



UNIVERSITY & RESEARCH
HOSPITALS

Patologie uro-oncologiche: gestione
multidisciplinare del paziente.
**Focus on: tumore della vescica
terapia adiuvante/neoadiuvante**

21 settembre 2019

Dott.ssa Valentina Ghilardi

Medicina Oncologica Policlinico San Pietro

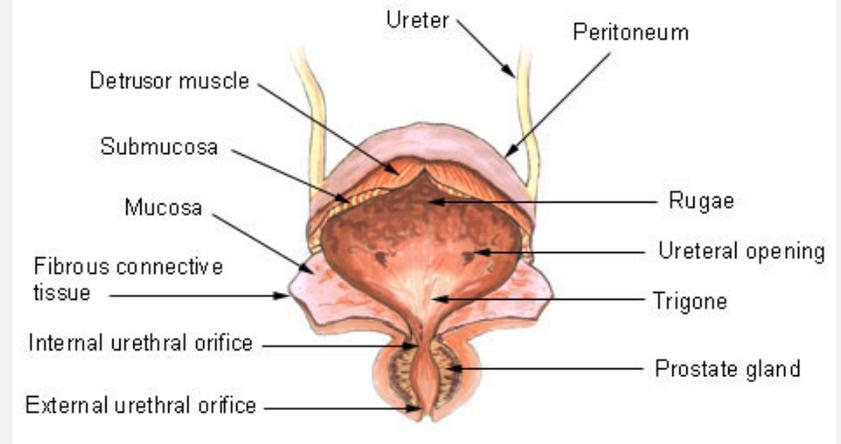


**POLICLINICO
SAN PIETRO**

Tumore della vescica

- ✓ **Epidemiologia**
- ✓ **Fattori di rischio**
- ✓ **Segni e sintomi**
- ✓ **Inquadramento diagnostico**
- ✓ **Approccio chirurgico e radioterapico**
- ✓ **Anatomia patologica**
- ✓ **Terapia medica neoadiuvante/adiuvante**
- ✓ **Prospettive future**

Urinary Bladder



Epidemiologia

- Nel 2018: in Italia 27.000 nuovi casi, pari al 7% di tutti i tumori
- Trend di incidenza in Italia in diminuzione negli uomini (-1,1% per anno) e stabile nelle donne (+0,3% per anno)
- Quarto tumore per frequenza negli uomini, nelle donne è meno frequente (1% di tutti i tumori femminili)
- Sopravvivenza a 5 anni del 79% (in tutti gli stadi)

Fattori di rischio

! Fumo di sigaretta !

2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle donne. Il rischio nei fumatori è da 4 a 5 volte superiore rispetto ai non fumatori ed aumenta sia con la durata che con il numero di sigarette fumate (in entrambi i sessi)



Esposizione occupazionale ad amine aromatiche (25%)



Tabella 1. Preventable exposures associated with human cancers, as identified by the International Agency for Research on Cancer*.

Cogliano VJ. Preventable exposure associated with human cancers. JNCI 2011

Carcinogenic agents with sufficient evidence in humans	Agents with limited evidence in humans
Aluminum production; 4-aminobiphenyl; arsenic and inorganic arsenic compounds; auramine production; benzidine; chlornaphazine; cyclophosphamide; magenta production; 2-naphthylamine; painting; rubber production industry; Schistosoma haematobium; tobacco smoking; ortho-toluidine; X radiation, gamma radiation	4-Chloro-ortho-toluidine; coal tar pitch; coffee; dry cleaning; engine exhaust, diesel; hairdressers and barbers (occupational exposure); printing processes; soot; textile manufacturing

*This table does not include factors not covered in the IARC Monographs, notably genetic traits, reproductive status, and some nutritional factors

Fattori di rischio

La cessazione del fumo dovrebbe essere presa in considerazione come forma di prevenzione primaria!

LINEE GUIDA AIOM 2018



Fumo: aumenta rischio di recidiva e progressione di malattia, rischio di mortalità e complicanze → rende i trattamenti meno efficaci.

Segni e sintomi

1. **Macroematuria**
2. **Disturbi di tipo irritativo** (urgenza minzionale, pollachiuria, stranguria)
3. **Ritenzione acuta di urina** (se in prossimità del collo vescicale o coinvolgente l'uretra)
4. **Algie pelviche ed ureteroidronefrosi** (nella malattia localmente avanzata)



Inquadramento diagnostico

- **Non indicazioni ad esami di screening**
- **Citologia urinaria su tre campioni** (alta sensibilità nei tumori ad alto grado (84%), bassa nei tumori a basso grado (16%), alta specificità (84-100%))
- **Ecografia dell'apparato urinario** (accuratezza globale tra l'80% e il 95% e specificità molto elevata)



Esami di I livello

Inquadramento diagnostico

- **Uro-TC** (dimensioni ed estensione della neoplasia (non negli stadi iniziali), interessamento linfonodale e degli organi vicini)
- **RMN** (estensione locale, interessamento linfonodale ed organi vicini)
- **PET TC** con FluoroDesossiGlucosio (in grado di definire al meglio l'interessamento linfonodale ma non è ancora considerata un'indagine di routine)



Anatomia patologica

Carcinoma a cellule uroteliali (>90%)

- 70% sono non infiltranti (Ta)
- 30% infiltrante (T > o uguale a T1) → quasi tutti ad alto grado

Il carcinoma uroteliale infiltrante può presentarsi in altre **varianti istologiche** alcune delle quali ad impatto prognostico negativo (carcinoma uroteliale sarcomatoide, plasmacitoide, a cellule giganti,..)



Stadiazione: TNM 2017 VIII ed.

T- Tumore primario

Tis Carcinoma *in situ*: tumore piatto

Ta Non infiltrante la tonaca sottomucosa

T1 Infiltrante la tonaca sottomucosa

T2a Infiltrante la prima metà della tonaca muscolare

T2b Infiltrante la seconda metà della tonaca muscolare

T3a Infiltrazione microscopica del grasso peri-vescicale

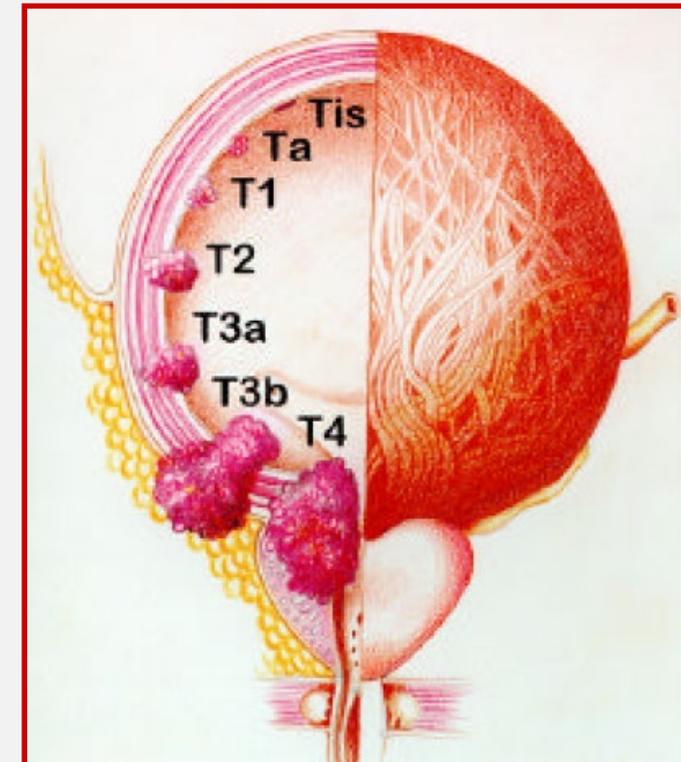
T3b Infiltrazione macroscopica del grasso peri-vescicale

T4a Infiltrazione organi vicini: prostata, vescicole seminali, utero, vagina

T4b Infiltrazione parete pelvica e/o addominale

70%

30%



N-Linfonodi

Nx Linfonodi non valutabili

N0 Assenza di metastasi nei linfonodi regionali

N1 Metastasi in un singolo linfonodo di una stazione endopelvica (otturatori, iliaci interni/esterni, presacrali)

N2 Metastasi a due o più linfonodi endopelvici

N3 Metastasi a linfonodi localizzati prossimalmente all'arteria iliaca comune

Team multidisciplinare

- **Tis-Ta-T1, N0 → Urologo**
- **T2-T4b, N0-N3 → Urologo, radioterapista ed oncologo**



Terapia neoadiuvante/adiuvante: definizione

➤ **Chemioterapia neoadiuvante** →

trattamento chemioterapico eseguito prima della chirurgia con la finalità di ridurre il volume tumorale e rendere radicale/meno demolitivo l'intervento chirurgico

➤ **Chemioterapia adiuvante** →

trattamento chemioterapico eseguito dopo l'intervento chirurgico o la radioterapia con la finalità di ridurre il rischio di recidiva (distruggendo eventuali cellule tumorali residue e non visibili con la metodica strumentale)

Terapia neoadiuvante

Razionale: in circa la metà dei pazienti con stadio \geq pT2 si osserva comparsa di metastasi a distanza entro i 2 anni e la sopravvivenza a 5 aa non supera il 50% dei casi



Migliorare i risultati!

Terapia neoadiuvante

Numerosi studi randomizzati sono stati condotti in questo setting



la CT neoadiuvante con combinazioni a base di cisplatino incrementa del 5-8% la sopravvivenza a 5 e 10 anni



Terapia neoadiuvante: a quali pazienti?



✓ **Pz *fit** per cisplatino**

*PS ECOG 0-1, clearance della creatinina >60 mg/ml/min,
assenza di comorbidità che controindichino un
trattamento CT

✓ **cT2-T4 (malattia infiltrante)**



A

comorbidità che controindichino un trattamento chemio-
terapico, andrebbe preso in considerazione in prima intenzione
un trattamento polichemioterapico neoadiuvante comprendente
cisplatino

Positiva Forte

CDDP + GEMCITABINA 1,8,15 q28 per 2-3 cicli

Terapia adiuvante

Razionale: i pazienti sottoposti a cistectomia radicale per malattia infiltrante hanno un **elevato rischio di recidiva**, soprattutto se \geq pT2 e/o interessamento linfonodale patologico



Migliorare tali risultati!



Terapia adiuvante: a quali pazienti?

I dati degli studi prospettici, delle metanalisi e degli studi di popolazione



- ✓ pT3-4 pN- o qualsiasi pT pN+
- ✓ non precedente CT neoadiuvante
- ✓ *fit* a cisplatino

D

precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante e se candidabili a cisplatino) può essere presa in considerazione una polichemioterapia adiuvante comprendente cisplatino

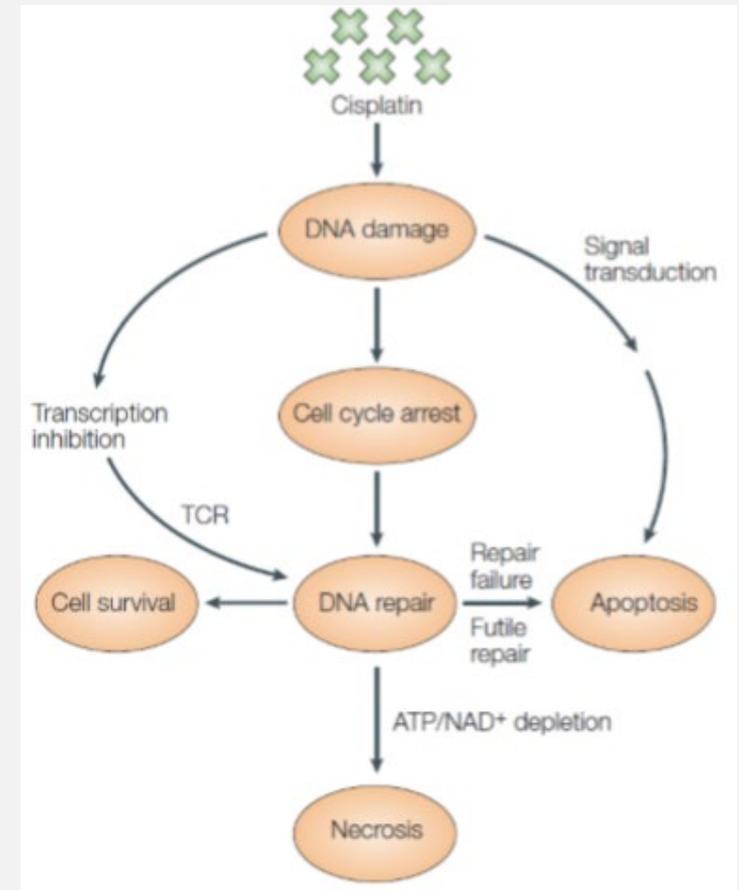
Positiva debole

(CDDP + GEM per 4 cicli)

Cisplatino (CDDP)

Meccanismo d'azione: si lega al DNA e ne inibisce la sintesi → morte cellulare

Effetti collaterali: nefrotossicità, neurotossicità, ototossicità, anemia, piastrinopenia, leucopenia, anoressia, nausea, vomito, diarrea, disgeusia.



Gemcitabina (GEM)

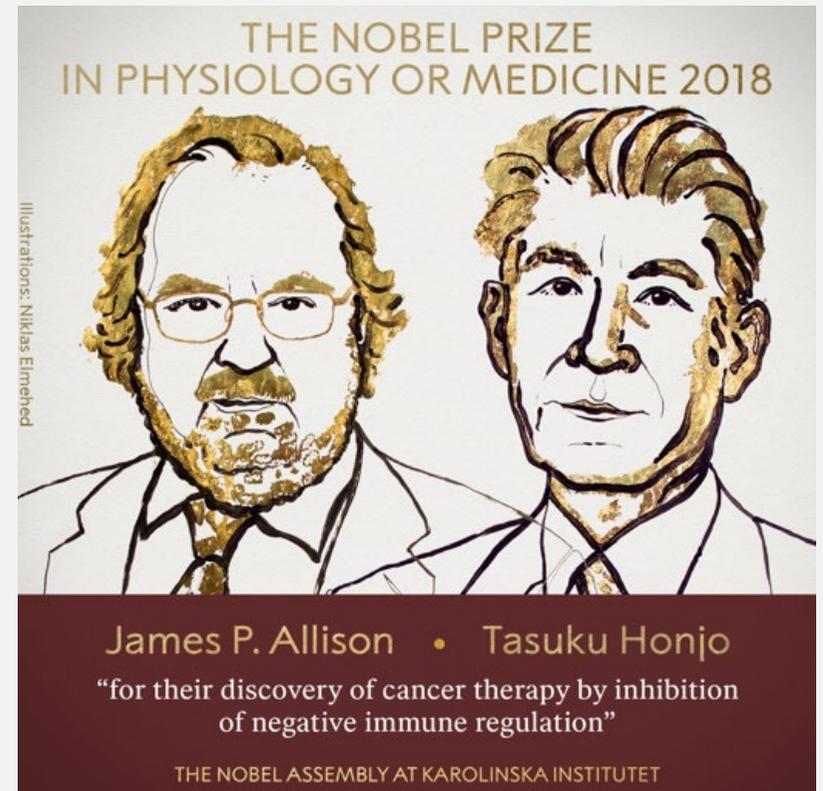
Meccanismo d'azione: inibizione della sintesi del DNA (inibizione di enzimi necessari per la sintesi del DNA)

Effetti collaterali: anemia, piastrinopenia, leucopenia, nausea, aumento di AST/ALT.

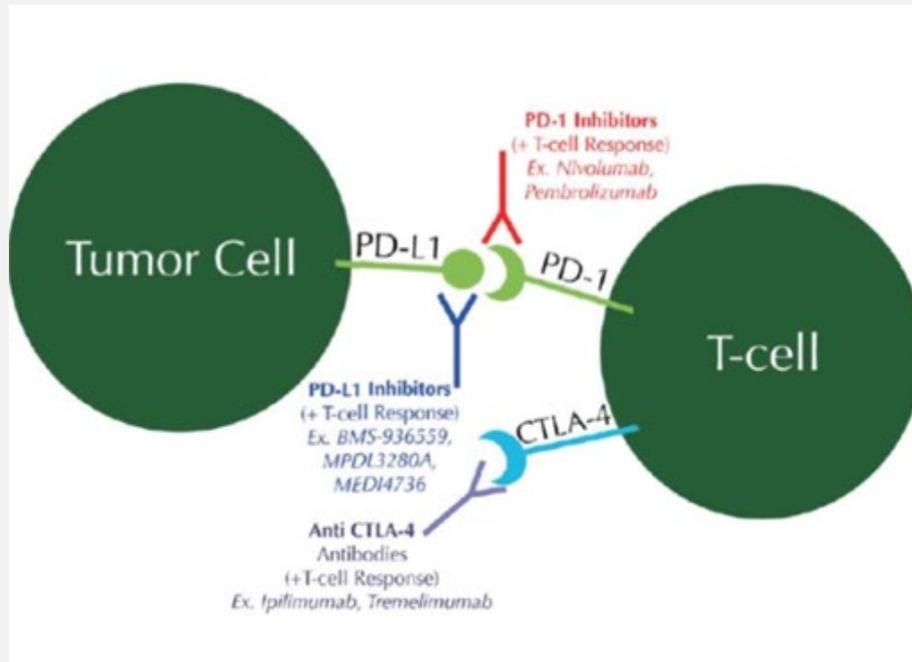


Prospettive future

- Numerosi studi in corso per valutare l'efficacia di trattamenti neoadiuvanti con *immunoterapia*, sia come agenti singoli che in associazione a chemioterapia
- Studi in corso per valutare efficacia di *immunoterapia* (nivolumab, atezolizumab e pembrolizumab) in setting adiuvante



Prospettive future: inibitori dei checkpoint immunitari



Gli *inibitori dei check point immunitari* (PD-1, PD-L1 e CTLA-4) → tolgono i freni al sistema immunitario per renderlo in grado di riconoscere ed attaccare le cellule tumorali.

Grazie per l'attenzione...

