabili in una popolazione simile non sottoposta a screening. L'incidenza dei carcinomi della vescica invasivi e fatali è molto bassa nei soggetti esposti a screening ed è piuttosto bassa anche nei maschi anziani della popolazione generale (inferiore a 1 caso su 1.000 all'anno). Per stabilire se lo screening sia in grado di migliorare la prognosi dei carcinomi alla vescica nella popolazione ad alto rischio sono necessari studi di più ampia portata di quelli condotti sino ad ora, che devono prevedere un gruppo di controllo non sottoposto a screening e un follow up più lungo dei partecipanti.

## **5** OPZIONI TERAPEUTICHE DEL K VESCICALE

**Esistono terapie per i pazienti con il tumore della vescica in tutti gli stadi di malattia. Si utilizzano quattro tipi di trattamento:**

### **5.1 CHIRURGIA**

Il chirurgo potrà decidere di attuare uno dei seguenti tipi di intervento:

- resezione endoscopica transuretrale (TURB): introducendo il cistoscopio (uno speciale strumento denominato resettore dotato di un'ottica, che consente di vedere la cavità vescicale, e di un bisturi elettrico) può asportare il tumore o bruciarlo con elettricità ad alta energia. Questa procedura si definisce folgorazione.

Il tessuto vescicale asportato viene inviato al Patologo per l'esame istologico che conferma se il tumore è superficiale od infiltrante e indica tutte le altre caratteristiche che qualificano ogni tumore e che permettono di decidere quale è il trattamento migliore.

L'asportazione mediante questo intervento endoscopico è la prima cura del tumore vescicale superficiale.

Quando le caratteristiche del tumore, fanno pensare che si possa riformare ("recidivare") con grande facilità, l'Urologo prescrive un trattamento aggiuntivo: la "chemioterapia topica endovesicale".

Questa consiste nell'introduzione attraverso l'uretra, con un sottile catetere, di sostanze che impediscono o limitano la crescita del tumore e di nuovi tumori (le cosiddette "instillazioni"). Le sostanze impiegate sono numerose (Mitomicina, BCG, Epirubicina, ecc.) così come differisce la frequenza con cui queste sostanze vengono introdotte in vescica (per esempio: ogni settimana, ogni mese, ogni 3 mesi).

- cistectomia radicale: è l'intervento demolitore tramite il quale il chirurgo rimuove la vescica, i tessuti e i linfonodi adiacenti. Si esegue quando il tumore ha invaso la parete muscolare o quando il tumore superficiale coinvolge una grossa porzione di vescica. Nell'uomo, il chirurgo asporterà gli organi adiacenti, cioè la prostata e le vescicole seminali e a volte anche l'uretra e i linfonodi del bacino (dissezione dei linfonodi pelvici). Nelle donne, rimuoverà anche utero, ovaie, le tube di falloppio, parte della vagina e una porzione di vagina. In alcuni casi, quando il tumore si è diffuso al di fuori della vescica e non è possibile asportarlo completamente, il chirurgo creerà un altro passaggio per l'evacuazione dell'urina.

In caso di asportazione della vescica, si dovrà creare una diversa modalità per l'espulsione dell'urina. La ricostruzione del "neoserbatoio vescicale" può avvenire mediante una porzione dell'intestino, generalmente tenue; ad esso sono collegati i due ureteri e l'uretra, consentendo al paziente di continuare ad urinare come prima (*derivazione ortotopica*). In casi meno fortunati, i due ureteri si aboccano direttamente alla cute (ureterocutaneostomia) o ad un'ansa intestinale (intervento di Bricker). In entrambi i casi è presente una stomia alla cute addominale permettendo alle urine di raccogliersi in un sacchetto.

- cistectomia segmentale: è l'intervento di asportazione della porzione di vescica interessata dal tumore. Si esegue su pazienti che hanno un tumore a basso grado di malignità che ha invaso la parete della vescica, ma è circoscritto ad un'area della vescica stessa.

- deviazione urinaria: consiste nella creazione di una via alternativa per la ritenzione e l'evacuazione dell'urina.

Anche se il chirurgo rimuove tutto il tumore visibile ad occhio nudo all'epoca dell'intervento, in alcuni casi l'oncologo potrà ritenere opportuno attuare una chemioterapia o radioterapia postoperatoria allo scopo di distruggere eventuali cellule neoplastiche residue. Il trattamento che si attua

dopo la chirurgia al fine di accrescere le probabilità di guarigione si definisce *adiuvante*.

## **5.2 RADIOTERAPIA**

La radioterapia consiste nell'applicazione di radiazioni ad alta frequenza (raggi X) per distruggere le cellule neoplastiche e ridurre le dimensioni del tumore. Esistono due tipi di radioterapia: radioterapia esterna dove le radiazioni sono erogate da una macchina esterna all'organismo e orientate sulla zona interessata dal tumore; oppure radioterapia interna o intracavitaria dove la sostanza radioattiva (radioisotopo) può essere immessa direttamente nella lesione o vicino ad essa. La modalità di attuazione della radioterapia dipende dal tipo e dallo stadio del tumore.

## **5.3 CHEMIOTERAPIA**

La chemioterapia è la modalità terapeutica che distrugge le cellule neoplastiche attraverso la somministrazione di farmaci, che possono essere assunti per bocca in forma di compresse, oppure iniettati per via endovenosa o intramuscolare. In questi casi, la *chemioterapia* si definisce *trattamento sistemico*, perché il farmaco entra nella circolazione sanguigna, si diffonde nell'organismo e in questo modo può raggiungere e distruggere le cellule neoplastiche che si sono diffuse a distanza. Quando il farmaco chemioterapico è somministrato direttamente nella colonna spinale, in una cavità organica, quale l'addome o in un organo, esso agisce principalmente sulle cellule neoplastiche presenti in quella regione. Il cancro della vescica può essere trattato anche con *chemioterapia intravesicale* che si somministra tramite instillazione diretta del farmaco nella vescica per mezzo di un catetere inserito nell'uretra. La modalità di attuazione della chemioterapia dipende dal tipo e dallo stadio del tumore.

Se verrà asportato tutto il tumore visibile al momento della chirurgia, si può decidere di somministrare la chemioterapia dopo l'intervento per distruggere eventuali cellule maligne rimaste. La chemioterapia postoperatoria somministrata a un paziente

in cui non si rilevano cellule tumorali è chiamata *chemioterapia adiuvante*. I pazienti con tumore della vescica a volte vengono sottoposti a chemioterapia prima dell'intervento, per favorire gli esiti positivi o per preservare la vescica. Questa forma di chemioterapia, detta *chemioterapia neoadiuvante*, è attualmente oggetto di accurati studi clinici.

## **5.4 TERAPIA BIOLOGICA**

Terapia biologica mira a stimolare le difese naturali dell'organismo per combattere il tumore attraverso la somministrazione di sostanze prodotte dall'organismo stesso oppure di origine sintetica. La funzione di tali sostanze è quella di stimolare, orientare o ripristinare il sistema immunitario dell'organismo a difendersi dalla malattia. La terapia biologica è detta anche bioterapia o immunoterapia e può essere somministrata sotto forma di fluido immesso nella vescica tramite un tubo inserito nell'uretra (terapia biologica intravesicale).

**Sono attualmente in corso alcuni studi clinici mirati a valutare l'efficacia di altre modalità terapeutiche, tra le quali:**

## **5.5 CHEMIOPREVENZIONE**

Nella chemioprevenzione si utilizzano farmaci, vitamine o altre sostanze per ridurre il rischio di sviluppare un cancro o una recidiva.

## **5.6 TERAPIA FOTODINAMICA**

La terapia fotodinamica (*PDT*) è un nuovo trattamento che distrugge le cellule tumorali tramite l'uso di farmaci speciali e di un fascio di luce. Il farmaco, instillato

direttamente in vescica viene attivato solo quando la vescica viene irradiata con una luce speciale che distrugge le cellule neoplastiche.

Questa terapia è oggetto di studio per applicazioni nei primi stadi della malattia.

## **6** **TERAPIA DEL CANCRO SUPERFICIALE DELLA VESCICA**

### **6.1 TERAPIA ENDOSCOPICA**

Resezione transuretrale o folgorazione

La resezione transuretrale o TURB costituisce il trattamento “gold-standard” per la maggior parte dei pazienti con cancro superficiale della vescica. La TURB consiste nell’asportazione della neoplasia dalla parte superficiale a quella profonda insieme ad una porzione del muscolo detrusore sottostante.

Questa tecnica permette di solito la radicalità nell’asportazione del tumore; l’esame istologico dei frammenti neoplastici resecati fornisce importanti informazioni diagnostiche sul grado di differenziazione del tumore e sulla profondità dell’invasione neoplastica.

Le biopsie effettuate al momento della resezione del tumore primario forniscono importanti informazioni prognostiche sul rischio di recidiva tumorale. Circa il 20-25 % di queste biopsie rivela la presenza di displasia o di un carcinoma in situ.

### **6.2 TERAPIE ADIUVANTI ED ALTRE TERAPIE ETEROGENEE PER IL CARCINOMA SUPERFICIALE DELLA VESCICA**

Diversi trattamenti sono stati usati come terapia adiuvante nei pazienti portatori di neoplasia superficiale della vescica, al fine di prevenire le recidive o di rallentare la progressione neoplastica:

la chemioterapia intravesicale (thiotepa, epirubicina, adriamicina, mitomicina C, gemcitabina), l’immunoterapia intravesicale (BCG, IFN), la chemioterapia ischemica.

L'elevata incidenza delle neoplasie superficiali della vescica, associata alla loro spiccata tendenza alla recidiva ed alla progressione tumorale, ha stimolato nel corso degli anni la ricerca di sempre nuove e più sofisticate indagini diagnostiche, prognostiche e terapeutiche.

Attualmente è possibile definire il rischio di recidiva o di progressione della malattia, basandosi su alcuni fattori prognostici quali lo stadio e il grado di differenziazione del tumore, le dimensioni e la focalità.

Le instillazioni endovesicali di farmaci chemio- o immuno-terapici hanno lo scopo di ridurre la frequenza delle recidive, prolungando l'intervallo libero da malattia e, possibilmente, di impedire la progressione.

## 7.1 PROTOCOLLI DI CHEMIOPROFILASSI

### Trattamento con Epirubicina e sistema E.M.D.A.

*Indicazioni:* neoplasia vescicale a cellule transizionali:

pTa G1/3

pT1 G1/3

*Farmaci utilizzati:* Epirubicina 50 mg in 120 ml di acqua bidistillata sterile

Carbocaina 2 % 30 ml

*Durata trattamento:* 6 sedute settimanali

*Esami di controllo:*

- dopo un mese dall'inizio del trattamento e successivamente al terzo mese eseguire i seguenti esami: es.emocromocitometrico + formula, azotemia, creatininemia, transaminasi,  $\gamma$ GT, fosfatasi alcalina, amilasi
- es. urine completo, urocoltura + CB + ABG
- es.citologico urinario dei 3 giorni: ogni tre mesi per il primo anno
- cistoscopia di controllo: dopo 3 – 9 – 15 – 21 mesi e successivamente ogni anno per tre anni
- ecografia addome superiore ed inferiore: ogni 6 mesi dalla fine del trattamento

## Trattamento con Epirubicina

*Indicazioni:* neoplasia vescicole a cellule transizionali:

pTa G1/2 plurifocale ricorrente

pT1 G1/2 mono e plurifocale primario e recidivante

*Farmaci utilizzati:* Epirubicina 50 mg (Farmorubicina) in 50 ml di soluzione fisiologica

*Inizio trattamento:* 15 – 20 giorni dopo la TURB

*Trattamento:*

1 instillazione alla settimana per 4 settimane

1 instillazione al mese per 11 mesi

*Esami di controllo:*

- dopo un mese dall'inizio del trattamento e, successivamente, ogni 4 mesi per tutta la durata del trattamento: es. emocromocitometrico formula leucocitaria, azotemia, creatininemia, transaminasi,  $\gamma$ GT, fosfatasi alcalina, amilasi, es. urine completo, urocoltura + conta batterica + ATB eventuale
- es.citologico urinario dei 3 giorni: ogni tre mesi per il primo anno
- cistoscopia di controllo: dopo 3 – 9 – 15 – 21 mesi e successivamente ogni anno per tre anni
- ecografia addome superiore ed inferiore: ogni 6 mesi dalla fine del trattamento

## Trattamento con *Mitomicina C*

*Indicazioni:* neoplasia vescicole a cellule transizionali:

pTa G1 plurifocale e recidivante

pTa G2/3 mono e plurifocale primario e recidivante

pT1 G1/3 mono e plurifocale primario e recidivante

Cis

*Farmaci utilizzati:* Mitomicina C 40 mg in 50 ml di soluzione fisiologica

*Inizio trattamento:* 15 – 20 giorni dopo la TURB

*Trattamento:*

1 instillazione alla settimana per 8 settimane

1 instillazione ogni 2 settimane per 4 mesi

1 instillazione al mese per 8 mesi

*Esami di controllo*

- : dopo un mese dall'inizio del trattamento e, successivamente, ogni 4 mesi per tutta la durata del trattamento: es. emocromocitometrico formula leucocitaria, azotemia, creatininemia, transaminasi,  $\gamma$ GT, fosfatasi alcalina, amilasi, es. urine completo, urocoltura + conta batterica + ATB eventuale
- es.citologico urinario dei 3 giorni: ogni tre mesi per 2 anni
- cistoscopia di controllo: dopo 3 – 9 – 15 – 21 mesi e successivamente ogni anno per 3 anni
- ecografia addome superiore ed inferiore: ogni 6 mesi dalla fine del trattamento

## Trattamento con Gemzar (Gemcitabina)

*Indicazioni:* neoplasia vescicale a cellule transizionali:  
pTa G1/3 mono o plurifocale ricorrente non rispondente ad altre terapie  
endovesicali

*Farmaci utilizzati:* Gemcitabina 2 gr in 50 ml di soluzione fisiologica

*Inizio trattamento:* entro 21 giorni dall'esecuzione della TURB

*Trattamento:*

1 instillazione alla settimana per 8 settimane

*Esami di controllo:*

- dopo un mese dall'inizio del trattamento e, successivamente, ogni 4 mesi per tutta la durata del trattamento: es. emocromocitometrico formula leucocitaria, azotemia, creatinemia, transaminasi,  $\gamma$ GT, fosfatasi alcalina, amilasi, es. urine completo, urocoltura + conta batterica + ATB eventuale
- es.citologico urinario dei 3 giorni: ogni tre mesi per 1 anno, poi ogni 4 mesi per un altro anno
- cistoscopia di controllo: dopo 3 – 6 – 19 – 12 mesi dall'inizio del trattamento per 1 anno e poi ogni 4 mesi per un altro anno
- ecografia addome superiore ed inferiore: ogni 6 mesi dalla fine del trattamento

## 7.2 PROTOCOLLI DI IMMUNOPROFILASSI

### Trattamento con *Interleuchina – 2 ricombinante*

*Indicazioni:* neoplasie vescicali di epitelio transizionale pTa – 1, G1/2, recidive e precedentemente trattate con chemio e/o immunoterapia oncopreventiva endovescicale

*Farmaci utilizzati:* Interleuchina -2 (3.000.000 di UI) in 50 ml di soluzione glucosata

Albumina umana 20 % 1.5 ml

#### *Trattamento:*

1 seduta di terapia al giorno per 5 giorni consecutivi

dopo 3 giorni dal termine segue la resezione transuretrale delle neoplasie

10 giorni dopo la resezione transuretrale nuovamente 1 seduta di terapia al giorno per 5 giorni consecutivi

mantenimento al 3, 6, 12, 18, 24 mese, sempre secondo lo schema 1 seduta al giorno per 5 giorni consecutivi

#### *Esami di controllo:*

- eseguiti basalmente al 1 giorno e dopo 3 giorni dalla fine di ogni ciclo di instillazione endovescicale (giorno 1 e giorno 8 di ogni ciclo): emocromo + formula, VES, PCR, glicemia, funzionalità renale, funzionalità epatica, coagulazione, elettroliti, es chimico-fisico delle urine + citologico
- cistoscopia di controllo dopo 1 mese dal termine del trattamento combinato, in seguito ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 4 mesi per il secondo anno, ogni 6 mesi per il terzo anno e 1 volta all'anno per il quarto e quinto anno
- urografia 1 volta all'anno

Tale schema si ripeterà dall'inizio in caso di ripresa della malattia.

## Trattamento con **BCG (Immucyst)**

*Indicazioni:* neoplasia vescicole a cellule transizionali:

pTa G2/3

pT1 G1/3

Cis

pTa G1/2 plurirecidivante

*Farmaci utilizzati:* 81 mg (3 fiale di Immucyst) in 50 ml di soluzione fisiologica

*Inizio trattamento:* 15 – 20 giorni dopo la TURB

*Trattamento:*

1 instillazione alla settimana per 6 settimane

1 instillazione alla settimana per 3 settimane a 3 mesi dalla TURB

1 instillazione alla settimana per 3 settimane a 6 mesi dalla TURB

1 instillazione alla settimana per 3 settimane ogni 6 mesi per 3 anni

*Esami di controllo:*

- dopo un mese dall'inizio del trattamento e, successivamente, ogni 4 mesi per tutta la durata del trattamento: es. emocromocitometrico con formula leucocitaria, azotemia, creatinemia, transaminasi,  $\gamma$ GT, fosfatasi alcalina, amilasi, es. urine completo, urocoltura + conta batterica + ATB eventuale
- es.citologico urinario dei 3 giorni: ogni tre mesi per 2 anni
- cistoscopia di controllo: dopo 3 – 9 – 15 – 21 mesi dall'inizio del trattamento e, successivamente, ogni anno per 3 anni
- ecografia addome superiore ed inferiore: ogni 6 mesi dalla fine del trattamento

### **7.3 TECNICA DI INSTILLAZIONE VESCICALE**

#### ***AVVERTENZE***

Durante il trattamento chemioterapico oncopreventivo endovesicale potrebbero verificarsi alcuni effetti collaterali, che il paziente deve essere pronto a riconoscere e ad affrontare.

Trattamento con Mitomicina C, Epirubicina (con e senza il sistema E.M.D.A.)  
Gemcitabina:

dopo l'installazione e nei giorni successivi potrebbe instaurarsi una sintomatologia dolorosa menzionale che può essere dominata con Cistalgan 1 cp x 2 al giorno per 7 giorni. Se durante il periodo di trattamento facessero la loro comparsa manifestazioni più gravi, come macroematuria (urine di colore rosso per la presenza di sangue), urine torbide, necessità di urinare spesso, eruzioni o esfoliazioni cutanee, febbre, difficoltà respiratorie, malessere protratto, potrebbero essere segno d'infezione delle vie urinarie o di allergia ed vanno riferite prima della nuova instillazione, al proprio medico curante.

Trattamento con BCG:

nel giorno dell'instillazione e nei due successivi è comune una sintomatologia comprendente febbre ( $<39.5^{\circ}\text{C}$ ) e lieve malessere, che può essere dominata assumendo tachipirina. Se la febbre dovesse protrarsi per più di due giorni o con picchi oltre i  $38.5^{\circ}\text{C}$  potrebbe segnalare un'infezione più generalizzata da BCG. In tal caso il paziente è tenuto a contattare il medico che lo ha in cura.

Durante il periodo di terapia ( di qualunque tipo si tratti) il paziente dovrà rispettare le seguenti regole:

- praticare un'adeguata igiene dei genitali e del perineo dopo l'instillazione e dopo ogni minzione per 24 ore dopo l'instillazione stessa. In questo periodo di 24 ore ogni minzione ed ogni lavaggio dovrà essere praticato con guanti monouso (con successivo lavaggio delle mani); si raccomanda , inoltre, di urinare da seduti per evitare contaminazioni ambientali e di disinfettare i sanitari utilizzati con candeggina a minzione avvenuta
- bere almeno 2 litri di acqua al giorno (eccetto la mattina dell'instillazione)
- evitare rapporti sessuali per almeno 2 3 giorni dall'installazione e successivamente usare il preservativo per tutta la durata del ciclo di instillazioni

## **8** LINEE GUIDA PER LA SICUREZZA E LA SALUTE DEI LAVORATORI ESPOSTI A CHEMIOTERAPICI ANTIBLASTICI IN AMBIENTE SANITARIO.

Il Piano Sanitario Nazionale 1998 – 2000, nell’ambito delle strategie per il cambiamento, pone tra i diversi obiettivi quello di migliorare la sicurezza delle strutture sanitarie pubbliche e private, nel rispetto delle disposizioni di prevenzione, previste dal decreto legislativo 19 settembre 1994, n. 626 e dal decreto legislativo 19 marzo 1996, n. 242.

Uno dei rischi rilevanti nel settore sanitario è quello derivante dall’esposizione ai chemioterapici antiblastici. Tale rischio è riferibile sia agli operatori sanitari, che ai pazienti. Di particolare importanza è la valutazione dei possibili effetti esercitati da queste sostanze sulla salute dei soggetti professionalmente esposti.

Nonostante numerosi chemioterapici antiblastici siano stati riconosciuti dalla IARC (International Agency for Research on Cancer) e da altre autorevoli agenzie internazionali come sostanze cancerogene o probabilmente cancerogene per l’uomo, a queste sostanze non si applicano le norme del Titolo VII del D. Leg. n. 626/94 « Protezione da agenti cancerogeni ».

### **8.1 LE PROBLEMATICHE DEL RISCHIO**

I farmaci chemioterapici antiblastici (CA) vengono usati, da oltre 40 anni, nel trattamento di patologie neoplastiche.

I dati relativi ai danni alla salute (in particolare alle patologie riproduttive di entrambi i sessi) dovuti a esposizioni professionali sono ancora insufficienti, anche se

effetti avversi sono stati descritti in gruppi professionalmente esposti, come farmacisti ospedalieri e infermieri.

L'assorbimento professionale degli antiblastici può avvenire durante fasi lavorative che espongono il lavoratore a una possibile contaminazione: per inalazione dall'atmosfera, attraverso la cute per contatto diretto con i farmaci stessi o con le superfici inquinate, attraverso gli indumenti da lavoro per contatto con i materiali biologici contaminati. Test di mutagenicità condotti su infermieri esposti a CA supportano l'ipotesi che i soggetti preposti alla preparazione di questi farmaci abbiano un rischio significativamente più elevato di quelli che li somministrano solamente.

L'importanza di sorvegliare le contaminazioni accidentali è sostenuta dall'ipotesi che basse ma ripetute dosi possano causare fenomeni di accumulo e indurre, nel lungo periodo, un effetto tossico sul lavoratore.

In Italia, la Conferenza Stato – Regioni ha emanato il Provvedimento del 5 agosto 1999 “Documento di linee guida per la sicurezza dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario”.

Sebbene il termine “chemioterapico” sia riferibile a qualsiasi tipo di sostanza chimica usata a scopo terapeutico, per “chemioterapia” si intende comunemente l'insieme di trattamenti farmacologici mirati alla cura dei tumori. Tra gli addetti ai lavori c'è chi preferisce parlare di composto “citotossico”, nel senso di “sostanza in grado di uccidere le cellule”. Tuttavia, non tutti gli agenti antineoplastici sono citotossici, né le sostanze citotossiche sono utilizzate esclusivamente per la cura dei tumori.

I chemioterapici antiblastici (CA) sono un'ampia classe di farmaci eterogenei in grado di inibire la crescita cellulare e possono essere distinti in farmaci citostatici, ormoni e immunomodulanti.

Il personale sanitario addetto alla manipolazione dei CA può quindi essere sottoposto a un ampio spettro di sostanze.

Dopo l'assorbimento, i CA passano nel circolo ematico, sono distribuiti a livello sistemico e raggiungono i “tessuti bersaglio”, dove esplicano l'effetto farmacologico, base dell'effetto terapeutico o di quello tossico. Dalla metabolizzazione dei CA, che

avviene soprattutto a livello epatico, possono formarsi anche composti più tossici di quelli originari.

L'eliminazione di una sostanza tal quale o di un suo metabolita avviene principalmente per via urinaria, con l'eccezione di alcuni CA escreti per via digestiva ed eliminati con le feci.

Per classificare gli effetti derivanti dall'esposizione a CA, si deve pertanto fare riferimento alle reazioni osservate nei pazienti, ai quali i CA sono somministrati "a cicli" proprio per consentire all'organismo un periodo di recupero rispetto all'azione tossica dei farmaci.

Infatti, l'effetto terapeutico di distruzione delle cellule neoplastiche si accompagna frequentemente a una notevole tossicità, in particolare a carico dei tessuti caratterizzati da elevato ricambio cellulare (midollo, epiteli, gonadi).

Gli effetti indesiderati si possono distinguere in effetti tossici acuti, precoci, ritardati e tardivi.

*Effetti tossici acuti.* Sono nausea, vomito, febbre, lesioni ulcerative cutanee e mucose, cistite emorragica, insufficienza renale e reazioni allergiche.

*Effetti tossici precoci.* Sono leucopenia, trombocitopenia, alopecia, diarrea, stomatite, infiltrati polmonari, alterazioni del nervo acustico, ipercalcemia, danno renale, atassia cerebellare, psicosi.

*Effetti tossici ritardati.* Consistono in anemia, lesioni epatocellulari, neuropatia periferica, ipogonadismo e diminuzione della libido, amenorree, meno frequentemente, azospermia, fibrosi polmonare, scompenso cardiaco e disfunzioni ormonali.

*Effetti tossici tardivi.* Possono manifestarsi sterilità, fibrosi epatica, encefalopatia e osteoporosi.

I CA presentano un certo livello di mutagenicità, cancerogenicità e/o teratogenicità, dal momento che inibiscono la crescita cellulare inducendo alterazioni del DNA o della divisione cellulare e conseguente morte delle cellule in replicazione.

La preparazione e la manipolazione dei farmaci antitumorali comporta un rischio di esposizione negli operatori sanitari che non deve essere sottovalutato. Esistono in letteratura dati sull'esposizione e sull'assorbimento di alcuni di questi farmaci tra operatori professionalmente esposti. Generalmente il monitoraggio di questi farmaci è risultato positivo nelle strutture sanitarie caratterizzate da situazioni lavorative con carente organizzazione, scarse precauzioni (assenza di cappe di aspirazione durante la preparazione, mancato utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, sovraccarico lavorativo), pratiche di lavoro inadeguate. E' quindi determinante, per prevenire il rischio, adottare sistematicamente protezioni adeguate ed osservare tutte le procedure di sicurezza. Vengono riportate sinteticamente alcune indicazioni per gli operatori della sanità per prevenire il rischio di esposizioni accidentali.

### **8.1.1 SORVEGLIANZA SANITARIA**

La sorveglianza sanitaria deve tener conto che i farmaci antitumorali, in particolare agenti alchilanti, sono composti citotossici potenzialmente cancerogeni e possono causare effetti negativi sulla riproduzione in soggetti professionalmente esposti.

Sono stati inoltre descritti effetti irritanti ed allergici a carico della cute, delle mucose oculari e dell'apparato respiratorio, perdita di capelli e peli, nausea, vomito, cefalea, vertigini, epatopatie ad impronta citolitica. Non sono attualmente disponibili test per verificare condizioni di ipersuscettibilità ed effetti biologici precoci a livello individuale.

Sono da considerare con particolare attenzione le seguenti situazioni:

- gravidanza ed allattamento
- talassemie, emoglobinopatie, carenza di G6PD eritrocitaria
- anemie, leucopenie e piastrinopenie di ogni origine
- immunodeficienze congenite o acquisite
- alterazioni della funzionalità epatica o renale

- ❑ pregressa esposizione professionale a radiazioni ionizzanti o a sostanze cancerogene
- ❑ precedenti terapie capaci di indurre ipoplasia midollare, in particolare trattamenti con farmaci antitumorali o radiazioni ionizzanti
- ❑ condizione di atopia, sia perché alcuni farmaci antitumorali sono potenzialmente allergizzanti, sia per la necessità di utilizzare guanti

## **8.2 VIE DI CONTAMINAZIONE**

Negli ambienti di lavoro l'assorbimento può avvenire principalmente per:

- via inalatoria (polveri, aerosol, vapori)
- contatto cutaneo
- contatto con mucose, congiuntive oculari e orofaringee (spruzzi in fase di preparazione e somministrazione)
- via digestiva (attraverso cibi e bevande)

### **8.2.1 FASI DELLA MANIPOLAZIONE E RISCHIO DI ESPOSIZIONE**

#### IMMAGAZZINAMENTO

Le confezioni di farmaci non integre possono provocare esposizione degli operatori addetti.

#### PREPARAZIONE

Il rischio di formazione di aerosol per nebulizzazione e di spandimenti durante la fase di preparazione è molto elevato. L'inquinamento atmosferico si verifica infatti maggiormente durante le fasi di:

- apertura della fiala
- estrazione dell'ago dal flacone
- trasferimento del farmaco dal flacone alla siringa o alla fleboclisi
- espulsione d'aria dalla siringa per il dosaggio del farmaco

### SOMMINISTRAZIONE

Il contatto cutaneo si può verificare soprattutto nel corso delle operazioni di somministrazione a causa di stravasi di liquido dai deflussori, dai flaconi e dalle connessioni o per erronea espulsione dell'aria dalla siringa.

### SMALTIMENTO

Devono essere considerati con attenzione:

- materiali utilizzati nella preparazione e nella somministrazione
- dispositivi di protezione individuale
- filtri delle cappe dopo la rimozione
- letterici contaminati degli secreti dei pazienti sottoposti a trattamento
- urine dei pazienti trattati
- eventuale nebulizzazione prodotta dal risciacquo dei servizi

### MANUTENZIONE DELLE CAPPE

L'esposizione professionale può verificarsi anche durante la pulizia delle cappe e la rimozione dei filtri.

## **8.3 CENTRALIZZAZIONE DELLE STRUTTURE E DELLE ATTIVITA'**

Il potenziale assorbimento dovuto alla esposizione a chemioterapici antitumorali può essere sensibilmente ridotto adottando specifiche misure preventive che riguardano in particolare la centralizzazione delle strutture e delle attività.

### Centralizzazione delle strutture

Al fine di garantire un adeguato sistema di protezione per i soggetti che impiegano professionalmente queste sostanze negli ambienti sanitari, è opportuno prevedere la istituzione di una specifica "Unità Farmaci Antitumorali" ai cui componenti affidare l'intero ciclo lavorativo.

L'Unità Farmaci Antitumorali deve essere:

- *centralizzata*: per impedire lo svolgimento senza controllo di attività a rischio, realizzando nel contempo un non trascurabile risparmio economico

- *isolata*: in modo che, anche strutturalmente, risulti circoscritta e ben identificabile rispetto al restante ambiente sanitario
- *chiusa*: per cui i materiali utilizzati nella manipolazione possano essere depositati in un unico luogo, dal quale si possano recuperare con la garanzia di un rapido e totale smaltimento e del soddisfacimento dei criteri di prevenzione e di protezione individuale
- *protetta*: per consentire l'accesso al solo personale sanitario autorizzato
- *segnalata*: con appositi segnali di rischio

#### Centralizzazione delle attività

Il personale dell'Unità Farmaci Antitumorali dovrà essere opportunamente munito di cartellino di identificazione recante il simbolo di sicurezza. Sarà in tal modo soddisfatto il criterio di protezione dei lavoratori che non sono specificamente addetti a questa attività.

Tutto il personale dovrà partecipare ad attività periodiche di formazione ed informazione e dovrà essere sottoposto a programmi di sorveglianza sanitaria.

### **8.3.1 SISTEMI DI PREVENZIONE AMBIENTALE: LE CAPPE**

La preparazione dei chemioterapici antitumorali deve essere eseguita sotto cappe posizionate lontano da fonti di calore e da eventuali correnti d'aria.

La cappa consigliata è quella a flusso laminare verticale di classe II (integrata da appositi filtri ad alta efficienza), nella quale il flusso d'aria, diretto dall'alto verso il basso, stabilisce una barriera fra l'interno della cappa e l'operatore. Questo tipo di cappa, integrata da appositi filtri ad alta efficienza, deve essere dotata di sistemi di espulsione all'esterno dell'aria filtrata per garantire il mantenimento di un piano di lavoro asettico e una protezione sicura per il personale.

Sono da evitare le cappe a flusso laminare orizzontale, che garantiscono l'asepticità ma non la protezione dell'operatore. Nei tempi di attuazione delle linee

guida, là dove esistente, può essere utilizzata in via transitoria una cappa chimica che però non garantisce la necessaria sterilità dei preparati.

## **8.4 DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE (DPI)**

### GUANTI

- Non esistono guanti capaci di garantire una impermeabilità assoluta a tutti i farmaci ed a una lunga resistenza nel tempo. L'unica raccomandazione significativa è quella di usare un doppio paio di guanti, cambiarli al massimo dopo 30 minuti, ad ogni cambio di paziente e fare un adeguato lavaggio delle mani ad ogni cambio.
- Preferire guanti in lattice di tipo chirurgico durante le mansioni che richiedono il rispetto di condizioni di sterilità, e guanti in lattice da laboratorio per le altre attività.
- Evitare l'uso di guanti contenenti polvere lubrificante, i cui residui sulle mani possono favorire l'assorbimento dei chemioterapici antiblastici.
- I guanti in PVC sono sconsigliati, ad eccezione che per la manipolazione del metotrexane, a causa della loro ridotta elasticità e facile permeabilità alla maggior parte dei farmaci citotossici.
- Prima di indossare i guanti e dopo averli rimossi procedere ad un adeguato lavaggio delle mani.

### CAMICI

- Si consiglia l'uso di camici monouso di tipo chirurgico, in tessuto non tessuto e non di stoffa, a maniche lunghe con polsino a manicotto di elastico o maglia, in modo da permettere che i guanti aderiscano sopra il camice stesso. Tuttavia sono da preferirsi camici con rinforzo impermeabile sul davanti e avambracci durante la preparazione.

### MASCHERE, CUFFIE ED OCCHIALI PROTETTIVI

- E' consigliabile l'uso di maschere a conchiglia; le maschere di tipo chirurgico non garantiscono una sufficiente protezione.

- La maschera deve essere sostituita ad ogni sessione lavorativa.
- Gli occhiali devono essere dotati di protezione laterale.
- Cuffie monouso in tessuto non tessuto devono essere utilizzate per proteggere i capelli da possibili contaminazioni.

#### CALZARI MONOUSO

- Devono essere indossati nelle operazioni di pulizia.

L'utilizzazione simultanea di tutti i sistemi di protezione è indispensabile qualora la preparazione avvenga su un piano di lavoro libero; per la preparazione sotto cappa è sufficiente l'uso di camici, guanti, mascherine.

## **8.5 NORME COMPORTAMENTALI**

Allo scopo di ridurre l'esposizione a chemioterapici antiblastici a livelli minimi è necessario che gli operatori adottino comportamenti preventivi prestabiliti, durante le varie fasi della manipolazione.

- E' vietato l'accesso al personale non autorizzato nelle zone adibite alla preparazione di farmaci antiblastici.
- E' vietato bere, mangiare, fumare, utilizzare cosmetici, masticare chewing-gum durante la operazioni di manipolazione e comunque all'interno dei locali.
- E' vietato utilizzare il telefono durante le operazioni di manipolazione.
- E' vietato uscire dalle zone di lavoro con gli indumenti protettivi.

### **8.5.1 NORME PRECAUZIONALI PER LA PREPARAZIONE DEI FARMACI**

- I mezzi protettivi individuali vanno indossati e tolti possibilmente in un ambiente filtro attiguo al locale riservato alla preparazione.

- Il piano di lavoro va lavato all'inizio e al termine del lavoro con ipoclorito di sodio al 10 % o altro prodotto idoneo tenendo conto del tipo di materiale di cui è costituito il piano di lavoro.
- Predisporre sul piano un telino assorbente nella parte superiore ed impermeabile in quella inferiore (sostituirlo in caso di spandimento o al termine della seduta di preparazione).
- Posizionare tutto l'occorrente per la preparazione sotto la cappa prima di iniziare il lavoro ed un recipiente per la raccolta dei rifiuti.
- Indossare i dispositivi di protezione individuale previsti.
- Spegnere l'eventuale lampada U. V.
- Accendere la cappa controllando la funzionalità degli allarmi.
- Pulire e decontaminare il piano di lavoro.
- Lavorando sotto cappa di classe II muovere le braccia in direzione parallela al piano del tavolo; evitare movimenti rapidi; lavorare al centro della cappa.
- Nella ricostruzione dei farmaci liofilizzati aprire la fiala del solvente avvolgendo una garza sterile attorno al collo della fiala stessa.
- Nella preparazione dei farmaci, già contenuti in forma di soluti nelle fiale, la manovra di apertura delle fiale deve essere attuata, dopo aver verificato che non sia rimasto liquido nella parte superiore, mediante movimenti delle mani rivolti verso l'esterno.
- Aspirare il contenuto della fiala di solvente secondo le modalità consuete mediante siringhe con attacco luer lock o ago dotato di filtro idrofobico o filtro equalizzatore di pressione.
- Perforare centralmente la membrana in gomma del flaconcino del farmaco ponendo attenzione ad equalizzare la pressione interna con quella della siringa.
- Introdurre la quantità minima di solvente, dirigendo il getto sulle pareti del flacone.
- Misurare il volume finale della soluzione.

- Disconnettere la siringa (usata per il solvente) dall'ago facendo attenzione alle sovrappressioni.
- Allestire la siringa luer lock con la corretta dose di farmaco e chiuderla con tappo luer lock se si tratta di farmaco da somministrare in bolo.
- Smaltimento del flaconcino con l'ago inserito e della siringa del solvente nel contenitore apposito.
- Nella preparazione dei farmaci contenuti in fiale verificare prima che non sia rimasto liquido nella parte superiore, avvolgere una garza sterile attorno il collo della fiala, quindi aprire la fiala con movimenti delle mani rivolti verso l'esterno.
- Anche nell'aspirazione del farmaco contenuto nella fiala proteggere l'ago con garza sterile per evitare contaminazioni dovute a fuoriuscita accidentale del farmaco.
- Nelle manovre di espulsione dell'aria dalla siringa e dosaggio del farmaco, l'ago va protetto con garza sterile onde evitare la contaminazione dell'operatore in caso di fuoriuscita del farmaco.
- Nella preparazione della fleboclisi, introdurre il farmaco nel flacone della fleboclisi perforando centralmente la membrana del tappo.
- Proteggere con una garza sterile il punto di fuoriuscita dell'ago dalla flebo per evitare spandimenti.
- Smaltire il materiale utilizzato nell'apposito contenitore:
- Proteggere i farmaci fotosensibili con materiale idoneo.
- Trasportare i farmaci preparati su vassoi a bordi rialzati chiusi. Per tragitti lunghi trasportare i farmaci, sia siringhe che fleboclisi, in recipienti a tenuta.
- Etichettare sempre i preparati.

### **8.5.2 TRASPORTO DEI FARMACI PREPARATI**

Il trasporto dei farmaci preparati deve essere effettuato su vassoi a bordi rialzati. Per tragitti lunghi i contenitori, sia siringhe che flaconi per fleboclisi, dovranno essere

immessi in recipienti a tenuta che permettano di controllare eventuali fuoriuscite di citostatico in caso di cadute o versamenti accidentali.

### **8.5.3 NORME PRECAUZIONALI PER LA SOMMINISTRAZIONE**

- Informare il paziente della procedura in atto.
- Indossare i DPI previsti
- Per l'infusione dei farmaci e l'estrazione dell'ago utilizzare un tampone imbevuto di alcol al 70 %.
- Nella somministrazione per via orale, estrarre le compresse dal flacone o comprimere l'involucro del blister direttamente nel contenitore per il paziente.
- Smaltire il materiale utilizzato negli appositi contenitori.

### **8.5.4 PROTEZIONE DELL'AMBIENTE: OPERAZIONI DI PULIZIA**

- Indossare i previsti DPI.
- La pulizia deve essere a umido partendo dal luogo meno contaminato a quello più contaminato.
- Lavare i piani e le superfici con una soluzione acquosa di ipoclorito di sodio al 10% o con alcol al 70% previa lavaggio con detergenti a pH elevato(sapone di Marsiglia).
- In caso di spandimento assorbire il materiale su una garza con ipoclorito di sodio al 10 % o alcol al 70 %.
- Tutti i materiali residui dalle operazioni di manipolazione dei chemioterapici antiblastici sono rifiuti speciali ospedalieri.
- Effettuare preferibilmente un trattamento di inattivazione chimica (ipoclorito di sodio) prima di inviare il prodotto all'incenerimento.

- Nelle fasi di smaltimento porre attenzione a differenziare i materiali taglienti dal resto del materiale utilizzato.
- Porre attenzione all'eliminazione degli escreti del paziente. Inattivare con ipoclorito di sodio al 10 % le urine dei pazienti in terapia, soprattutto di quelli sottoposti ad instillazioni vescicali.
- Qualora non sia possibile inattivare i liquidi biologici dei pazienti è necessario porre i loro escreti e vomito in recipienti ermeticamente chiusi ed identificati con etichetta, da smaltirsi come rifiuti speciali.

## **8.6 CONTAMINAZIONI ACCIDENTALI**

Ogni contaminazione accidentale dell'ambiente e del personale deve essere segnalata al Medico Competente, al Responsabile del Servizio di Protezione Prevenzione e alla Direzione Sanitaria.

Negli spandimenti o incidenti ambientali (per rottura di contenitori: flaconcini, fiale, etc.) utilizzare specifici Kit di intervento contenenti indicazioni chiare sul protocollo da attuare.

Nel caso di contaminazione del personale:

- Per contatto diretto della cute o delle mucose lavare immediatamente la parte interessata con acqua abbondante e sapone, eventualmente applicare antidoti
- Per inoculazione/puntura accidentale favorire il gocciolamento di sangue, sottoporre la cute ad un lavaggio abbondante con acqua e quindi procedere alla disinfezione. L'area colpita deve essere esaminata giornalmente per almeno una settimana. Trascorso tale periodo, se non compaiono bruciore, arrossamento, edema, dolore, non è più necessario prestare attenzione al caso
- Per contaminazione degli occhi lavare abbondantemente con acqua o con soluzione fisiologica per almeno 15 minuti, mediante l'utilizzo degli appositi dispositivi lava occhi

In tutti i casi consultare il medico esibendo la scheda di sicurezza del farmaco fornita dal produttore.

## **8.7 OPERAZIONI DI SMALTIMENTO**

Tutti i materiali residui dalle operazioni di manipolazione dei chemioterapici antiblastici devono essere considerati rifiuti speciali ospedalieri.

Quasi tutti i chemioterapici antiblastici sono sensibili al processo di termoossidazione (incenerimento), per temperature intorno ai 1.000/1.200 °C. La termoossidazione, pur distruggendo la molecola principale della sostanza, può comunque dare origine a derivati di combustione che conservano attività mutagena. E' pertanto preferibile effettuare un trattamento di inattivazione chimica prima di inviare il prodotto ad incenerimento. Si consiglia l'utilizzo di ipoclorito di sodio che entro 24 ore è in grado di determinare una buona inattivazione di gran parte dei chemioterapici antiblastici.

Le urine dei pazienti sottoposti ad instillazioni endovesicali dovrebbero essere inattivate prima dello smaltimento, in quanto contengono elevate concentrazioni di principio attivo.

## **8.8 INFORMAZIONE E FORMAZIONE DEL PERSONALE**

Per ottenere elevati standard di sicurezza e prevenzione per il personale esposto a chemioterapici antiblastici è necessario che i lavoratori esposti siano adeguatamente informati su:

- ◆ I rischi derivanti dall'esposizione
- ◆ L'utilizzo dei mezzi di protezione individuale
- ◆ Sulle corrette modalità di manipolazione dei farmaci antiblastici e dei materiali contaminati
- ◆ Le procedure di preparazione e somministrazione
- ◆ Lo smaltimento dei rifiuti
- ◆ Sull'utilizzo delle cappe
- ◆ Sul significato di monitoraggio ambientale e della sorveglianza sanitaria

- ◆ Il comportamento in caso di contaminazione
- ◆ I controlli medici a cui sottoporsi

Adeguati programmi di formazione devono essere attuati prima dell'inizio delle attività che determinano l'esposizione e con successiva periodicità, con verifica dell'apprendimento.

Il D. Lgs. 626/94 introduce l'obbligo dell'informazione e della formazione dei lavoratori che rientra tra i compiti del Responsabile del Servizio di Protezione Prevenzione e del Medico Competente.

Si evidenzia pertanto la necessità di dotare gli operatori sanitari di strumenti informativi e formativi adeguati, al fine di creare una coscienza responsabile dei rischi negli addetti alla manipolazione di farmaci antitumorali.

# INDICE

---

## **Ringraziamenti**

## **Introduzione**

### **Capitolo 1 Anatomia e fisiologia della vescica**

1.1 Anatomia

1.2 Fisiologia

### **Capitolo 2 Fattori di rischio**

2.1 Fattori di rischio

2.2 Prevenzione

### **Capitolo 3 Classificazione e stadiazione**

3.1 Segni e sintomi

3.2 Classificazione

3.3 Stadiazione

### **Capitolo 4 Diagnosi del tumore vescicale**

4.1 Diagnostica

4.2 Efficacia di una diagnosi precoce

### **Capitolo 5 Opzioni terapeutiche del K vescicale**

5.1 Chirurgia

5.2 Radioterapia

5.3 Chemioterapia

5.4 Terapia biologica

5.5 Chemioprevenzione

5.6 Terapia fotodinamica

### **Capitolo 6 Terapia del cancro superficiale della vescica**

6.1 Terapia endoscopica

6.2 Terapie adiuvanti ed altre terapie eterogenee per il carcinoma superficiale della vescica

### **Capitolo 7 Protocolli e tecnica**

- 7.1 Protocolli di chemioprolifassi
- 7.2 Protocolli di immunoprolifassi
- 7.3 Tecnica di instillazione vescicale

## **Capitolo 8 Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario**

- 8.1 Problematiche dei rischi
  - 8.1.1 Sorveglianza sanitaria
- 8.2 Vie di contaminazione
  - 8.2.1 Fasi della manipolazione e rischio di esposizione
- 8.3 Centralizzazione delle strutture e delle attività
  - 8.3.1 Sistemi di prevenzione ambientale: le cappe
- 8.4 Dispositivi di protezione individuale (DPI)
- 8.5 Norme comportamentali
  - 8.5.1 Norme precauzionali per la preparazione dei farmaci
  - 8.5.2 Trasporto dei farmaci preparati
  - 8.5.3 Norme precauzionali per la somministrazione
  - 8.5.4 Protezione dell'ambiente: operazioni di pulizia
- 8.6 Contaminazioni accidentali
- 8.7 Operazioni di smaltimento
- 8.8 Informazione e formazione del personale

### **Conclusioni**

### **Bibliografia**

# **BIBLIOGRAFIA**