

Il trattamento conservativo del carcinoma  
di alto grado T1 della vescica  
(G3T1)

Paolo Emiliozzi & Vito Pansadoro  
Roma

# G3T1

A tutt'oggi non esistono studi randomizzati che raffrontino il trattamento conservativo con la cistectomia precoce nel carcinoma T1 ad alto grado della vescica

# G3T1

## INCIDENZA

	Tumori superficiali	G3T1
England (1981)	332	8 %
Heney (1983)	249	11 %
Smith (1986)	299	18 %
Jakse (1987)	172	23 %
Algaba (1987)	95	13 %
Malmstrom (1987)	147	20 %
Pauwels (1988)	122	6 %
Abel (1988)	107	5 %
Witjes (1994)	450	12%
Otto (1994)	2715	16%
Pansadoro (1995)	593	11 %
Alken (1996)	631	12%
Millan-Rodriguez (2000)	1529	22%
Gunlusoy (2005)	937	5%

# G3T1 PATOLOGO

Revisione patologica di 1400 TURB

88 G3T1 diagnosticati dal patologo locale

soltanto 46% dei tumori confermati come G3T1

10% riclassificati come infiltranti la muscolare

Van Der Meijden, 2000

# G3T1 PATOLOGO

130 pazienti con tumore vescicale superficiale

progressione a 5 anni per i G3T1

Diagnostico dal patologo locale	28%
Diagnostico dal review pathologist	76%

Bol, 2003

# G3T1

## PATOLOGO

E' necessario un patologo con vasta esperienza di carcinoma uroteliale

## Seconda TURB per G3T1

Autore	N	Stadio alla seconda TURB (%)				
		T0	Tis	Ta	T1	T $\geq$ 2
Brauers (2001)	42	36	19	17	24	5
Ojea Calvo (2001)	9	45			44	11
Schips (2002)	39	61		10	15	13

## Seconda TURB per G3T1

G3T1: malattia residua alla seconda TURB 39-64%

G3T1: malattia invasiva alla seconda TURB 5-13%

malattia invasiva alla seconda TURB  
se non c'è muscolare nella prima TURB 63%

Lee 2004

## Seconda TURB per G3T1

E' raccomandata una seconda TURB a 2-6 settimane nei G3T1, specialmente se non c'è muscolare nel campione

# G3T1

## SECONDA TUR

347 pz con G3Ta-1

	n	Progressione	Follow-up (mesi)
Solo prima TUR	132	34%	36
Seconda TUR a 2 settimane	215	7%	36

# G3T1

## TRATTAMENTO: TURB SOLTANTO

Autore (anno)	n	Recidiva	Progressione	Follow-up (mesi)
Pocock (1982)	9		67%	60
Heney (1983)	33	79%	48%	36
Wolf (1983)	14	50%		24
RUTT (1985)	430		31%	60
Jakse (1987)	31	80%	33%	60 / 106
Algaba (1987)	12	67%		26
Malmstrom (1987)	7		43%	60
Kaubisch (1991)	18		50%	36
Takashi(1991)	23		35%	60
Mulders (1994)	48	75%	27%	48
Haukaas (1999)	26		38%	108
Zungri (1999)	34	50%	24%	40
Paez Borda (2001)	32	85%	46%	79
Kolodziej (2002)	52	55%	23%	23

# G3T1

## TRATTAMENTO: RADIOTERAPIA

	n	Progressione	Follow-up (mesi)
England (1981)	28	39%	36
Malstrom (1987)	11	54%	60
Ramsay (1989)	19	47%	48
Jenkins (1989)	53	32%	60
Mulders (1994)	17	18%	48
Moonen (1994)	12	0	40
Bell (1999)	19	11%	60
Van der Steen (2002)	14	20%	60

# G3T1

## TRATTAMENTO: RADIOTERAPIA

Autore (anno)	N	Trattamento	sopravvivenza a 5 aa.	
Gonzales Gonzales (1999)	120	brachiterapia	disease-free	100%
Van der Steen- Banasik (2002)	14	brachiterapia + EBRT	disease-free	80%
Borgaonkar (2002)	120	EBRT	cancro-specifica	87%

# G3T1

## TRATTAMENTO: BCG

	anno	N	Recidiva	Progressione	Follow-up (mesi)
Dal Bo	1990	24	25%	25%	22
Samodai	1991	62	20%	0	46
Cookson	1992	16	44%	19%	59
Thanos	1994	17	37%	12%	36
Pfister	1995	26	50%	27%	54
Meng	1995	49		16%	60
Baniel	1998	78	28%	8%	56
Klan	1998	109	39%	3%	78
Gohji	1999	25	40%	4%	63
Brake	2000	44	27%	16%	43
Kondylis	2000	49	65%	24%	71
Bogdanovic	2002	43	28%	16%	53
Iori	2002	41	24%	2%	40
Kulkarni	2002	69	35%	12%	45
Kim	2002	37	43%	16%	27
Shahin	2003	90	70%	33%	64
Pansadoro	2003	82	34%	15%	73
Peyromaure	2004	57	42%	23%	53
Gunlusoy	2005	46	26%	22%	61
Margel	2007	72	35%	18%	107

# G3T1

## TRATTAMENTO: BCG A BASSO DOSAGGIO

	anno	N	Recidiva	Progressione	Follow-up (mesi)
Mack&Frick	1995	21#	29%	na	60
Vicente	1996	95#	40%	11%	46
Lebret	1998	35#	24%	12%	45
Hurle	1999	51#	25%	18%	85

# basso dosaggio

# G3T1

## TRATTAMENTO CON BCG: DOSE?

Martínez-Piñero JA, et al. Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO).

**Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial.**

J Urol. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242-7.

F-up 61 mesi

N= 155

# G3T1

## TRATTAMENTO CON BCG: DOSE?

	Dose Standard	Dose Ridotta	P
Recidiva	39%	45%	0.405
Progressione	25%	26%	0.79
Tossicità		minore	0.01

# G3T1

## TRATTAMENTO CON BCG: MANTENIMENTO

Meta-analisi di 4,863 pz. con carcinoma vescicale superficiale.

BCG vs. TURB da sola o con chemioterapia intravesicale

F-up 30 mesi

BCG riduce la progressione dal 13.8% al 9.8% (27%).

La riduzione è ancora più evidente per i G3

Solo i pazienti con mantenimento del BCG traggono beneficio

Sylvester 2002

# G3T1

## TRATTAMENTO CON BCG: MANTENIMENTO

Meta-analisi di 2,410 pz. con carcinoma vescicale superficiale.

BCG vs. chemioterapia intravesicale

F-up 28 mesi

BCG riduce la progressione dal 9.4% al 7.6% (20%).

Solo i pazienti con mantenimento del BCG traggono beneficio

Bohle 2004

# G3T1

## TRATTAMENTO CON BCG: MANTENIMENTO

N= 83 F-up 76 mesi

	Mantenimento	No Mantenimento	P
PZ	70	13	
Recidiva	21(30%)	7 (54%)	0.0475
Progressione	9 (13%)	2 (15%)	0.4025
Morte da malattia	3 ( 4%)	1 ( 8%)	0.2991

Pansadoro & Emiliozzi, 2004

# G3T1

## TRATTAMENTO CON BCG: MANTENIMENTO

N= 126, G3T1 e/o Cis, F-up 79 mesi

Mantenimento No Mantenimento P

	Mantenimento	No Mantenimento	P
Pz	65	61	
Recidiva	10 (15%)	16(26%)	0.07
Progressione	3 ( 5%)	2 ( 3%)	0.35
Morte da malattia	3 ( 5%)	2 ( 3%)	0.35

# G3T1

## TRATTAMENTO: F-UP DOPO BCG

48 pazienti con G3T1

Randomizzati a TUR soltanto vs. TUR + BCG

Alla fine l' 81% dei pazienti trattato con BCG

Followup di 15 anni

(Herr 1997)

# G3T1

## TRATTAMENTO: F-UP DOPO BCG

	1-5 aa	5-10 aa	10-15 aa
Progressione	35%	16%	12%
Morte da malattia	25%	10%	

(Herr 1997)

# G3T1

## TRATTAMENTO: CHEMIOTERAPIA INTRAVESICCALE

	agente	N	Recid.	Progr.	F-up (mesi)
Bono(1994)	Doxorubicina	123	56%	23%	73
Serretta (2004)	Doxorubicina +/- Epirubicina	137	51%	9%	24-240

# G3T1

## TRATTAMENTO: CHEMIOTERAPIA INTRAVESCICALE

91 pazienti con G3Tis-1

BCG vs. Mitomicina intravescicale

F-up 60 mesi

	BCG	MMC
Sopravvivenza libera da malattia	55%	33%
	P=0.06	

Millan-Rodriguez 2000

G3T1

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA  
REFRATTARIA A BCG

# G3T1

## TRATTAMENTO: SECONDA LINEA?

G3 recidiva superficiale G3 dopo BCG

→ secondo ciclo di BCG

	N	ricidiva superficiale	cistectomia	F-up (mesi)
Bassi (1997)	34	41%	6%	36
Soloway (2002)	43		23%	46

# G3T1

## TRATTAMENTO: SECONDA LINEA?

G3T1 refrattario al BCG

→ BCG a bassa dose + interferone-alpha 2B

	N	recidiva superficiale	cistectomia	F-up (mesi)
O'Donnell (2001)	39	47%	26%	36
Punnen (2003)	12	50%	N.A.	12

# G3T1

## TRATTAMENTO: SECONDA LINEA?

G3T1 refrattario al BCG

→ Gemcitabine 2000 mg

	N	recidiva superficiale	cistectomia	F-up (mesi)
Gunelli (2007)	40	35%	5%	28
Dalbagni (2007)	30	40%	37%	19

# G3T1

## TRATTAMENTO

Fino al 60-81% dei pazienti con G3T1 refrattario al BCG possono progredire a malattia infiltrante la muscolare

Marth 1991, Herr 2007

G3T1 REFRATTARIO AL BCG  
TRATTAMENTO: CISTECTOMIA

# G3T1

## TRATTAMENTO: CISTECTOMIA

Autore	anno	n	sopravvivenza	
			5 anni	10 anni
Siref&Zincke	1988	32	67%	57%
Malkowicz	1993	14	80%	
Amling	1994	91	76%	62%
Gschwend	1998	45	92%	
Stein	2001	208	74%	51%
Madersbacher	2003	77	76%	58%
Huquet	2005	62	79%	

### BCG

Denzinger	2007	132	89%	78%
Margel	2007	78	82%	80%
M... ..	2003	77	76%	58%

# G3T1

## TRATTAMENTO: CISTECTOMIA, QUANDO?

121 PZ CON G3T1, f-up 6.9 anni

### CISTECTOMIA

	IMMEDIATA	BCG E CISTECTOMIA SE NECESSARIA
PZ	29	92
CISTECTOMIA	100%	29%
PROGRESSIONE	21%	33%
SOPRAVVIVENZA		
LIBERA DA MALATTIA	69%	80%

La maggior parte dei pazienti morti nel gruppo del BCG avevano rifiutato la chirurgia o erano inoperabili

Thalmann, 2004

# G3T1

## TRATTAMENTO: CISTECTOMIA, QUANDO?

223 PZ CON G3T1

	CISTECTOMIA	BCG
PZ	98	125
SOPRAVVIVENZA		
5 ANNI	75%	82%
10 ANNI	65%	48%

Denzinger, 2008

# G3T1

## TRATTAMENTO: CISTECTOMIA, QUANDO?

223 PZ → CISTECTOMIA

	T2 alla diagnosi	T2 in progressione dopo G3T1
PZ	167	69
SOPRAVVIVENZA SPECIFICA A 5 ANNI	61%	61%

Lee, 2007

# CISTECTOMIA

Autore	anno	n	Morbidity	Mortality	a gg
Donat	2008	1142	67%	1.5%	30
Fairey	2008	314	47%	5.7%	90
Fritsche	2008	404		3.0%	30
Cookson	2008	553	45%	1.7%	30
Bostrom	2008	258	37%	2.7%	30

G3T1

FATTORI PROGNOSTICI

# G3T1

## FATTORI PROGNOSTICI

80 PZ CON G3T1

BCG O CHEMIOTERAPIA INTRAVESICALE

→29 NON RESPONDERS A 3 MESI

	N	PROGRESSIONE (T >1)
CHEMIOTERAPIA	22	16 (73%)
BCG	7	5 (71%)

# G3T1

## FATTORI PROGNOSTICI

159 PZ CON G3T1

BCG INTRAVESCICALE

RECIDIVA A

PROGRESSIONE (T >1)

3 MESI	42%
6 MESI	29%
> 6 MESI	4%

Palou 2000

# G3T1

## FATTORI PROGNOSTICI

	N	Recidivo	Multiplo	Cis	Diametro
Hurle (1999)	51	no	no	si	si
Brake (2000)	44				no
Pansadoro (2002)	82	no	no	no	
Kim (2002)	37		no		
Saint (2004)	104	si ↑	no	si	no
Kwak (2004)	75	si ↓			
Denzinger (2008)	132		{ si	si	si }

G3T1

FATTORI PROGNOSTICI:  
MARKERS BIOLOGICI

# G3T1

## FATTORI PROGNOSTICI:

### P53

	N	P53
Pages (1998)	43	no
Lebret (2000)	25	no
Wolf (2001)	30	si
Peyromaure (2002)	29	no
Saint (2004)	104	si
Lopez (2004)	51	si

# G3T1

## FATTORI PROGNOSTICI: MARKERS BIOLOGICI

SI

COX-2, Bcl-2, Caveolin-1, Cyclin D1, Ezrin, HSP90

NO

Bax, Bak, p27Kip1

SI/NO

P21waf, Ki67, Cyclin D3

Rajjayabun 2001, Wolf 2001, Kim 2002, Lopez-Beltran 2004,  
Lebret 2007, Palou 2008

# G3T1

## CONCLUSIONI I

Il patologo deve essere esperto nel carcinoma uroteliale

Una seconda TUR è raccomandata a 2-6 settimane per una corretta stadiazione e probabilmente per una diminuzione del tasso di progressione

La sola TUR è inadeguata, con percentuale di recidiva del 50-85% e percentuale di progressione del 23-67%

La radioterapia con i moderni protocolli consente risultati promettenti, e potrebbe essere considerata in pazienti ad alto rischio chirurgico

# G3T1

## CONCLUSIONI II

Il BCG appare superiore alla chemioterapia endovesicale, con una media di progressione del 18% a 5 anni in una vasta letteratura

Protocolli di BCG a dose ridotta consentono risultati simili al dosaggio pieno, con minore tossicità. Non è provato che il mantenimento con BCG riduca l'incidenza di progressione e morte per malattia.

La recidiva precoce (3-6 mesi) è un fattore prognostico negativo che richiede la cistectomia. Terapie conservative di seconda linea sono del tutto sperimentali.

# G3T1

## CONCLUSIONI III

L'associazione di molteplicità, carcinoma in situ, a diametro > 3 cm sembra selezionare pazienti ad alto rischio di progressione

Sebbene il confronto di serie storiche non abbia elevato valore, il trattamento di prima linea con BCG sembra equivalente alla cistectomia precoce. Il trattamento con BCG non peggiora la prognosi in caso di cistectomia per progressione.

I pazienti con G3T1 trattati con BCG presentano un rischio di progressione anche a 15 anni, che richiede una stretta e prolungata sorveglianza



# THE MAD DOCTOR

