

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO**

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

*Corso di Laurea in infermieristica abilitante alla  
professione sanitaria di infermiere*

**TESI DI LAUREA**

Candidata: BRUZZESE ERICA

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO**

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

*Corso di Laurea in infermieristica abilitante alla  
professione sanitaria di infermiere*

**Protocollo di assistenza infermieristica nel  
paziente sottoposto a chemioterapia  
endovescicale**

Candidato: BRUZZESE ERICA

Relatore: DOTT. CASETTA GIOVANNI

Anno Accademico 2002-2003

# INDICE

INTRODUZIONE.....	6
-------------------	---

## CAPITOLO PRIMO

CENNI DI ANATOMIA DELLA VESCICA.....	8
--------------------------------------	---

1.1 Conformazione esterna e rapporti.....	8
---	---

1.2 Struttura.....	10
--------------------	----

1.3 Vascolarizzazione ed innervazione.....	11
--	----

## CAPITOLO SECONDO

IL TUMORE DELLA VESCICA.....	13
------------------------------	----

2.1 Epidemiologia.....	13
------------------------	----

2.2 Eziologia.....	13
--------------------	----

2.3 Anatomia patologica.....	14
------------------------------	----

2.4 Vie di diffusione.....	15
----------------------------	----

2.5 Sintomatologia e quadro clinico.....	16
--	----

2.6 Diagnosi.....	17
-------------------	----

2.7 Stadiazione.....	19
----------------------	----

2.8 Definizione del sistema TNM.....	20
--------------------------------------	----

## CAPITOLO TERZO

APPROCCI TERAPEUTICI: dalla chemioterapia all'intervento chirurgico radicale.....	23
3.1 Terapia farmacologica.....	24
3.2 Radioterapia.....	24
3.3 Trattamento chirurgico.....	25
3.4 Trattamento conservativo "BLADDER SPARING".....	28
3.5 Terapie in corso di sperimentazione.....	30

## CAPITOLO QUARTO

LA CHEMIOTERAPIA.....	31
4.1 Classificazione degli agenti chemioterapici.....	32
4.2 Somministrazione di agenti chemioterapici.....	36
4.3 Tossicità.....	37
4.4 Cenni sul ruolo della chemioterapia nei tumori vescicali.....	40
4.5 Chemioterapia adiuvante e neoadiuvante.....	41

## CAPITOLO QUINTO

INSTILLAZIONI VESCICALI.....	44
5.1 Indicazioni per il trattamento endovescicale.....	44
5.2 Immunoterapia e chemioterapia.....	47
5.3 La chemioterapia endovescicale.....	48

5.4 L'immunoterapia.....	50
--------------------------	----

## CAPITOLO SESTO

ASSISTENZA INFERMIERISTICA.....	55
---------------------------------	----

6.1 Sicurezza dell'ambiente e del preparato durante le fasi di allestimento.....	55
--	----

6.2 Attività di diluizione dei farmaci.....	57
---	----

6.3 Aspetti operativi di somministrazione.....	59
--	----

6.4 Modalità di somministrazione tramite instillazioni vescicali.....	59
---	----

6.5 Indicazioni per le instillazioni endovesicali di chemioterapici.....	62
--	----

6.6 Gestione infermieristica dei problemi correlati alla chemioterapia endovesicale.....	63
--	----

CONCLUSIONI.....	66
------------------	----

BIBLIOGRAFIA.....	67
-------------------	----

## **INTRODUZIONE**

Il tumore della vescica è una patologia a larga diffusione tra la popolazione a causa di stili di vita errati (fumo) e fattori ambientali esterni.

In un campo così importante ed impegnativo in termini di risorse umane ed economiche, la stretta collaborazione tra le varie équipes coinvolte è quanto mai doveroso.

Gli allestimenti in sicurezza delle terapie, il rispetto della protezione degli ambienti e degli operatori

sanitari, nonché la sorveglianza sulle reazioni avverse e un'assistenza al malato attenta e costante sono atti che vanno condotti con forte spirito di coesione e collaborazione.

Analogamente la formazione e l'aggiornamento costante di un personale infermieristico, sono la base per fornire un'alta qualità assistenziale.

Questa tesi ha come obiettivo quello di fornire indicazioni generali sulla patologia, sui trattamenti farmacologici e chirurgici e sulla gestione infermieristica dei pazienti affetti da carcinoma vescicale superficiale e trattati con instillazioni endovesicali: dalla fase tecnica dell'allestimento della terapia alla fase clinica della somministrazione, soffermandosi sulla gestione degli effetti collaterali potenziali che i farmaci provocherebbero sul paziente, il tutto avvalendosi di strumenti quali capitoli di libri, siti web e articoli.

## **CAPITOLO PRIMO**

### **CENNI DI ANATOMIA DELLA VESCICA**

#### **1.1 Conformazione esterna e rapporti**



La vescica è un organo cavo muscolo- membranoso che funge da serbatoio per l'urina; la sua capacità normale è di circa 350- 450 ml.

La sua posizione cambia a seconda del suo grado di riempimento: quando è vuota è situata nella pelvi anteriore, dietro alla sinfisi pubica, mentre quando è piena si estende in alto e in avanti nella regione ipogastrica. Si distinguono diverse porzioni: un corpo vescicale (con pareti anteriore, laterali, fondo e cupola) e una base vescicale; con il termine di “collo vescicale” si indica la regione di transizione fra vescica e uretra.

Anteriormente prende rapporto con la faccia interna della parete anteriore dell'addome; superiormente e posteriormente prende rapporto nella donna con l'utero e l'ileo, nel maschio con l'ileo e il colon; posteriormente prende rapporto nella donna con utero e vagina (cavo vescicouterino), nell'uomo con il retto (cavo rettovescicale), i vasi deferenti e gli ureteri.

La vescica è contenuta nella loggia vescicale, delimitata anteriormente dal pube, superiormente dal peritoneo, posteriormente dal setto retto- vescicale nell'uomo e dal cavo retto- uterino nella donna e, lateralmente, dai muscoli otturatori interni ed elevatore dell'ano, inferiormente dai legamenti pubo- vescicali e dalla base della prostata.

E' circondata da connettivo lasso che contiene vasi e legamenti, suddivisibile in uno spazio prevescicale, uno retrovescicale e due spazi laterovescicali. Il peritoneo parietale la riveste solo parzialmente: quando è vuota, riveste la sua faccia superiore portandosi dalla parete addominale anteriore verso l'indietro; quando la vescica è piena, riveste cupola e fondo vescicali, formando posteriormente il cavo rettale di Douglas.

Tra i mezzi di fissità della vescica si riscontrano, oltre al peritoneo, al connettivo circostante e alla continuità con ureteri ed uretra, anche dei legamenti: anteriormente, in posizione mediana, il legamento ombelicale mediano, a lato di questo si trovano i legamenti ombelicali laterali; inferiormente quelli pubo- vescicali e, nell'uomo, quelli pubo- prostatici.

Vista dall'interno, la vescica presenta una mucosa rosea che lascia trasparire le pieghe dovute alla presenza dei fasci muscolari lisci sottostanti.

Alla base della vescica però la mucosa si presenta liscia e distesa: questa zona prende il nome di trigono vescicale, un'area triangolare i cui angoli posteriori sono costituiti dai due orifizi ureterali e l'angolo anteriore dall'orifizio ureterale interno. Nel maschio sotto il trigono si trova la prostata.

## **1.2 Struttura**

La parete vescicale è costituita da una tonaca mucosa, da una tonaca muscolare e da una tonaca avventizia.

La mucosa è rivestita da epitelio di transizione, un epitelio impermeabile e distensibile: a vescica vuota è costituito da 3- 5 strati cellulari, che a vescica piena scivolano uno sull'altro e si riducono di numero. Presenta una fila di cellule cilindriche basali, alcune file intermedie di cellule a forma di clava con la parte rigonfia rivolta verso la superficie e una fila superficiale di cellule appiattite. Nella lamina propria sono presenti terminazioni nervose libere viscerosensitive.

La muscolatura liscia vescicale è classicamente suddivisa in detrusore e trigono. Quest'ultimo comprende:

- a) fibre provenienti dall'uretere intramurale che costituiscono la parte più superficiale della muscolatura del trigono per poi entrare nell'uretra;
- b) fibre più esterne longitudinale che, originate dallo strato più esterno dell'uretere, vengono a costituire la componente profonda della muscolatura del trigono.

A livello del trigono stesso, la mucosa è strettamente aderente alla muscolatura liscia, e si presenta liscia.

Il decorso delle fibre detrusoriali è organizzato in modo complicato: a livello del corpo e della cupola vescicale si possono individuare uno strato interno a rete, uno strato intermedio circolare e uno strato esterno longitudinale; in realtà i singoli fasci muscolari nel loro decorso passano da uno strato all'altro.

In condizioni patologiche di ostruzione al deflusso dell'urina dalla vescica, i fasci muscolari lisci si ipertrofizzano e traspaiono attraverso la mucosa (vescica a colonne).

Superficialmente alla tonaca muscolare, l'avventizia è rivestita dal peritoneo parietale sulla superficie superiore e posteriore della vescica, mentre nelle restanti parti si perde nel connettivo pelvico.

### **1.3 Vascolarizzazione ed innervazione**

La vescica è vascolarizzata dalle arterie vescicali superiore, media e inferiore che originano dall'arteria iliaca interna. Il sangue venoso viene drenato da un plesso venoso perivescicale posterolaterale che termina nelle vene iliache interne. I vasi linfatici vescicali drenano la linfa nei linfonodi iliaci comuni, esterni ed interni.

L'innervazione parasimpatica, i cui neuroni si trovano nel midollo spinale a livello di S1- S2, entra in azione

all'atto della minzione, stimolando la contrazione del detrusore della vescica, mentre è inibita in fase di riempimento, quando l'ortosimpatico (i neuroni sono situati tra T11 e L2) favorisce la contrazione della muscolatura del collo della vescica e dello sfintere liscio.

Le fibre sensitive della parete vescicale percepiscono lo stato di riempimento e innescano i riflessi di svuotamento sopra i 250- 300 ml: condizioni vescicali di infezione con liberazione di sostanze che irritano le terminazioni nervose viscerosensitive sono in grado di abbassare questa soglia, scatenando lo stimolo minzionale.

## **CAPITOLO SECONDO**

### **IL TUMORE DELLA VESCICA**

#### **2.1 Epidemiologia**

La vescica è la sede più frequente del cancro delle vie urinarie. Si distinguono due tipi di cancro della vescica: superficiale (che tende a recidivare) ed invasivo. La stragrande maggioranza dei tumori vescicali originano dall'epitelio di transizione (o urotelio) e sono anche definiti uroteliomi o neoplasie transizionali. I rimanenti casi sono rappresentati da carcinomi a cellule squamose o da adenocarcinomi.

I dati epidemiologici provenienti da tutto il mondo segnalano come i tumori della vescica abbiano subito nell'ultimo decennio un netto incremento, in particolare nell'uomo è la quarta causa più frequente di cancro dopo quello della prostata, del polmone e del

colon-retto; nella donna rappresenta il 4% di tutti i tumori di cui può essere affetto il sesso femminile.

## **2.2 Eziologia**

I fattori di rischio conosciuti sono:

- occupazionali: lavoratori di sostanze coloranti, di vernici, di metallo, della gomma, del cuoio e del bitume;
- ambientali: tabacco, caffeina, analgesici;
- fisici: calcoli vescicali, infezioni batteriche, flogosi croniche;
- età superiore a 50 anni;
- sesso maschile.

A differenza delle sostanze cancerogene associate ad altre neoplasie, quelle implicate nella genesi del cancro della vescica agiscono indirettamente, dopo aver subito un metabolismo e un sequestro vescicale.

Le malattie prostatiche causano solitamente un certo grado di ritenzione urinaria cronica che contribuisce a spiegare perché il sesso maschile sia maggiormente esposto al rischio di tumore vescicale.

## 2.3 Anatomia patologica

I tumori della vescica sono solitamente di tipo epiteliale. In questo ambito si distinguono neoplasie di:

- epitelio transizionale (oltre il 95% dei casi);
- epitelio squamoso;
- epitelio ghiandolare (adenocarcinomi).

Esistono tre configurazioni macroscopiche:

- forme pianeggianti (carcinoma in situ della mucosa);
- forme solide (infiltranti la parete vescicale);
- forme proliferanti, nel lume vescicale, a loro volta distinte in:
  - peduncolare;
  - sessili;
  - papillari;
  - solide.

I diversi tipi possono accrescersi all'interno della cavità vescicale, configurando masse anche di notevoli dimensioni, oppure infiltrarsi. In questo caso è molto frequente il coinvolgimento degli ureteri, con possibile idronefrosi e sofferenza renale.



## **2.4 Vie di diffusione**

Le vie di diffusione del tumore vescicale sono tre: per contiguità, la via linfatica e quella ematica.

Per via linfatica il tumore colonizza i linfonodi iuxta-vescicali e poi quelli aortici ed iliaci.

Per contiguità vengono interessati il tessuto cellulare dello scavo pelvico, il peritoneo, la fascia del pube, la prostata, le vescicole seminali e la radice dei corpi cavernosi nell'uomo; l'utero e la vagina nella donna. La diffusione alla parete addominale è molto rara e comunque tardiva. Frequente è invece l'interessamento degli ureteri e dell'uretra.

Le metastasi per via ematica si localizzano nel polmone, nelle ossa e nel fegato.

Le recidive sono da considerarsi come espressioni della stessa malattia differite nel tempo.

## **2.5 Sintomatologia e quadro clinico**

Questi tumori generalmente si sviluppano alla base della vescica e coinvolgono gli orifizi ureterali ed il collo della vescica.

Il sintomo più frequente è l'ematuria macro o microscopica ad andamento imprevedibile per esordio, intensità e durata. In circa un terzo dei casi la sintomatologia è sostenuta in prevalenza dalla sindrome cistitica, associata o meno ad ematuria e caratterizzata da pollachiuria, stranguria e tenesmo vescicale: si tratta in genere di forme severe e resistenti alle comuni terapie.

I due sintomi presentano una certa correlazione con il tipo istologico del tumore. Infatti, mentre l'ematuria è più frequente nelle forme papillari e scarsamente infiltranti, la sintomatologia cistitica caratterizza maggiormente i tumori solidi ed infiltrativi, quindi i più gravi in senso prognostico.

Sintomi cistitici, in assenza di documentata infezione urinaria, devono ritenersi sospetti per un'affezione tubercolare o per una neoplasia.

Non è rara l'evenienza di diagnosticare una neoplasia vescicale a seguito del manifestarsi di una metastasi o di una complicanza tardiva (perdita di peso corporeo, edemi agli arti inferiori, dolore addominale e massa pelvica palpabile).

## **2.6 Diagnosi**

La diagnosi viene effettuata attraverso una serie di esami strumentali, che diventano più invasivi quanto più cresce il sospetto della presenza della neoplasia.

L'esame obiettivo è generalmente negativo. La palpazione di una massa fissa è un reperto infrequente e tardivo. L'esplorazione bimanuale può far apprezzare una massa endovesicale o anche una tumefazione infiltrante la parete, mobile o fissa nello scavo pelvico.

L'ecografia dell'apparato urinario è un esame di facile e ripetibile impiego, ma soprattutto non invasivo, ottimale nella diagnostica vescicale (anche se limitata nell'esplorazione di alcune sedi come il collo vescicale), mentre è di limitata efficacia nella diagnostica della patologia uroteliale renale ed ureterale.

La citologia microscopica convenzionale ricerca la presenza di cellule maligne nel sedimento urinario. E' quindi un elemento di conferma nella diagnostica e di sospetto nel monitoraggio della malattia. Il carcinoma a cellule di transizione ed il carcinoma in situ rilasciano cellule tumorali identificabili. Pertanto un esame citologico dell'urina o di una soluzione salina utilizzata per l'irrigazione vescicale forniscono informazioni sulla prognosi del paziente, in particolare di quelli con maggiore rischio di recidiva di tumori vescicali primitivi. La citologia urinaria ha quindi valore più significativo nei tumori meno differenziati.

L'urografia è indicata in tutti i pazienti oggetto di sospetta neoplasia vescicale soprattutto per esaminare le vie urinarie alte e per escludere o confermare tumori uroteliali associati. Inoltre rappresenta l'indagine irrinunciabile per una corretta programmazione terapeutica. Gli elementi caratteristici della neoplasia sono essenzialmente le immagini di "minus", cioè le zone localizzate di mancata opacizzazione del mezzo di contrasto, e gli aspetti di irregolarità e rigidità della parete. L'esistenza di una dilatazione o l'esclusione funzionale di un emiapparato escretore indica infiltrazione dell'uretere intravescicale.

Tutti i soggetti sospettati di essere portatori di neoplasia vescicale devono essere sottoposti a verifica endoscopica attraverso la cistoscopia, un accertamento fondamentale sia per la diagnosi di natura che per la stadiazione dei tumori vescicali. Consente, infatti, di confermare il sospetto diagnostico con la biopsia e di evidenziare lesioni di moderate dimensioni, eventualmente sfuggite alle indagini preliminari.

## **2.7 Stadiazione**

Per una corretta impostazione terapeutica è indispensabile un'accurata stadiazione della malattia e della sua estensione a livello locale e sistemico attraverso diversi esami strumentali in grado di confermare la diagnosi e utili per affrontare il problema nella maniera più opportuna:

- rx torace: efficace metodica a basso costo per valutare il parenchima polmonare e il mediastino;
- TAC addomino- pelvica: fornisce informazioni circa il T e l’N della lesione (estensione locale e linfonodale della malattia). Sarebbe opportuno eseguirla prima della resezione endoscopica, onde evitare artefatti. La panoramica urografica consente di valutare anche la funzionalità renale. Nonostante questo è limitata, nella sua affidabilità, alle grossolane estensioni tumorali e a linfadenomegalie significative e a metastasi epatiche superiori a 2 cm;
- ecografia dell’addome superiore: esame di rapida e semplice esecuzione, inoltre la sua caratteristica non invasività consente la ripetibilità del medesimo. Ottimale è la visualizzazione del fegato e delle principali stazioni linfonodali possibili sedi metastatiche;
- scintigrafia ossea: evidenzia lesioni scheletriche secondarie in fasi precoce da approfondire con stratigrafie mirate;
- le biopsie eseguite in corso di cistoscopia forniscono il cosiddetto “grading” della malattia, ovvero tipizzano il grado di malignità delle lesioni vescicali;

- TAC encefalo: a causa della bassa incidenza percentuale dell'interessamento metastatico di tale sede, l'esame TAC sarà programmato solo in presenza di segni clinici specifici.

Va inoltre ricordato che non esistono markers neoplastici per la vescica, a differenza di altri tumori.

## **2.8 Definizione del sistema TNM**

Il sistema TNM è utilizzato per definire l'estensione del tumore, sia come massa isolata, sia in relazione all'eventuale invasione linfonodale e alla presenza di metastasi.

- Tumore primario (T):
  - Tx: il tumore non può essere documentato con le indagini diagnostiche;
  - T0: nessuna evidenza di malattia;
  - Ta: carcinoma papillare non invasivo;
  - Tis: carcinoma in situ ("flat tumor");
  - T1: tumore che ha invaso il tessuto connettivo subepiteliale;
  - T2: tumore che ha invaso il muscolo;
  - T3: tumore che ha invaso i tessuti periviscerali;

- T4: tumore che ha invaso o può invadere la prostata, l'utero, la vagina, la parete pelvica e la parete addominale.
- Regione linfonodale (N):
  - Nx: non possono essere documentate lesioni linfonodali;
  - N0: nessuna lesione linfonodale;
  - N1: metastasi di un singolo linfonodo di dimensioni inferiori ai 2 cm;
  - N2: metastasi di un singolo linfonodo di dimensioni superiori ai 2 cm, ma non superiori ai 5 cm; lesioni linfonodali multiple nessuna di dimensioni superiori ai 5 cm;
  - N3: metastasi linfonodali di dimensioni superiori ai 5 cm.
- Metastasi a distanza (M):
  - Mx: non possono essere documentate lesioni metastatiche;
  - M0: assenza di metastasi;
  - M1: metastasi a distanza.

A seconda delle diverse categorie cui appartiene il tumore della vescica, verrà decisa la terapia da utilizzare nella cura.

A questo sistema vengono aggiunte le considerazioni derivate dal “grading cellulare”, cioè dalla stima della differenziazione cellulare neoplastica correlabile con lo stadio e la prognosi:

- G0: lesione papillare sottile, asse fibrovascolare coperta da normale mucosa;
- G1: tumori ben differenziati;
- G2: tumori moderatamente differenziati;
- G3: tumori scarsamente differenziati.



## CAPITOLO TERZO

### **APPROCCI TERAPEUTICI: dalla chemioterapia all'intervento chirurgico radicale**

La terapia può avere due differenti finalità: rimuovere completamente la neoplasia, perseguendo una radicalità almeno presuntiva, oppure esercitare un controllo della crescita tumorale, quando tale radicalità non è possibile.

La sola forma di trattamento in grado di soddisfare la prima e più importante delle due esigenze è quella chirurgica, mentre alle altre terapie (radiante, antitumorale, immunologica) compete soltanto un ruolo di trattamento integrativo.

Il trattamento del cancro della vescica dipende dal grado del tumore (definito in base al grado di differenziazione cellulare), dello stadio di crescita (grado di invasività locale ed eventuale presenza di metastasi) e dall'eventuale multifocalità del tumore (presenza di diversi focolai tumorali).

Nella formulazione di un trattamento si prendono in considerazione l'età del paziente e le sue condizioni fisiche, mentali e psicologiche.

### **3.1 Terapia farmacologica**

In alcuni pazienti, la chemioterapia combinata si è dimostrata efficace nel produrre una remissione parziale del carcinoma a cellule transizionali della vescica. La chemioterapia endovenosa può essere accompagnata dalla radioterapia.

La chemioterapia topica (intravesicale o instillazione nella vescica di agenti neoplastici, che entrano in contatto diretto con la parete della vescica) è usata nei casi ad alto rischio di recidiva, in presenza di un carcinoma in situ o quando la resezione del tumore è stata incompleta. La chemioterapia topica espone il tumore ad un'alta concentrazione di farmaci e ne facilita la distruzione.

### **3.2 Radioterapia**

Si può irradiare il tumore prima dell'intervento per ridurre la microdiffusione delle cellule neoplastiche e la loro vitalità, e di conseguenza il rischio di un nuovo

sviluppo tumorale nell'area circostante o di una sua propagazione per via ematica o linfatica.

La radioterapia può essere usata in combinazione con la chirurgia o per controllare la malattia nei pazienti con tumore inoperabile.

Il carcinoma della vescica può essere anche trattato con l'infusione diretta di agenti citotossici attraverso il flusso arterioso distrettuale. In questo modo si ottiene una concentrazione maggiore del farmaco chemioterapico e una riduzione degli effetti tossici sistemici.

Per il cancro della vescica ad uno stadio avanzato o per i pazienti con ematuria intrattabile (in particolare in seguito a terapia radiante), un pallone riempito di acqua posto in vescica riduce il flusso ematico delle pareti vescicali, provocando la necrosi del tumore (terapia idrostatica).

### **3.3 Trattamento chirurgico**

I molteplici parametri che configurano i tumori della vescica condizionano le differenti indicazioni al tipo di terapia chirurgica:

- demolitiva;
- conservativa;

- endoscopica;
- a cielo aperto.

Le neoplasie superficiali, quelle cioè che non sconfinano nella tonaca muscolare della vescica, sono certamente passibili di trattamento conservativo. La via endoscopica trova una precisa indicazione per le forme limitate sia nell'estensione che nel volume, purché poste in sedi accessibili.

Le neoplasie superficiali si possono trattare mediante resezione transureterale (TURB) o fulgurazione (CAUTERIZZAZIONE). Queste procedure eradicano il tumore attraverso la rimozione della lesione con ansa diatermica mediante uno strumento endoscopico (resettore). Dopo un intervento conservativo di questo tipo, il trattamento d'elezione consiste nella somministrazione intravesicale di chemioterapici o del bacillo di Calmette-Guérin (BCG), allo scopo di prevenire o dilazionare la recidiva e la progressione della malattia.

Anche forme più estese e voluminose sono passibili di resezione transureterale, a condizione che la rimozione avvenga in maniera completa.

L'intero rivestimento epiteliale del tratto urinario, o urotelio, è a rischio, perché le alterazioni carcinomatose possono interessare non solo la mucosa della vescica, ma anche in quella della pelvi renale,

dell'uretere e dell'uretra. Il 25-40% dei tumori della vescica recidiva dopo un intervento di resezione transureterale o dopo la folgorazione se non viene eseguita alcuna chemio o immunoprofilassi endovesicale.

I tumori infiltranti devono essere sottoposti ad intervento chirurgico demolitivo radicale. Negli uomini questa implica l'asportazione della vescica, della prostata, delle vescicole seminali e dei tessuti perivescicali immediatamente adiacenti. Nelle donne la cistectomia radicale, o pelviectomia anteriore, rimuove la vescica, l'utero, le tube di Falloppio, le ovaie, la cupola vaginale. Ad essa si associa sempre una linfadenectomia loco-regionale.

L'asportazione della vescica può comportare due situazioni diverse: il confezionamento di una derivazione urinaria continente o non, oppure il confezionamento di una neovescica. Entrambe le procedure comportano l'utilizzazione di un tratto di intestino, con modalità diverse a seconda del tipo di intervento.

Talora l'asportazione del viscere si impone, come provvedimento palliativo, quale che sia la situazione oncologica, in presenza di:

- ematuria massiva e non altrimenti domabile;
- sintomatologia vescicale molto grave.

Quando il tumore abbia già invaso gli organi contigui, la chirurgia non rappresenta più un'indicazione di elezione. Tuttavia, anche qualora la radicalità neoplastica non sia ipotizzabile, l'exeresi ha una funzione citoriduttiva, che si traduce in un più ampio margine di attività terapeutica dei trattamenti integrativi.

### **3.4 Trattamento conservativo “BLADDER SPARING”**

Pur restando la cistectomia radicale il trattamento elettivo delle forme invasive, nell'ultima decade si è assistito ad un fiorire di studi sulle possibilità di conservazione dell'organo vescica nelle forme muscolo-invasive.

L'esigenza di tali studi nasce dal perseguimento di due obiettivi fondamentali:

- migliorare o mantenere la sopravvivenza a cinque anni delle forme sottoposte a cistectomia;
- migliorare la qualità di vita.

Inoltre una certa categoria di pazienti, relativamente giovani e socialmente attivi, rifiutano la cistectomia radicale con le implicazioni collaterali che si associano di frequente, quale impotenza ed incontinenza.

La selezione dei pazienti deve essere particolarmente accurata:

- richiesta del paziente che accetta di essere sottoposto a trattamenti lunghi e complessi, con effetti collaterali di vario tipo, pur con la possibilità di “cistectomia di salvataggio”;
- tumore di piccole dimensioni;
- possibilità di eseguire una TURB visibilmente completa;
- assenza di idronefrosi;
- raggiungimento di una risposta completa alla chemio-radioterapia di induzione.

La procedura bladder sparing si basa su di un approccio multimodale allo stadio muscolo-invasivo; di solito viene proposta una TURB massimale seguita da una chemioterapia di induzione, con radioterapia. Segue una valutazione urologica completa e quindi la radioterapia di consolidamento, oppure se è presente malattia residua si procede alla cistectomia di salvataggio.

Il mantenimento della normale funzionalità vescicale si ottiene dal 60 al 70% dei casi. I pazienti che sono poi sottoposti a cistectomia di salvataggio non sono svantaggiati in termini di sopravvivenza dal trattamento bladder sparing, anche se si vengono a perdere i benefici sulla qualità della vita. In particolare, non si verificano incrementi della malattia metastatica in chi dilaziona la cistectomia.

In conclusione, il trattamento multimodale a scopo di preservare la vescica non può ancora essere considerato uno standard applicativo rispetto alla cistectomia radicale, ma rappresenta un ambito di sicuro interesse anche alla luce dei trattamenti multimodali che, se pur complessi e caratterizzati dalla necessità di alte professionalità, potranno presentare in futuro schemi terapeutici e farmaci maggiormente efficaci con minor tossicità generale.

### **3.5 Terapie in corso di sperimentazione**

E' in corso di studio l'impiego di tecniche fotodinamiche per il trattamento del cancro superficiale della vescica. La procedura si basa sull'iniezione sistemica di una sostanza fotosensibilizzante che viene incorporata dalle cellule neoplastiche e successivamente colpita con un raggio laser, che la trasforma in una sostanza citotossica.



Questa procedura viene attualmente sperimentata in pazienti in cui la chemioterapia intravescicale o l'immunoterapia non hanno avuto successo.

## **CAPITOLO QUARTO**

### **LA CHEMIOTERAPIA**

La chemioterapia consiste nell'uso di agenti antineoplastici per provocare la distruzione delle cellule tumorali, interferendo nelle funzioni e nella riproduzione cellulare. Solitamente viene preferita per trattare malattie sistemiche piuttosto che lesioni localizzate su cui si può intervenire con la chirurgia o la radioterapia. Può essere usata in combinazione con la chirurgia o la radioterapia, o con entrambe, per ridurre preoperatoriamente le dimensioni del tumore, per distruggere dopo l'intervento chirurgico le cellule tumorali rimanenti, oppure per curare alcune forme di leucemia.

Gli obiettivi della chemioterapia (curativi, adiuvanti, palliativi) devono essere posti in maniera realistica, poiché essi stabiliscono quali farmaci saranno impiegati e con quale aggressività verrà instaurato il piano di trattamento.

Per ottenere una regressione della malattia sono necessarie somministrazioni ripetute durante un periodo di tempo prolungato.

L'eradicazione al 100% è quasi impossibile, ma uno degli obiettivi della chemioterapia è quello di eradicare una porzione di tumore sufficiente a far sì che le cellule maligne rimanenti possano essere distrutte dal sistema immunitario dell'organismo.

Le cellule attivamente proliferanti entro un tumore sono le più sensibili agli agenti chemioterapici. Le cellule che non si dividono, capaci di successiva proliferazione, sono le meno sensibili agli agenti antineoplastici e, di conseguenza, sono quelle potenzialmente più pericolose. Esse devono essere distrutte per eradicare completamente il tumore. Pertanto cicli ripetuti di chemioterapia vengono utilizzati per favorire l'uccisione delle cellule tumorali tramite la distruzione delle cellule non mitotiche, appena esse entrano nel ciclo cellulare.

#### **4.1 Classificazione degli agenti chemioterapici**

Alcuni agenti chemioterapici distruggono le cellule che si riproducono attivamente attraverso il loro ciclo cellulare. La maggior parte di questi farmaci è fase-specifica, quindi agisce in certe fasi del ciclo cellulare. Molti agiscono sulla cellula nella fase S, interferendo con la sintesi del DNA e dell'RNA; altri bloccano la formazione dei fusi mitotici.

Gli agenti chemioterapici che agiscono indipendentemente dalle fasi del ciclo cellulare sono definiti farmaci non specifici. Questi agenti solitamente hanno un effetto prolungato sulle cellule, di cui provocano il danneggiamento o la morte.

Gli agenti chemioterapici sono classificati anche secondo i vari gruppi chimici, ciascuno con diverso meccanismo di azione.

I **citostatici** inibiscono lo sviluppo e la riproduzione di cellule in rapido accrescimento. Vengono perciò impiegati per inibire la crescita di tumori e di malattie neoplastiche del sistema emopoietico. Tuttavia il loro effetto non è tanto specifico da risparmiare altri tessuti ad elevata attività mitotica. E' quindi necessario tenere presente che tutti i farmaci di questo gruppo finora disponibili, già a dosi terapeutiche possono contemporaneamente inibire il tessuto neoplastico ed alterare la funzione di tessuti con ricambio cellulare rapido.

Essi sono indicati solo quando la terapia convenzionale, chirurgica o radiante, non è o non è più possibile. Tutti questi farmaci dimostrano una riduzione di attività con il proseguire della terapia.

I citostatici di impiego terapeutico appartengono a gruppi chimici molto diversi. La proprietà comune di inibire lo sviluppo cellulare, può dipendere dalle più varie interferenze chimiche con il metabolismo delle cellule stesse.

In base alla loro struttura chimica ed al meccanismo d'azione si distinguono nei seguenti gruppi:

- **isotopi radioattivi:** queste sostanze agiscono nell'organismo attraverso l'emissione di radiazioni beta o gamma, ossia per proprietà fisiche, danneggiando la cellula. Sono più colpiti i tessuti ad elevata attività mitotica;
- **sostanze alchilanti:** per via chimica inibiscono i processi di divisione cellulare. Alchilano cioè la molecola di DNA e ne inibiscono la funzione. A questo gruppo appartengono: tetramina, thiotepa, ciclofosfamide. Queste sostanze vengono in parte trasformate in forma attiva solo nell'organismo;
- **antimetaboliti:** ostacolano la sintesi del DNA per interferenza con l'acido folico o con le basi nucleiche. Gli antagonisti dell'acido folico sono chimicamente simili all'acido folico. Essi inibiscono la sua trasformazione in acido folinico, che rappresenta la forma attiva. La sostanza più usata di questo gruppo è il metotrexato;
- **alcaloidi:** inibiscono la mitosi alterando la contrattilità del fuso mitotico. Quello più usato è la colchicina che agisce sul processo di divisione cellulare. Blocca la mitosi nella metafase, cosicché, soprattutto nei tessuti ad alta attività mitotica, si rendono visibili all'esame istologico numerosi fusi;
- **antibiotici citostatici:** tutte le sostanze appartenenti a questo gruppo sono sintetizzate da

specie di streptomiceti. Questi citostatici non sono farmaci di prima scelta ma hanno importanza nella terapia di certe neoplasie resistenti;

- **altri citostatici con attività diversa:** il cisplatino come i farmaci alchilanti forma ponti nelle molecole del DNA. Ne deriva una compromissione del metabolismo del DNA ed infine un effetto citotossico;
- **ormoni:**
  - i glucocorticoidi consentono spesso risultati soddisfacenti. Fanno parte della terapia citostatica di associazione;
  - gli estrogeni possono rallentare la crescita del tumore in molti casi di carcinoma della prostata e relative metastasi, ed alleviare o abolire i dolori;
  - gli androgeni sono attivi in una parte di casi di carcinoma mammario, in rapporto alla dotazione dei rispettivi recettori ormonali. Sembrano più attivi sulle metastasi, come pure sul tumore primitivo quando la malattia si manifesta alcuni anni dopo la menopausa.

Si è ancora ben lontani dalla selettività d'azione. Tuttavia, con un uso prudente ed una scelta adeguata dei farmaci, nonché una corretta coordinazione

temporale, è possibile ottenere una riduzione significativa del processo neoplastico.

I migliori risultati sono raggiungibili con la combinazione razionale dei diversi citostatici, anche se alcuni sono indicati solo per la terapia di precisi tipi di tumore. Altri non svolgono un'azione citostatica in senso stretto, e quindi non sono accompagnati dai relativi effetti collaterali (ormoni della corteccia surrenale e delle gonadi).

#### **4.2 Somministrazione di agenti chemioterapici**

I farmaci chemioterapici possono essere somministrati in ospedale, in clinica o a domicilio, per via topica, orale, endovenosa, intramuscolare, sottocutanea, arteriosa, intracavitaria ed intratecale.

La scelta della via di somministrazione solitamente dipende dal tipo di farmaco, dalla dose richiesta e dal tipo, localizzazione ed estensione del tumore da trattare.

Il dosaggio dell'agente antineoplastico è basato principalmente sulla superficie corporea totale del paziente, sulla risposta a precedente chemioterapia o radioterapia e sulla situazione fisica generale.

L'associazione di diversi farmaci è più ricca di successi di una monoterapia. Durante la "terapia di

induzione” iniziale, il dosaggio è molto elevato. Nella fase di consolidamento le dosi vengono notevolmente ridotte, oppure le associazioni vengono modificate.

La risposta alla terapia farmacologica consiste nella maggior parte dei casi in una remissione temporanea dell'ordine di mesi. Occorre tenere presente che in fase di remissione la vitalità può talvolta essere molto migliorata, anche se è prolungata di poco la durata della vita: infatti le cellule tumorali diventano resistenti verso i farmaci inizialmente attivi. Può essere quindi sperimentata un'associazione totalmente diversa. D'altra parte la terapia citostatica può essere accompagnata da gravi effetti collaterali che rappresentano un carico gravoso per il paziente.

### **4.3 Tossicità**

Le intossicazioni associate alla chemioterapia possono essere acute o croniche. Le cellule a rapida crescita sono più suscettibili a danni da parte di questi agenti e possono essere influenzati vari sistemi dell'organismo.

- Sistema gastrointestinale: nausea e vomito sono gli effetti collaterali più comuni nella chemioterapia e possono persistere fino a 24 ore dopo la somministrazione del farmaco. La stimolazione dei centri cerebrali relativi al vomito avviene per:



- stimolazione della zona chemio-recettrice (CTZ) del midollo;
- stimolazione delle vie autonome periferiche;
- stimolazione delle vie vestibolari;
- stimolazione cognitiva;
- una combinazione di fattori.

I farmaci che possono diminuire la nausea e il vomito includono i bloccanti della serotonina, i quali bloccano i recettori della serotonina del tratto gastrointestinale, e i bloccanti dopaminergici, come la metoclopramide, i quali bloccano i recettori della dopamina del CTZ.

Una modificazione dell'alimentazione del paziente può ridurre la frequenza o la severità dei sintomi.

Sebbene l'epitelio che riveste la cavità orale si rigeneri velocemente, la sua rapidità di proliferazione lo rende responsivo agli effetti della chemioterapia; pertanto intervengono spesso stomatiti e anoressia. L'intero apparato gastrointestinale è suscettibile di mucositi, che generalmente provocano diarrea. Gli antimetaboliti e gli antibiotici antitumorali sono i maggiori responsabili di mucositi e di altri sintomi gastrointestinali.

- Sistema ematopoietico: la maggior parte degli agenti chemioterapici causa mielodepressione, e in tal modo causa una diminuzione della produzione di cellule ematiche. La mielodepressione diminuisce il numero di globuli bianchi o leucociti (leucopenia), di globuli rossi (anemia), e di piastrine o trombociti (trombocitopenia) e fa aumentare il rischio di infezioni e di emorragie. Il controllo frequente dell'emocromo è fondamentale. Altri agenti, chiamati fattori stimolanti le colonie (di granulociti G-CSF, di macrofagi GM-CSF) e l'eritropoietina (EPO) sono somministrati dopo la chemioterapia. Essi stimolano il midollo a produrre globuli bianchi, specialmente neutrofili, in modo da diminuire la velocità della neutropenia. In questo modo diminuiscono gli episodi di infezione e il bisogno di antibiotici permettendo cicli di chemioterapia più tempestivi, con meno necessità di ridurre i dosaggi. L'EPO stimola la produzione di globuli rossi, diminuendo i sintomi di anemia cronica.
- Sistema renale: gli agenti chemioterapici possono provocare danni renali a causa degli effetti diretti dei farmaci durante la loro escrezione e dell'accumulo di residui dopo la lisi cellulare. Particolarmente tossici sono il cisplatino, il metotrexate e la mitomicina. Una rapida lisi cellulare dopo la chemioterapia produce un

aumento dell'escrezione urinaria di acido urico, con possibili danni ai reni. Inoltre, il contenuto delle cellule è rilasciato nel torrente circolatorio, determinando eccessivi livelli di potassio e di fosfati e diminuiti livelli di calcio.

- Sistema cardiopolmonare: gli antibiotici antitumorali provocano intossicazioni cardiache cumulative irreversibili, soprattutto se il dosaggio totale è elevato. Vanno quindi tenuti sotto controllo la frazione di eiezione, l'ECG e i segni di insufficienza cardiaca. Un altro effetto a lungo termine di una somministrazione prolungata può essere la fibrosi polmonare. Perciò il paziente viene attentamente osservato per rilevare l'eventuale presenza di alterazioni della funzione respiratoria.
- Miscellanea: l'affaticamento è un effetto collaterale stressante per molti pazienti che influenza notevolmente la qualità della vita. A causa degli effetti sistemici sia sulle cellule normali che su quelle maligne, questi problemi sono spesso diffusi, influenzando molti sistemi corporei.

#### **4.4 Cenni sul ruolo della chemioterapia nei tumori vescicali**

Le neoplasie uroteliali avanzate vengono oggi considerate come moderatamente chemiosensibili. I

farmaci che in monoterapia si sono dimostrati più efficaci sono il cisplatino ed il methotrexate. Questi due farmaci sono pertanto di solito inclusi in trattamenti polichemioterapici.

La polichemioterapia si è dimostrata più efficace della monoterapia in tutti gli studi controllati; nella polichemioterapia si è sviluppato uno schema di riferimento che contiene farmaci che consentono di raggiungere percentuali di risposte obiettive superiori al 60%. Lo schema è comunque gravato da notevole tossicità ematologica, nefrologica e cardiaca con una sopravvivenza complessiva che non supera i 14 mesi in media.

Il carboplatino in monoterapia non si è dimostrato superiore al cisplatino, ma il primo farmaco viene comunque impiegato al posto del secondo in schemi terapeutici meno aggressivi, in caso di soggetti anziani o con ridotta funzionalità renale o altra comorbidità.

E' possibile individuare alcuni importanti fattori predittivi di risposta e di tollerabilità rappresentati da:

- Performance Status;
- calo ponderale (maggiore del 5%);
- massa tumorale;
- sedi metastatiche (cattiva prognosi per interessamento viscerale).

#### **4.5 Chemioterapia adiuvante e neoadiuvante**

La necessità di validare protocolli di chemioterapia adiuvante (post-operatoria) e neoadiuvante (pre-operatoria) nasce da alcuni dati di fatto: la metà dei pazienti affetti da forme muscolo invasive operati radicalmente (cistectomia radicale con linfadenectomia pelvica) recidivano a due anni.

D'altro canto i trattamenti polichemioterapici danno risultati soddisfacenti, ed è quindi plausibile un loro impiego in forme localmente avanzate o limitate.

L'obiettivo della terapia adiuvante è quello di determinare una sopravvivenza statisticamente significativa superiore alla sola chirurgia ed in seconda battuta, verificare un aumento del tempo di progressione della malattia.

Il razionale della chemioterapia adiuvante si basa su alcuni punti:

- la possibilità di somministrare farmaci tossici solo dopo una corretta stadiazione, che come già osservato rimane quello post-chirurgico (problema della sotto stadiazione clinica pre-operatoria);
- possibilità, quindi, di indirizzare alla chemioterapia pazienti con fattori prognostici sfavorevoli (coinvolgimento extravescicale, permeazione

vascolare e linfatica, positività dei linfonodi, invasione pelvico-viscerale);

- non dilazionare nel tempo la chirurgia radicale.

Per quanto riguarda la chemioterapia neoadiuvante, presenta teoricamente dei vantaggi:

- somministrare dosi adeguate;
- evidenza clinica di risposta terapeutica sulla neoplasia;
- effetto citoriduttivo;
- effetto potenziale sulle micrometastasi.

Tra gli svantaggi invece c'è la possibilità di selezionare linee cellulari aggressive e resistenti, e la mancanza di stadiazione chirurgica realmente affidabile. Purtroppo, nonostante le segnalazioni positive circa l'effetto citoriduttivo, gli studi controllati non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza rispetto la sola chirurgia.

Anche in questi casi è doverosa un'attenta selezione dei pazienti da inviare a chemioterapia pre-operatoria, sulla base delle condizioni generali e delle possibilità chirurgiche di radicalità.

Il ruolo della neoadiuvante assume aspetti diversi ed altrettanto complessi in funzione della preservazione d'organo.

**CAPITOLO QUINTO**

**INSTILLAZIONI VESCICALI**

**5.1 Indicazioni per il trattamento endovesicale**

Circa il 70% delle forme tumorali uroteliali sono confinate all'epitelio o allo strato sottomucoso e pertanto vengono definite come tumori superficiali. L'instabilità biologica della mucosa uroteliale è responsabile delle numerose recidive che nel 80- 90% dei casi insorgono dopo trattamento di lesioni multifocali, di qui il postulato che la molteplicità dei foci neoplastici è spesso sinonimo di recidiva tumorale ma non di progressione di malattia. Pertanto i concetti di recidiva e di progressione non sono biologicamente sinonimi.

E' utile ricordare tali concetti perché sono la base del razionale di ogni approccio terapeutico conservativo. Il trattamento delle forme tumorali superficiali ha tre obiettivi:

- eradicare la lesione;
- prevenire le recidive;
- prevenire l'evoluzione a stadi più elevati (progressione).

La TURB rimane il trattamento primario anche se in particolari condizioni può, da sola, non essere in grado di garantire una sufficiente radicalità sia per la presenza di parametri prognostici sfavorevoli (elevato stadio, grado e lesioni multiple), sia per la presenza di particolari condizioni quali: eccessiva multifocalità, concomitante presenza di carcinoma in situ, sede



anatomica sfavorevole. In tali condizioni la terapia endoscopica deve essere associata ad instillazioni vescicali di chemioterapici con significato rispettivamente profilattico e/o terapeutico, per prevenire le recidive e la progressione della malattia. Qualora l'instillazione ha un valore terapeutico il trattamento viene iniziato precocemente nell'immediato post-operatorio. Il tumore dovrebbe essere resecato completamente prima di ogni ciclo di instillazioni con qualsiasi farmaco.

Considerevoli controversie esistono sull'instillazione di qualsiasi soluzione nella vescica di pazienti cateterizzati.

Uno dei vantaggi chiave dell'instillazione locale di reagenti terapeutici è che dosi minori sono utilizzate spesso e che gli effetti collaterali sistemici sono comunemente ridotti o assenti. Questi sono limitati per lo scarso assorbimento vescicale ed essenzialmente associati all'uso del BCG, dove si lamentano sporadici effetti sistemici tutti in ogni caso dose dipendenti. I rischi potenziali per la vescica derivano dalla procedura in sé, dai reagenti usati, o da entrambi. La mucosa vescicale è un'importante difesa contro le infezioni del tratto urinario e sono presenti evidenze che dimostrano che la cateterizzazione a lungo termine e le infezioni urinarie croniche sono associate alla distruzione dell'urotelio, con perdita di cellule

uroteliali. Le soluzioni acide diluite si sono dimostrate la causa del danno istologico all'urotelio, comunque la guarigione avviene entro 24- 48 ore.

Categoriche indicazioni di schemi terapeutici non sono possibili per l'eterogenicità delle forme superficiali. Nei casi in cui nei 12 mesi di terapia non si abbia una risposta clinica può essere proposto l'approccio chirurgico a cielo aperto. Inoltre instillazioni superiori ai due anni non sembrano avere una rilevante efficacia clinica. Una favorevole risposta terapeutica nella fase iniziale è prognosticamente favorevole.

- Grado del tumore: quando si decide se prescrivere il trattamento endovesicale, il grado del tumore è di prima importanza. Un G3 si ripresenta nel 70% dei pazienti, con un rischio del 45% di progressione in tre anni. A causa di questa prognosi, pazienti con un tumore di grado 3 devono essere sottoposti ad instillazioni.
- Carcinoma in situ (Cis): questo tumore maligno ha un'elevata variabilità e il potere di metastatizzare, inoltre è associato ad un alto rischio di progressione della malattia. Perciò la presenza di anche un piccolo focus di Cis è una indicazione per la terapia endovesicale.
- Altre indicazioni: la terapia adiuvante è indicata anche in caso di citologia positiva subito dopo la

TURB (ciò rivela una malattia residua dopo la resezione incompleta del tumore), recidive frequenti.

## **5.2 Immunoterapia e chemioterapia**

E' importante ricordare che la terapia endovescicale deve essere fatta a misura del paziente. Persone con un tumore allo stadio iniziale non richiedono indifferentemente la chemioterapia o l'immunoterapia, così come non tutti i pazienti sperimenteranno una recidiva. Una terapia fatta su misura è basata sul riconoscimento dell'eterogenicità del tumore, con l'obiettivo di ottenere il massimo beneficio per il paziente che la richiede, evitando gli eccessivi e non necessari effetti tossici. La risposta alla chemioterapia topica è proporzionale alla concentrazione del farmaco piuttosto che alla sua dose. Esso viene somministrato via catetere, usando una siringa da 60 ml con una punta ampia che si adatta al padiglione del catetere stesso. La risposta dipende a questo punto dalla durata dell'esposizione, che normalmente è breve. Sebbene l'inizio di azione dei chemioterapici sia rapido, la loro concentrazione diminuisce rapidamente dopo l'instillazione, e siccome il farmaco viene completamente eliminato con la minzione, la sua azione dura solo finchè il farmaco è presente in vescica. La chemioterapia endovescicale ha dei limiti

nella prevenzione delle recidive. I chemioterapici sono attivi contro le cellule a rapida divisione, quindi il concetto di prevenzione delle recidive del tumore uroteliale è illogico senza la presenza di una malattia in fase attiva.

L'immunoterapia, invece, induce una risposta immunitaria specifica contro il tumore vescicale e previene quindi le recidive.

### **5.3 La chemioterapia endovesicale**

La chemioterapia endovesicale diventò popolare negli anni 60 quando la thiotepa si dimostrò utile nel ridurre le recidive tumorali. Da allora diversi agenti sono stati usati per trattare e prevenire la ricorrenza di malattia e la progressione del cancro delle cellule di transizione, con diversi livelli di successo. Si è dimostrata una media complessiva di riduzione delle recidive del 14% in un tempo che varia da uno a tre anni. La comparazione dei diversi agenti chemioterapici non hanno dimostrato, nella maggior parte dei casi, alcuna significativa differenza tra i diversi farmaci. Quelli più comunemente usati sono:

- Thiotepa: ha un'azione alchilizzante ed è l'unica aziridina usata nella chemioterapia endovesicale approvata dal Food and Drug Administration per il trattamento del tumore delle cellule di transizione.

Riduce il rischio di recidiva con una media del 16%. E' il più vecchio ed ormai abbandonato per il suo basso peso molecolare.

- Mitomicina C: quando viene usata per le malattie di stadio Ta o T1, il tasso di risposta è del 36%, con una riduzione del rischio di recidive pari al 12%. Una singola instillazione di mitomicina C immediatamente dopo la TURB diminuisce significativamente le recidive precoci in tumori superficiali. La terapia di mantenimento non ha però successo, e studi recenti hanno dimostrato che cicli prolungati non hanno effetti superiori a quelli corti. In caso di sensibilizzazione compare prurito seguito dallo sviluppo di una dermatite con bolle che scompare però dopo alcune ore.
- Epirubicina: è un epimero della doxorubicina che si è dimostrato efficace soprattutto se viene instillato anche in singola dose subito dopo la resezione. La terapia di mantenimento non ha dato nessun beneficio aggiuntivo.
- Doxorubicina: è un antibiotico con una spiccata attività chemioterapica. Diminuisce le recidive del 16%, come molti altri chemioterapici. Il massimo beneficio si ottiene con una singola, precoce, dose post-operatoria.

Una metanalisi di 2535 pazienti con un tumore delle cellule di transizione o Ta o T1, ha dimostrato una significativa riduzione delle recidive in 1629 pazienti trattati con thiotepa, doxorubicina, epirubicina o mitomicina C. Il risultato di questo studio evidenzia una riduzione del rischio a lungo termine con un tasso complessivo del 7%. La chemioterapia endovesicale post TURB appare come l'unica situazione in cui questo trattamento ha un vantaggio sull'immunoterapia con BCG. Ciò è probabilmente dovuto all'azione di questi agenti sulle cellule tumorali residue e alla loro abilità nel prevenire il reimpianto delle cellule tumorali stesse.

Gli effetti della chemioterapia dipendono da alcuni meccanismi biochimici che inducono l'apoptosi. Molti geni sono coinvolti in questo processo, quindi la presenza di questi geni è strettamente correlata al rilascio di fattori che portano all'apoptosi le cellule tumorali.

#### **5.4 L'immunoterapia**

Recenti studi definiscono la terapia con il bacillo di Calmette-Guerin (BCG) superiore a quella con i chemioterapici. L'immunoterapia con BCG riduce le recidive tumorali con percentuali maggiori rispetto alla chemioterapia. L'immunoterapia con BCG è un aiuto

molto valido alla resezione chirurgica che, se usata correttamente, può evitare la cistectomia a molti pazienti. Altri farmaci possono essere utilizzati come terapia di seconda linea per quei pazienti che non hanno risposto in modo adeguato al BCG.

Il BCG è un bacillo vivo attenuato scoperto nel 1921 come terapia per la tubercolosi. Dopo numerosi studi venne utilizzato per combattere i carcinomi sviluppatasi in organi intraperitoneali, intratoracici e nella vescica. I risultati più incoraggianti però si ebbero con il cancro superficiale delle cellule di transizione (TCC). Nel 1970 vennero definite le condizioni alle quali il BCG è efficace contro il tumore. Esse sono:

- stretto contatto tra il BCG e le cellule tumorali;
- un ospite immunologicamente competente;
- un tumore non esteso;
- un paziente in grado di trattenere adeguatamente il farmaco.

Inoltre la terapia con BCG previene le recidive se utilizzato come profilassi, o comunque inibisce la crescita delle stesse. Il BCG provoca una risposta infiammatoria non specifica che include diversi tipi di cellule. Dopo l'instillazione, il micobatterio vivo si lega al rivestimento uroteliale. Questo processo è facilitato dalla matrice extracellulare. Il microrganismo

viene poi internalizzato dall'epitelio vescicale, lasciando le glicoproteine della superficie della cellula batterica legate alle membrane delle cellule uroteliali. Queste glicoproteine inibiscono la motilità cellulare e mediano la risposta immune.

Risulta allora chiaro perché sia necessario un ospite immunocompetente per rendere efficace la terapia con BCG. Infatti esso attiva la risposta cellulare reclutando macrofagi, linfociti T (cellule CD4 helper e CD8 soppressori), linfociti B, cellule natural killer e stimola la produzione di linfocine e di interferone che aumenta l'azione delle cellule natural killer.

Resta ancora da definire il ciclo di terapia che produce più benefici con la minore morbilità. E' chiaro che mentre un ciclo di sei settimane risulta efficace per alcuni pazienti nel prevenire le recidive e trattare il carcinoma in situ, altri pazienti richiedono un ulteriore richiamo. I tassi di successo più alti si raggiungono con un ciclo di consolidamento della durata variabile da 1 a 3 anni.

Sebbene siano stati studiati altri metodi di somministrazione del BCG, nessuno si è dimostrato superiore alle instillazioni vescicali. Non è stato riscontrato un aumento dell'efficacia nemmeno sommando le instillazioni alla somministrazione di BCG per via percutanea.



A differenza della chemioterapia, dove l'aumento della dose somministrata risulta in un aumento della morte cellulare, un eccesso di BCG riduce la sua attività antitumorale e accresce la crescita tumorale.

La tossicità del BCG è spesso dovuta a quantità inadeguate di farmaco. La maggior parte dei pazienti sviluppa effetti collaterali lievi, come cistiti e disuria accompagnata anche da ematuria. Entrambi i sintomi possono peggiorare di intensità con ulteriori trattamenti, ma normalmente risolvono spontaneamente entro 24 ore. Altri sintomi più generali che possono accompagnare i precedenti sono malessere, stanchezza e letargia, febbre che scompare in meno di un giorno. Se la febbre peggiora, è opportuna l'ospedalizzazione, in quanto potrebbe essere sintomo di infezione sistemica.

Effetti collaterali meno frequenti sono lo sviluppo della tubercolosi, l'ostruzione ureterale e la coartazione vescicale.

Gli altri farmaci utili contro il TCC superficiale sono:

- Valrubicina: è un'antraciclina che penetra nelle cellule causando danni ai cromosomi e arrestando il ciclo cellulare.
- Interferone: è una glicoproteina autoprodotta che media la risposta autoimmune in modo dose dipendente. Ha proprietà antivirali e

antiproliferative. Il tipo più attivo contro il cancro della vescica è l'alpha, il quale stimola la maturazione delle cellule natural killer. I suoi effetti collaterali sono leggeri e includono sintomi influenzali come febbre, brividi, stanchezza e mialgie.

Altri farmaci con minore tossicità portano a progressi promettenti nella terapia contro il tumore vescicale, anche se ulteriori studi sono necessari per confermare i primi risultati. Grazie a questi sforzi, i pazienti con TCC superficiale avranno maggiori possibilità di preservare la vescica e di mantenere una più alta qualità di vita.

## **CAPITOLO SESTO**

### **ASSISTENZA INFERMIERISTICA**

L'assistenza infermieristica di un paziente con tumore alla vescica è incentrata sulla prevenzione e sulla gestione della malattia, nonché sul trattamento delle complicanze e sul supporto dei bisogni psicologici del paziente stesso. Le diagnosi infermieristiche includono solitamente il rischio di infezione, i disturbi minzionali, l'alterazione dell'immagine corporea e le disfunzioni sessuali.

Inoltre trovandosi a dover utilizzare farmaci antitumorali, le conoscenze infermieristiche devono riguardare sia la preparazione e somministrazione della terapia, anche in termini di sicurezza (raccomandazioni redatte dall'Occupational Safety and Health Administration dell'Oncology Nursing Society), sia la

gestione del paziente che viene sottoposto a chemioterapia endovescicale.

### **6.1 Sicurezza dell'ambiente e del preparato durante le fasi di allestimento**

La sicurezza nei confronti dell'operatore dell'ambiente e, non ultimo del preparato, è garantita da specifici dispositivi di protezione individuale, da una tecnica di preparazione idonea e da un'attrezzatura adeguata nell'ambito della quale è necessaria la presenza di una cappa a flusso laminare verticale.

Prima di entrare nel locale diluizione, gli operatori devono indossare i mezzi di protezione individuale (DPI). L'operatore che deve manipolare i farmaci, indosserà:

- calzari e cuffia monouso, indossati prima di entrare nel locale diluizione per mantenere il laboratorio pulito, ed eliminati subito dopo l'uso;
- maschera a conchiglia rigida che mantiene la condizione di asepsi nei confronti del preparato, ma non protegge l'operatore da polveri ed aerosol;
- visiera ed occhiali di protezione durante le manovre di pulizia finale della cappa, ed in caso di spandimento accidentale;

- camice sterile monouso rinforzato sulle maniche, lungo, con allacciatura posteriore e con maniche e polsini elastici in maglia; viene indossato solo nell'imminenza della manipolazione e aiutato dall'operatore di supporto;
- guanti sterili, previa accurata disinfezione delle mani. Devono essere in lattice, monouso, senza polvere. Non esistendo un guanto impermeabile ai diversi citotossici, diventa determinante il tempo di contatto. Devono essere sostituiti ogni 30 minuti circa.

Prima di iniziare le attività di diluizione è necessario predisporre tutti i farmaci e le soluzioni per l'allestimento delle terapie previste per la giornata. Questa attività si svolge sul banco di lavoro all'interno della sala diluizione, preparando tanti vassoi sterili quante sono le persone per le quali si devono allestire le preparazioni. All'interno di ogni vassoio si posiziona il materiale occorrente: confezioni dei farmaci citotossici, solventi eventuali, siringhe. E' molto importante che su ogni singolo vassoio si trovino la richiesta medica, le etichette da applicare al prodotto finito, e il foglio di lavoro che contiene indicazioni sulla sequenza delle preparazioni da somministrare, informazioni sull'eventuale diluizione e sui farmaci fotosensibili.

Si accende quindi la cappa, dopo averne disinfettato accuratamente l'interno, e si posiziona sul piano il materiale necessario per le manipolazioni dopo aver coperto il piano di lavoro con un telino sterile.

## **6.2 Attività di diluizione dei farmaci**

per una buona riuscita delle attività di diluizione che vengono svolte all'interno del locale diluizione, è necessario osservare alcune regole generali:

- gli operatori addetti devono attenersi scrupolosamente alle indicazioni riguardanti i DPI;
- le attività all'interno del locale devono essere ridotte al minimo per evitare la formazione di turbolenze d'aria a livello della barriera frontale e del flusso laminare della cappa;
- porte e finestre non devono essere aperte durante le manovre di diluizione per evitare scompensi pressori all'interno del locale e quindi impedire un efficace funzionamento della cappa;
- le manovre di diluizione devono essere effettuate con tecnica asettica in ambiente sterile, seguendo tutte le indicazioni delle check list:
  - eseguire il lavaggio chirurgico di mani ed avambracci;

- la miscelazione dei prodotti sterili deve essere in accordo con le indicazioni della ditta produttrice o le fonti scientifiche autorevoli;
- il materiale non sterile deve essere trattato con alcool al 70% prima di essere introdotto in cabina;
- tutte le procedure asettiche devono essere svolte al centro del piano di lavoro;
- verificare l'assenza di frustoli dopo la perforazione con l'ago dei flaconi con tappo di gomma;
- utilizzare un ago filtro quando si preleva da una fiala.

### **6.3 Aspetti operativi di somministrazione**

L'infermiere che si appresta alla somministrazione di farmaci antitumorali deve conoscere:

- le modalità di conservazione per evitare la formazione di prodotti di degradazione;
- le modalità per una corretta somministrazione;
- il potenziale di tossicità locale;
- le modalità di intervento in caso di contaminazione personale e/o ambientale;
- i trattamenti specifici in caso di effetti collaterali.

#### **6.4 Modalità di somministrazione tramite instillazioni vescicali**

I farmaci antitumorali possono essere somministrati attraverso diverse vie. In caso di tumore vescicale, e dopo resezione del tumore stesso, si scelgono le instillazioni vescicali.

Il personale addetto alla somministrazione è tenuto ad indossare alcuni DPI, quali guanti, camice e occhiali di protezione, infatti possono verificarsi casi di contaminazione agli occhi, cute e mucose anche in questa fase.

E' opportuno inoltre che nei luoghi predisposti alle instillazioni ci sia in dotazione un carrello, dove devono essere posizionati tutti i dispositivi necessari per la somministrazione.

Prima di procedere all'instillazione vera e propria si deve cateterizzare la persona, attenendosi alla tecnica asettica:

- preparazione del materiale occorrente:
  - telini sterili,
  - guanti sterili,
  - garze sterili,



- lubrificate e disinfettante monodose,
- catetere vescicale di basso calibro tipo Nelaton;
- lavaggio sociale delle mani e preparazione del materiale su di un campo sterile, versando su alcune garze il disinfettante e su altre il lubrificante;
- far assumere al paziente la posizione opportuna;
- indossare i guanti sterili dopo aver eseguito il lavaggio antisettico delle mani;
- disinfezione del meato urinario;
- dopo aver lubrificato il catetere (prendere in considerazione i cateteri autolubrificanti) si procede al suo inserimento.

Si procede quindi all'instillazione del farmaco raccordando la siringa contenente l'antiblastico al catetere, dopo aver lasciato defluire l'eventuale urina contenuta in vescica, lasciando un piccolo quantitativo di aria nella stessa che servirà a svuotare completamente il catetere. Si asporta quindi il catetere senza sruccordare la siringa e si smaltisce il materiale nell'apposito contenitore.

Il paziente dovrà trattenere l'urina per almeno un'ora in modo da lasciar agire il medicamento.

Esistono alcune piccole differenze per quanto riguarda i cicli di instillazioni per due diversi farmaci: la Mitomicina C e il BCG.

- Il paziente in terapia con BCG si dovrà presentare presso l'ambulatorio di urologia una volta alla settimana per sei settimane durante il primo ciclo; per i cicli successivi dovrà presentarsi in ambulatorio una volta alla settimana per tre settimane ogni sei mesi dall'inizio della terapia.
- Il paziente in terapia con Mitomicina C dovrà presentarsi in ambulatorio durante il primo ciclo, una volta alla settimana per sei settimane; per i cicli successivi una volta al mese per sei mesi.

Al termine di ogni ciclo dovranno essere eseguiti alcuni esami uguali per le due terapie.

Dopo il primo ciclo il paziente dovrà eseguire:

- ecotomografia addome superiore ed inferiore;
- citologia urinaria su tre campioni per tre giorni consecutivi (da eseguire almeno 15 giorni dopo l'ultima instillazione);
- successiva visita di controllo urologica.

Dopo la sesta instillazione in caso di terapia con Mitomicina c, oppure nell'intervallo fra i cicli per il

BCG, il paziente dovrà eseguire gli stessi esami ed eventualmente una cistoscopia di controllo.

### **6.5 Indicazioni per le instillazioni endovesicali di chemioterapici**

Compito dell'infermiere che si occupa di pazienti sottoposti a chemioterapia endovesicale è anche quello di fornire precise indicazioni sui comportamenti da tenere prima e dopo la terapia:

- svuotare in modo completo la vescica prima dell'instillazione;
- assumere, dopo l'instillazione, la posizione supina alternandola a quella prona, oppure effettuare movimenti di rotazione del bacino, questo per favorire un contatto ottimale del farmaco con tutta la mucosa vescicale;
- dopo un'ora è necessario svuotare la vescica, in quanto la permanenza del farmaco per periodi superiori può causare irritazione e bruciore;
- aumentare l'apporto di acqua dopo l'instillazione per favorire la completa eliminazione del farmaco (almeno due litri al giorno);
- evitare i rapporti sessuali nelle 48 ore successive all'instillazione;

- se possibile utilizzare un servizio dedicato per evitare promiscuità con gli altri membri della famiglia. Diversamente dopo aver urinato lavare il servizio con candeggina ed areare bene il bagno;
- segnalare sempre al medico dell'ambulatorio eventuali disturbi insorti dopo l'instillazione (bruciori, eruzioni cutanee, febbre o altro).

## **6.6 Gestione infermieristica dei problemi correlati alla chemioterapia endovescicale**

l'infermiere riveste un ruolo importante nella valutazione e nel trattamento di molti dei problemi che il paziente sottoposto a chemioterapia endovescicale deve affrontare. A causa degli effetti sistemici su cellule sia maligne sia normali, questi problemi sono diffusi e colpiscono spesso vari organi.

- **Accertare l'equilibrio idroelettrolitico:** anoressia, nausea, vomito, alterazioni del gusto e diarrea espongono il paziente a rischio di disturbi della nutrizione e dell'equilibrio idroelettrolitico. Alterazioni delle mucose dell'apparato gastrointestinale possono provocare irritazioni della cavità orale e dell'intestino, compromettendo così ulteriormente lo stato nutrizionale del soggetto. L'infermiere deve:

- accertare le precedenti esperienze e aspettative del paziente relativamente alla nausea e al vomito, incluse le cause e gli interventi usati;
  - istruire il paziente su come modificare la sua dieta, prima e dopo la somministrazione dei farmaci;
  - spiegare al paziente l'importanza di un'adeguata idratazione;
  - incoraggiare una frequente igiene orale.
- **Eliminazione urinaria alterata:** una profonda conoscenza dei diversi tipi di diversione urinaria è importante per la gestione infermieristica del paziente con cancro alla vescica. Le diversioni urinarie si suddividono in tre tipi: l'urostomia, la neovescica o la formazione di una sacca continente. In caso di diagnosi infermieristica di disturbi minzionali, a causa di una derivazione urinaria o di cistite, gli interventi da effettuare saranno:
    - Incoraggiare un maggiore apporto di liquidi nelle 48 ore successive alla terapia,
    - insegnare al paziente ad urinare frequentemente per smaltire il farmaco e ad evitare cibi irritanti;
    - spiegare al paziente quali sono i sintomi e i segni della cistite e l'importanza di contattare il medico se si presentano;

- fornire tutte le necessarie informazioni post-operatorie.
- **Rischio di infezione:** è correlato agli effetti irritativi dei farmaci sulle cellule dell'urotelio:
  - istruire il paziente al controllo del colore, odore, limpidezza e la presenza di coaguli nelle urine.
- **Alterazione dell'immagini corporea:** l'immagine corporea può essere definita con il modo in cui noi ci vediamo, e il modo in cui ci vedono gli altri. Una diagnosi di tumore che richiede un intervento di diversione urinaria permanente, rappresenta una sfida per tutto quello che concerne il paziente e la sua famiglia. L'infermiere è responsabile di aiutare il paziente nell'accettare la sua nuova immagine, valutando anche come gestisce i presidi e affidandolo ad un gruppo di supporto o a consulenti.

L'educazione del paziente è quindi una componente importante delle cure infermieristiche attraverso tutte le fasi, dalla diagnosi, alla terapia, alla riabilitazione.

## CONCLUSIONI

La conoscenza approfondita dei metodi riguardanti le instillazioni vescicali di farmaci antitumorali, e le speciali procedure di gestione associate al loro uso, è molto importante per il personale infermieristico. Inoltre conoscenze più generali sul cancro della vescica sono di aiuto agli infermieri per prevenire e gestire la malattia, trattare le complicanze e incontrare i bisogni dei pazienti.

Con lo sviluppo di nuovi farmaci e di nuove tecniche per la resezione completa del tumore, è fondamentale creare nuovi protocolli infermieristici per la gestione del paziente, delle terapie e delle complicanze.

Il contributo culturale infermieristico che deriva da tale progetto è immediatamente percepibile: il personale infermieristico sa di dover affrontare la sfida, sia sul versante della teorizzazione che su quello della pratica, punto di partenza sulla quale si riflette e ci si confronta per verificare evidenza scientifica, coerenza ed appropriatezza delle azioni e delle procedure infermieristiche messe in atto in risposta ai bisogni.

La ricerca infermieristica necessita quindi di essere incentivata per garantire le migliori prestazioni al paziente oncologico.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. G. Kuschinsky, H. Lüllmann, “Farmacologia e tossicologia”, IV edizione, Piccin, 1998; 457-466
2. A. Stevens, J. Lowe, “Patologia”, Casa ed. Ambrosiana, 1998; 346-347
3. A. Franchiello, G. Olivero, “Chirurgia”, Minerva Medica, 1999; 483-486
4. S. C. Smeltzer, B. G. Bare, “Brunner Suddarth: Nursing medico chirurgico”, II edizione, volume 1, Casa ed. Ambrosiana, 2001; 318-334; 1367-1368
5. P. Ardovino, A. Cassano, P. Catelli, M. Giordano, L. Ostinelli, F. Rizzi, “Guida pratica di allestimento farmaci citotossici ed assistenza infermieristica al malato in terapia antitumorale”, Azienda Ospedaliera Sant’Anna, Centro di riferimento oncologico “Tullio Cairolì”, Como



6. A. M. Karrat, D. L. Lamm, "Current trends in intravesical therapy for bladder cancer", *Contemporary Urology*, August 1, 2000
7. M. F. Sarosdy, "Immunotherapy of superficial bladder carcinoma", *Aua Update Series*, lesson 29, volume XIV, 1997; 234-240
8. J. Games, "Nursing implications in the management of superficial bladder cancer", *Seminars in Urologic Oncology*, February 1996, 14(1); 36-40
9. L. P. Kelly, C. Miaskowski, "Continuing education. An overview of bladder cancer: treatment and nursing implications", *Oncology Nursing Forum*, April 1996, 23(3); 459-470
10. A. Kathryn, "Bladder instillations and bladder washouts in the management of catheterized patients", *Journal of Advanced Nursing*, March 1996, 23(3); 548-554
11. F. Viggiani, "Le neoplasie uroteliali delle vie urinarie", *Medici On Line*, Ottobre 2000
12. R. C. Flanigan, "Bacillus Calmette-Guerin. Is monthly maintenance an option for transitional cell carcinoma of the bladder?", *Urologic Oncology*, January 2001, 6(1); 16-19
13. G. D. Steinberg, "Bladder cancer", *eMedicine*, February 2002

14. J. A. Smith, R. G. Rowland, "Doctor's guide for patients on the management of bladder cancer", American Urological Association Inc.
15. A. Marchetti, L. Wang, D. L. Lamm, P. Erwin-Toth, "Management of patient with Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the urinary bladder: cost implications of a clinical trial for Valrubicin", Clinical Therapeutics, April 2000, 22(4); 422-438
16. [www.A.I.Ur.O.it](http://www.A.I.Ur.O.it)
17. [www.avianorossi.it/linkinf.html](http://www.avianorossi.it/linkinf.html)
18. [www.nursing-standard.co.uk](http://www.nursing-standard.co.uk)
19. [www.nursing-center.com](http://www.nursing-center.com)
20. [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)
21. [www.tempomedico.it](http://www.tempomedico.it)
22. [www.urologyhealth.org](http://www.urologyhealth.org)
23. <http://sos.unige.it/aiom/siti.htm>

## **RINGRAZIAMENTI**

Desidero ringraziare tutte le persone che hanno contribuito alla realizzazione di questa tesi.

Primo fra tutti il mio relatore, Dott. Casetta Giovanni, il quale mi ha aiutato nella scelta del tema da trattare e ha rivisto le imperfezioni durante la stesura.

Poi la mia famiglia, la quale mi ha sostenuto durante i tre anni di corso, e soprattutto per la pazienza dimostrata in questo ultimo periodo.

Ringrazio, inoltre, il personale infermieristico e medico dell'urologia dell'ospedale "Maria Vittoria" e "Giovanni Bosco" che mi ha fornito il materiale per la stesura della tesi.

Ed infine voglio ringraziare tutte le mie amiche ed i miei amici per l'aiuto e l'affetto che mi hanno dimostrato e ancora mi dimostrano.