

Cancerul vezicii urinare

GENERALITATI

Cancerul de vezică urinară este cel mai frecvent cancer urologic.

Cancerul vezical reprezintă 7% din toate cancerurile. La bărbați este a 4-a cauză de boală (7%) după prostată, plămân și colorect. Aproape toate cazurile de cancer de vezică urinară provin din uroteliu, care este un strat al mucoasei vezicale cu 3-7 rânduri de celule.

Carcinomul cu celule tranzitionale (uroteliale)

În America de Nord, America de Sud, Europa și Asia, cel mai frecvent tip de tumori uroteliale diagnosticat este carcinomul cu celule tranzitionale(urotelial) (TCC); acesta constituie mai mult de 90% din cazurile de cancer de vezică în aceste regiuni. TCC poate apărea oriunde în tractul urinar, incluzând pelvisul renal, ureter, vezica urinară și uretra, dar se găsește de obicei în vezica urinară. Carcinomul in situ (CIS) este frecvent asociat cu TCC de grad înalt sau TCC extins.

Carcinomul cu celule scuamoase

Carcinomul cu celule scuamoase (SCC) este cel de-al doilea tip celular frecvent asociat cu cancerul de vezică urinară în țările industrializate. În Statele Unite, aproximativ 5% din cazurile de cancer de vezică urinară sunt SCC. La nivel mondial, cu toate acestea, SCC este cea mai comună formă de cancer de vezică urinară, reprezentând 75% din cazuri în țările în curs de dezvoltare.

În Statele Unite, apariția SCC este asociată cu inflamația persistentă datorită cateterelor Foley pe termen lung și calculilor urinari, precum și cu infecții. În țările în curs de dezvoltare, SCC este adesea asociat cu infecția vezicii urinare cu *Schistosoma haematobium*.

Alte tipuri de cancer de vezică urinară

Aproximativ 2% din cazurile de cancer de vezică urinară sunt *adenocarcinoame*. Tumorile vezicii urinare primare nonuroteliale sunt extrem de rare și includ *carcinomul cu celule mici*, *carcinosarcomul*, *limfomul primar* și *sarcomul*. Carcinomul cu celule mici al vezicii urinare justifică doar 0,3-0,7% din toate tumorile vezicii urinare. Carcinoamele uroteliale de grad înalt pot arăta diferențiere histologică divergentă, cum ar fi scuamoasă, glandulară, neuroendocrină și caracteristici sarcomatoase.

Fenotipuri

Datele clinice și patologice indică faptul că cel puțin 3 fenotipuri diferite, există în carcinomul urotelial:

- leziuni proliferative cu grad scăzut care se dezvoltă în tumori invazive non-muscular; acestea reprezintă aproximativ 80% din cazurile de cancer de vezică
- tumori invazive de grad înalt (înalt proliferative), cu o înclinație spre metastazare
- CIS, care poate penetra lamina proprie și în cele din urmă progresează

Evoluție clinică

Cursul clinic al cancerului de vezică urinară este marcat printr-un spectru larg de agresivitate și de risc. Cancerul superficial low-grade de vezică urinară are un risc minim de progresie la moarte; cu toate acestea, cancerul invaziv non-muscular de grad înalt progresează frecvent și cancerurile invazive în musculară sunt adesea letale.

Hematuria macroscopică nedureroasă este prezentarea clasică a cancerului vezicii urinare care apare la aproximativ 80-90% dintre pacienți. Rezultatele examenului fizic sunt adesea neremarcabile. Cistoscopia, citologia și biopsia sunt testele principale de diagnostic.

În momentul prezentării, 55-60% dintre pacienți au boala non-invazivă cu grad scăzut, care este de obicei tratată conservator cu rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare (TURBT) și

cistoscopie periodica. Agenții intravezicali poate fi administrati în mod selectiv pentru a reduce frecvența recidivelor.

Restul de pacienti au boala de grad înalt, din care 50% este invaziva muscular si este tratata de obicei cu cistectomia radicală sau cu terapia trimodala (TURBT urmata de radioterapie concomitenta si chimioterapie sistemica).

Carcinomul in situ (CIS) este gestionat prin TURBT și instilarea de agenti chimioterapici sau agenți imunoterapici, cel mai frecvent imunoterapie prin vaccinul cu bacil Calmette-Guerin (BCG) in vezica urinara printr-un cateter. Aceste tratamente intravezicale nu sunt eficiente in 20% dintre pacienții la care cancerul a invadat musculatura peretelui vezicii urinare; aceste cazuri necesită cistectomie sau o combinatie de radioterapie si chimioterapie.

Cancerul de vezică urinară are cea mai mare rata de recurenta din toate tumorile maligne. Desi cei mai multi pacienti cu cancer de vezica urinara pot fi tratati cu terapie care menajeaza organul, cei mai multi prezinta, fie recurenta fie progresie, creând o mare nevoie de supraveghere stricta.

ANATOMIE

Veziica urinara este un rezervor de urină, muscular, extraperitoneal, care se afla in spatele simfizei pubiene in bazin. La domul vezicii se află ligamentul ombilical median, un cordon fibros, care este ancorat la ombilic și care reprezintă uraca obliterated(alantoidă). Ureterele, care transportă urina de la rinichi la vezica urinara, se apropie de vezica urinara oblic si posterosuperior, intrând in trigon (zona dintre creasta interureterala și gâtul vezicii urinare). Orificiile ureterale intravezicale sunt la o distanta de aproximativ 2-3 cm și formează marginile superolaterale ale trigonului. Gâtul vezicii urinare servește ca un sfincter intern, care este sacrificat în timpul unei cistectomii radicale.

La bărbați, veziculele seminale, canalul deferent, ureterul și rectul marginesc zona inferoposterioara a vezicii urinare. Anterior vezicii urinare este spațiul Retzius, care este compus din tesut fibroadipos si fascia prevezicala. Suprafața cupolei(domul) si posterioara a vezicii urinare sunt acoperite de peritoneul parietal, care se reflectă superior la veziculele seminale si se continua cu peritoneul rectal anterior. La femei, reflexia peritoneală posterioara se continua cu uterul si vaginul.

Alimentarea cu sange a vezicii urinare se face în primul rând prin intermediul arterelor iliace interne (hipogastrice), ramificarea in arterele vezicale superioara, mijlocie si inferioara, care sunt adesea recunoscute ca pediculii lateral și posterior. De asemenea, rețeaua arteriala ajunge, prin artera obturatorie și artera fesieră inferioară și la femei, prin intermediul arterelor uterine și vaginale. Drenajul venos al vezicii urinare este o bogată rețea care merge paralel cu vasele arteriale nenumite, dintre care cele mai multe drenează în cele din urmă în vena iliacă internă.

Drenajul limfatic initial din vezica este în primul rând în ganglionii iliaci externi, obturatori, iliaci interni (hipogastrici) și ganglionii iliaci comuni. Dupa drenajul la aceste regiuni pelvine sentinelă, diseminarea poate continua la ganglionii presacrati, paracavi, interaortocavi și lanțurile ganglionilor limfatici para aortici.

Aproape toate cazurile de cancer de vezica urinara provin din uroteliu, care este un strat de mucoasă compus din 3-7 rinduri de celule ce tapeteaza interiorul musculaturii vezicale. Carcinomul cu celule scuamoase al vezicii urinare poate implica mai multe sedii; cu toate acestea, peretele lateral și trigonul sunt mai frecvent implicate de această tumora. Toate carcinoamele cu celule mici ale sistemului urinar identificate până în prezent au fost localizate în vezica urinară, cel mai frecvent în cupolă și peretele lateral vezical.

FIZIOPATOLOGIA

Cancerul de vezică urinară este adesea descris ca fiind un defect de modificare a câmpului policlonal cu recidive frecvente datorită unui potențial sporit de transformare malignă. Cu toate acestea, cancerul vezicii urinare a fost de asemenea descris ca rezultat din implantarea de celule

maligne care au migrat dintr-un sediu afectat anterior. Acesta din urmă apare mai rar și poate reprezenta doar un procent mic de cazuri.

Ar trebui să fie descurajat utilizarea termenului de cancer superficial de vezica urinara. Termenul implică o natură inofensivă, care induce în eroare. Pentru că a fost folosit pentru a descrie tulburări disparate de cancer de vezica urinara papilar cu grad scăzut și carcinomul in situ (CIS), Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat să fie abandonat.

În locul său, ar trebui să fie utilizat termenul de *cancer de vezica urinara invaziv non-muscular* și calificat cu stadiul adecvat de cancer (de exemplu Ta, T1, Tis). Cancerul vezical stadiul T1 invadează lamina propria, dar nu musculara vezicii urinare. Tumorile high grade T1 asociate cu CIS au un risc relativ ridicat pentru recurența și progresia bolii (aproximativ 60%).

OMS clasifică cazurile de cancer de vezica urinara în grad scăzut (gradul 1 și 2) sau grad înalt (gradul 3). Tumorile sunt de asemenea clasificate pe modele de creștere: papilar (70%), sesile sau mixte (20%) și nodulare (10%).

Carcinomul cu celule de tranziție(TCC)

Carcinomul cu celule tranziționale (TCC) provine din celule stem, care sunt adiacente membranei bazale a suprafeței epiteliale. În funcție de modificările genetice care au loc, aceste celule pot urma căi diferite în expresia fenotipului lor.

Cea mai frecventă cale biologică moleculară pentru TCC implică dezvoltarea unei tumori papilare care proiectează în lumenul vezicii urinare și dacă nu sunt tratate, penetrează în cele din urmă membrana bazală, invadează lamina propria, iar apoi se continuă în mușchiul vezicii urinare, de unde poate metastaza. Aproape 90% dintre tumorile vezicale cu celule tranziționale prezintă acest tip de comportament.

Această progresie are loc doar în cancerul de grad înalt. Cancerul cu grad scăzut rar progresează și sunt considerate a avea o cale moleculară distinctă, diferită de cancerul de grad înalt și CIS. Restul de 10% din TCC urmează o cale moleculară diferită și sunt numite CIS. Acesta este un carcinom urotelial plat, neinvaziv, de grad înalt care se răspândește de-a lungul suprafeței vezicii urinare și în timp poate progresa la o formă invazivă de cancer care se comportă la fel ca și TCC invazive.

Multe dintre tumorile uroteliale sunt compuse în principal din TCC, dar conțin mici zone de diferențiere scuamoasă, carcinom cu celule scuamoase (SCC) sau adenocarcinom.

Carcinomul cu celule scuamoase(SCC)

SCC al vezicii urinare este un neoplasm malign, care este derivat din uroteliu vezicii urinare și are un fenotip pur scuamos. SCC al vezicii urinare este în esență similar cu tumorile cu celule scuamoase care apar în alte organe. Deoarece multe carcinoame uroteliale conțin o componentă minoră cu celule scuamoase, un diagnostic de SCC trebuie interpretat numai în cazul în care tumora este compusă doar din celule scuamoase, fără nici o componentă de carcinom urotelial conventional.

SCC are o tendință mai mică decât carcinomul urotelial de a metastaza la distanță, ganglionar sau vascular.

Forme rare de cancer de vezică urinară

Adenocarcinoamele reprezintă mai puțin de 2% din tumorile primare ale vezicii urinare. Aceste leziuni sunt adesea asociate cu degenerarea malignă a unei rămășițe de uraca persistentă.

Alte forme rare de cancer de vezică urinară includ leiomiiosarcom, rabdosarcom, carcinosarcom, limfom și carcinom cu celule mici. Leiomiiosarcomul este cel mai frecvent sarcom al vezicii urinare. Rabdomiosarcomul apare cel mai frecvent la copii. Carcinosarcomele sunt tumori foarte agresive care conțin o combinație de elemente mezenchimale și epiteliale. Limfoamele primare ale vezicii urinare apar în submucoasa vezicii urinare. Cu excepția limfoamelor, toate aceste tipuri rare de cancer de vezica urinara au un prognostic nefavorabil.

Carcinomul cu celule mici al vezicii urinare este un neoplasm slab diferențiat, malign care provine din celule stem uroteliale și are expresie variabilă a markerilor neuroendocrini. Morfologic are caracteristici ale carcinomului cu celule mici ale altor organe.

FACTORII GENETICI ÎN PATOGENEZA

Caile moleculare divergente, dar interconectate și suprapuse, sunt probabil responsabile pentru dezvoltarea de tumori ale vezicii urinare neinvazive și invazive. Mutațiile somatice în receptorul 3 al factorului de creștere al fibroblastilor (FGFR-3) și proteinei tumorale p 53 (TP53) din celulele tumorale par a fi evenimente moleculare precoce în caile neinvazive și respectiv invazive.

Mutații în FGFR-3, Ras și PIK3CA apar cu frecvență înaltă în tumorile neinvazive, ceea ce duce la suprareglarea Akt și protein kinazei activată de mitogen (MAPK). Pierderea heterozigotismului (LOH) pe cromozomul 9 se numără printre cele mai frecvente modificări genetice în tumorile vezicii urinare și este considerată un eveniment timpuriu.

Un număr mare de modificări genomice au fost detectate cu ajutorul cariotipării și analizelor comparative de hibridizare genomică (CGH) în carcinomul urotelial. Sunt pierderi comune de 2q, 5q, 8p, 9p, 10q, 18q și Y. Castiguri de 1Q, 5p, 8q și 17q sunt prezente în mod frecvent și pot fi găsite amplificări la nivel înalt. Cu toate acestea, genele țintă din regiunile amplificări nu au fost identificate în mod concludent.

Alterări ale genei TP53 sunt notate în aproximativ 60% din cazurile de cancer invaziv de vezică urinară. Supraviețuirea fără progresia bolii este semnificativ mai mică la pacienții cu mutații TP53 și este un predictor independent de deces în rândul pacienților cu cancer de vezică urinară invaziv în musculară.

În plus, modificări în genele retinoblastomului (Rb), PTEN și p16 sunt comune în cancerele invazive de grad înalt. Au fost demonstrate supraexpresia JUN, MAP2K6, STAT3 și ICAM1 și moleculele asociate cu supraviețuirea (Bcl-2, caspaza-3, p53, survivin), precum și insensibilitatea la semnalele anticrestere (p53, p21, p16, OEA).

În stadiile avansate ale bolii, mecanisme multiple pot duce la progresia tumorii. Printre acestea se numără cele care promovează proliferarea, supraviețuirea, invazia și metastazele, precum și cele care implică deficiențe în repararea leziunilor ADN-ului și găsirea celulelor stemlike.

În plus față de modificările celulelor tumorale, micromediul poate promova creșterea tumorii prin influențe paracrine, incluzând producerea factorului de creștere vasculo-endotelial (VEGF) și expresia aberantă a E-caderinei. Modificările epigenetice pot bloca genele supresoare tumorale și acestea reprezintă evenimente importante în progresia tumorii.

ETIOLOGIE

Până la 80% din cazurile de cancer de vezică urinară sunt asociate cu expunerea la factori de mediu.

Consumul de tutun este cea mai frecventă cauză a cancerului de vezică urinară în Statele Unite și este în creștere în unele țări în curs de dezvoltare. Durata și intensitatea fumatului sunt direct legate de un risc crescut.

Riscul de a dezvolta carcinom de vezică urinară este de 2-6 ori mai mare la fumatori decât la nefumatori. Acest risc pare să fie similar între bărbați și femei. Nitrozamina, 2-naftilamina și 4-aminobifenil sunt posibili agenți cancerigeni din fumul de țigară.

O serie de ocupații implică expunerea la substanțe care pot crește riscul pentru cancerul de vezică urinară. În cancerele de vezică urinară legate de expunerea profesională, rata incidenței cea mai mare este la *lucrătorii expuși la amine aromatice*, în timp ce mortalitatea este mai mare la cei expuși la *hidrocarburi aromatice policiclice și metale grele*.

Numeroase ocupații asociate cu evacuarea gazelor din motoarele diesel, produse petroliere și solvenți (locul de muncă în auto, soferii de camioane, instalații sanitare, industria pielii și îmbrăcămintii, munca cu cauciucuri și metale), de asemenea, au fost asociate cu un risc crescut de cancer de vezică urinară.

În plus, riscul crescut de carcinom de vezică urinară a fost raportat la persoane, care lucrează cu substanțe chimice organice și coloranți:

- coafură
- curătorii chimice
- pictori
- lucrătorii din producția de hârtie
- lucrătorii din industria telefericului și fire împletite
- lucrătorii dentari
- medicii
- frizerii

Persoanele care locuiesc în zonele urbane au, de asemenea, mai multe șanse de a dezvolta cancer de vezică urinară. Etiologia, în aceste cazuri, este considerată a fi multifactorială, care ar putea implica expunerea la numeroase substanțe cancerigene.

Expunerea la arsenic poate fi un factor în dezvoltarea cancerului de vezică urinară. Rezultatele unui studiu de caz susține o asociere între nivelurile scăzute-moderate de arsenic în apa potabilă și riscul de cancer de vezică urinară. O sursă probabilă de arsenic sunt reziduurile de pesticide pe bază de arsenic, care au fost utilizate pe scară largă pe culturi, cum ar fi afine, mere și cartofi în această regiune din 1920 până în 1950.

Mai mulți factori de risc medicali sunt asociați cu un risc crescut de cancer de vezică urinară, incluzând următoarele:

- tratamentul radiologic al bazinei
- chimioterapia cu ciclofosfamidă – crește riscul de cancer de vezică urinară, prin expunere la acroleina, un metabolit urinar al ciclofosfamidei.
- leziuni ale măduvei spinării care necesită catetere pe termen lung – o creștere între 16 și 20 de ori a riscului de a dezvolta SCC al vezicii urinare

Cu toate că anumite *polimorfisme genetice* comune par să crească susceptibilitatea la persoanele cu expunere ocupațională asociată cu un risc crescut de cancer de vezică urinară, nu există dovezi convingătoare pentru un factor ereditar în dezvoltarea cancerului de vezică urinară. Cu toate acestea, au fost raportate grupuri familiale de cancer de vezică urinară.

Schistosomiaza

În multe țări în curs de dezvoltare, în special în Orientul Mijlociu, infecția cu *Schistosoma haematobium* determină cele mai multe cazuri de SCC al vezicii urinare. Într-un studiu din Egipt, 82% dintre pacienții cu carcinom de vezică adăposteau ouă de *S. haematobium* în peretele vezicii urinare. La pacienții cu "ou pozitiv", tumora a avut tendința de a se dezvolta la o vârstă mai tânără (cu SCC predominant) decât a făcut-o la persoanele cu "ou negativ". Adenocarcinomul de grad înalt a fost de asemenea raportat în carcinoamele vezicii urinare asociate cu *Schistosoma haematobium*. Împreună cu *S. haematobium*, speciile *S. mansoni* și *S. japonicum* sunt responsabile pentru schistosomiaza la om. Ouăle se cantonează în plexul venos pelvin și mezenteric. În vezică, un răspuns inflamator sever și fibroza secundară depunerii ouălor de *Schistosoma* este comună. Ouăle se găsesc încorporate în lamina proprie și muscularis proprie a peretelui vezicii urinare. Multe dintre ouă sunt distruse prin reacția gazdei și devin calcificate, rezultând într-o leziune cunoscută în mod obișnuit ca un "plasture de nisip", care apare ca o leziune de suprafață granulară, galben-cafeniu.

În celulele epiteliale normale, antigenul total de *S. haematobium* induce proliferarea crescută, migrația și invazia și scade apoptoza. Metaplazia scuamoasă keratinică a fost asociată cu un risc crescut de a dezvolta SCC, jumătate din cazuri aparând în urma metaplaziei.

Majoritatea cazurilor de SCC legate de schistosomiaza vor apărea în cazurile de cistită cronică.

Iritația cronică secundară litiazei, retenției urinare și cateterelor a fost, de asemenea, legată de dezvoltarea SCC.

Alți factori de risc pentru carcinomul cu celule scuamoase

Diverticuli vezicii urinare pot crește șansa unui individ de a dezvolta SCC. Rar, bacilul Calmette-Guerin (BCG), tratamentul pentru CIS, a fost raportat de a dezvolta SCC. SCC a fost de asemenea descris în resturile de uracă.

Consumul de cafea nu crește riscul de a dezvolta cancer de vezică urinară. Studiile inițiale pe rozătoare și o minoritate de studii umane au sugerat o legătură slabă între îndulcitori artificiali (zaharină, ciclamat) și cancerul de vezică; cu toate acestea, cele mai multe studii recente nu arată nici o corelație semnificativă.

Epidemiologie

Societatea Americană de Cancer estimează ca 80.470 de cazuri noi de cancer de vezică urinară (61.700 de bărbați și 18.770 de femei) vor fi diagnosticate în Statele Unite în 2019 și că 17.670 de persoane vor muri de această boală (12.870 bărbați și 4.800 de femei). Incidența cancerului de vezică urinară crește cu vârsta, vârsta medie la diagnostic fiind de 65 de ani; cancerul de vezică urinară este rareori diagnosticat înainte de vârsta de 40 de ani.

Cancerul de vezică urinară este de 3 ori mai frecvent la bărbați decât la femei. Preponderența sexului masculin în cancerul de vezică urinară în Statele Unite reflectă prevalența carcinomului cu celule de tranziție (TCC). Pentru carcinomul cu celule scuamoase (SCC), în contrast cu TCC, raportul incidentei masculin/feminin este 1: 2. Cancerul vezicii urinare este a patra cauză la bărbați, în Statele Unite, după prostată, pulmon și cancerul colorectal, dar nu este printre primele 10 tipuri de cancer la femei. În consecință, mai mulți bărbați decât femei sunt de așteptat să moară de cancer de vezică urinară. Cu toate acestea, femeile au în general un prognostic mai grav decât bărbații. Incidența cancerului vezicii urinare este de două ori mai mare la bărbați albi față de bărbați de culoare din Statele Unite. Cu toate acestea, negrii au un prognostic mai grav decât albi.

Carcinomul cu celule mici al vezicii urinare, are probabil aceleași caracteristici epidemiologice ca și carcinomul urotelial. Apare mai frecvent la pacienții de sex masculin și mai în vârstă de 50 de ani.

La nivel mondial, cancerul de vezică urinară este diagnosticat la aproximativ 275.000 de oameni în fiecare an și aproximativ 108.000 mor din cauza acestei boli. În țările industrializate 90% din cazurile de cancer de vezică urinară sunt TCC. În Orientul Mijlociu și Africa, cea mai mare parte din cazurile de cancer de vezică urinară sunt SCC, iar cele mai multe dintre aceste tipuri de cancer sunt secundare infecției cu *Schistosoma haematobium*. Carcinomul urotelial este cel mai frecvent cancer urologic în China.

În România incidența estimată pentru cancerul vezicii urinare la ambele sexe pentru anul 2020 este de 5.135 de cazuri, reprezentând 5,2% din toate cauzele de cancer (la bărbați 4.141 cazuri reprezentând 7,7% din toate cauzele de cancer).

În România mortalitatea estimată pentru cancerul vezicii urinare la bărbați pentru anul 2020 este de 1.398 de decese, reprezentând 4,4% din toate cauzele de deces prin cancer.

SCREENING

Screening-ul poate fi efectuat prin citologie urinară. Programele pentru diagnosticul incipient au fost sugerate pentru persoanele cu risc crescut (mari fumători, expunere ocupațională) sau la persoanele în vârstă, dar nu există dovezi în favoarea eficacității.

TIPURI HISTOLOGICE

1. *Carcinomul cu celule tranziționale* reprezintă 90-95% din toate tumorile vezicale
2. *Carcinomul in situ* are un prognostic prost și rar se asociază cu tumori vezicale superficiale bine diferențiate și atunci conferă o rată mare a recidivelor. Se asociază

mai frecvent cu tumori infiltrative cu grading inalt. Poate fi asimptomatic in faza initiala si cel mai frecvent determina semne de iritatie vezicala. La endoscopie apar pete catifelate de culoare rosie.

3. *Carcinomul cu celule scuamoase* este gasit la 5-10% in tarile dezvoltate si 75% in Egipt. Aproximativ 80 % din ele se asociaza cu infectia cu *Schistosoma haematobium*.
4. *Adenocarcinomul apare la 1-2%*
5. *Carcinomul cu celule mici, carcinosarcomul, limfomul primar si sarcomul (0,3%-0,7%).*

ISTORIE NATURALA

Mai mult de 70% din toate cazurile de cancer de vezica urinara nou diagnosticate sunt tumori papilare exofitice non-invazive muscular: aproximativ 50-70% sunt **Ta** (limitate la mucoasa), 20-30% sunt **T1** (limitate la submucoasa), iar 10% sunt leziuni plate high-grade (**CIS**). Aceste tumori tind sa fie friabile si au o tendinta mare de sangerare. Istoria naturala este caracterizata printr-o tendinta de a recidiva in aceeasi zona sau zone diferite ale vezicii, iar recidivele sunt in acelasi stadiu sau stadiu mai avansat de boala. Intre 31-78% din pacientii cu tumori limitate la mucoasa sau submucoasa vor experimenta o recidiva sau o aparitie noua de carcinom urotelial in primii 5 ani. Aproximativ 25% dintre pacienții afectați au boala muscular-invaziva de la stabilirea diagnosticului. Aproximativ 5% dintre pacienti prezinta boala metastatica, care implică frecvent ganglionii limfatici, plămân, ficat, os și sistemul nervos central.

Stadializarea clinica a unui pacient care are boala invaziva-muscular se face cu CT abdomino-pelvin, radiografia toracică și teste biochimice din ser. În cazul în care pacientul este asimptomatic cu niveluri normale de calciu și fosfataza alcalină, o scanare osoasă este inutilă.

Metastazele

Aproximativ 50% dintre pacienții cu cancer de vezica urinara invaziv muscular pot avea metastaze oculte care devin evidente clinic în termen de 5 ani de la diagnosticul initial. Majoritatea pacientilor cu boala metastatica manifesta clinic mor în termen de 2 ani, in ciuda chimioterapiei. Aproximativ 25-30% dintre pacienții cu metastaze in ganglionii limfatici regionali descoperiti in timpul cistectomiei si disectia ganglionilor limfatici pelvini pot supravietui peste 5 ani.

Gradul

Stadiul și gradul sunt critice pentru probabilitatea reapariției cancerului si progresiei la persoanele cu cancer de vezica urinara, tratati cu terapie locala. Utilizand sistemul de stadializare AJC tumorile pot fi clasificate cu ajutorul unui sistem T-G de etichetare. De exemplu, o tumoare Ta, care este gradul 2 (diferențiere intermediară) este descrisă ca Ta-G2. Extremele sunt Ta-G1 (stadiu scăzut, grad scăzut) T1-G3 (invadarea laminei propria, grad ridicat), cu prognoze corespunzătoare favorabil sau nefavorabil.

In anul 2004, Societatea Internațională a patologilor urologi și Organizația Mondială a Sănătății au eliminat gradul 2 și au adoptat denumirile de grad scăzut si grad înalt. Neoplazia uroteliala papilara cu potențial malign scăzut (PUNLMP) a fost adăugata, de asemenea ca o denumire.

CIS, care este definit ca un cancer neinvaziv plat de grad înalt, este o excepție de la conceptul de mai sus. Deși unii sunt tentați să considere CIS o condiție premaligna, în realitate, aceasta este o forma agresiva de cancer care este detectata înainte de invazie. Prin urmare, un management și supraveghere agresive sunt justificate. De asemenea, posibilitatea de a afecta mortalitatea asociată cu CIS este semnificativa, deoarece acest tip de cancer poate raspunde la terapia conservatoare. Daca este lasat netratat, CIS devine în cele din urmă invaziv și progresează.

Definirea CIS

Prin definiție, CIS se limitează la suprafața epitelială a tractului urinar si nu are nici o altă definiție oficială stadiala. El crește de-a lungul suprafeței interioare a vezicii urinare și, prin urmare, este considerat a fi o formă de cancer de vezica urinara invaziv non-muscular, dar această denumire specifică este rezervată TCC papilare sau solide.

Aspectul tipic vizual al CIS este cel al unui carcinom plat care se extinde de-a lungul suprafeței vezicii urinare. Acest lucru este în contrast cu o tumoră papilară, care se întinde pe o tulpină în lumenul vezicii urinare. CIS, prin definiție, nu invadează prin membrana bazală în lamina propria. Când apare, cancerul este considerat a se comporta ca un TCC agresiv și este gestionat în mod corespunzător.

Modelul histologic al CIS se caracterizează prin celule bizare, anormale în stratul epitelial. Celulele par a fi cele de cancer de grad înalt; Astfel, ele sunt ușor de detectat în specișenele de citologie.

Cancerul de vezica urinara recurent

Cancerul de vezică urinară are cea mai mare rată de recurență din oricăre boală malignă (70% la 5 ani). Cu toate că majoritatea pacienților cu cancer de vezică urinară pot fi tratați inițial cu terapie de menajare a organului, majoritatea prezintă fie recurență fie progresie. Modificările genetice care conduc la o tumoră de vezică urinară apar în întreg uroteliu, ceea ce face ca toată mucoasa sistemului urinar să fie susceptibilă la recurența tumorii.

Factorii de risc pentru recurență și progresie includ următoarele:

- sexul feminin
- dimensiunea mai mare a tumorii
- multifocalitate
- număr mai mare de tumori
- grading tumoral mare
- stadiul avansat
- prezența CIS

Intervalul de timp pentru recurență este, de asemenea, semnificativ. Pacienții cu recidive tumorale în primii 2 ani, și mai ales cu recidive în primele 3-6 luni, au o tumoră agresivă și un risc crescut de progresie a bolii.

SEMNE SI SIMPTOME

Istoric

Aproximativ 80-90% dintre pacienții cu cancer de vezică urinară prezintă hematurie macroscopică nedureroasă. Toți pacienții cu această prezentare clasică ar trebui să fie luați în considerare pentru cancerul de vezică urinară, până când se găsește proba contrară.

Simptome iritative ale vezicii urinare, cum ar fi disurie, urinare imperioasă sau frecventă apar la 20-30% dintre pacienții cu cancer de vezică urinară. Cu toate că simptomele iritative pot fi legate de boala mai avansată invazivă-musculară, carcinomul in situ (CIS) este cea mai probabilă cauză. De aceea, pacienții care prezintă simptome iritative inexplicabile sau refractare trebuie să fie luați în considerare pentru cistoscopie și citologie urinară. Pragul pentru a face acest lucru ar trebui să fie deosebit de redus la persoanele care fumează sau au alți factori de risc.

Pacienții cu boala avansată pot prezenta dureri pelvine sau osoase, edem al membrului inferior prin compresia vaselor iliace sau durere în flanc prin obstrucție ureterală.

Examinul clinic

Cancerul de vezică urinară invaziv non-muscular nu este de obicei găsit în timpul unui examen fizic. În cazuri rare, o masă este palpabilă abdominal, pelvin, rectal, sau la examinare bimanuală. O examinare bimanuală poate fi considerată ca făcând parte din stadializarea unor astfel de leziuni. Evaluarea fixării vezicii la peretele lateral pelvin este, de asemenea, importantă în planificarea tratamentului definitiv pentru tumorile avansate locale, care nu pot fi chirurgicale rezecabile.

Sindroame paraneoplazice:

1. Fibrinoliză sistemică

2. Hipercalcemia

3. Sindroame neuromusculare

Diagnostic

Pentru diagnostic se recomandă examenul bimanual al vezicii, urografia intravenoasă, cistoscopia și biopsia, examen citologic.

Examenul citologic este util în tumorile slab diferențiate și carcinomul in situ (CIS) pentru diagnostic și urmărire.

Biopsia se face din orice leziune suspectă și din tumoră. Biopsia tumorală trebuie să includă și peretele vezical.

Diagnostic diferențial

- cistita
- cistită hemoragică: neinfecțioasă
- nefrolitiază
- cancer renal
- carcinomul renal cu celule tranzitoriale
- traumatismele ureterale
- infecții ale tractului urinar la barbati

INVESTIGATII DE LABORATOR SI PARACLINICE

Studiile de urină includ următoarele:

- analiza urinei microscopic
- cultura de urina pentru a exclude infecția, dacă este suspectată
- examenul citologic al urinei
- testarea markerilor tumorali urinari

Analiza urinei este efectuată pentru a detecta hematurie sau infecție. Hematuria microscopică din cancerul de vezică urinară poate fi intermitentă; prin urmare, un rezultat negativ repetat al urinei nu exclude diagnosticul.

Citologie urinara

Citologia urinară este extrem de valoroasă și este adesea testul utilizat pentru diagnostic. Toți pacienții cu hematurie macroscopică trebuie să fie supuși unei cistoscopii și citologii urinare (preferabil din urină barbotată pentru citologie).

Citologia urinară este cel mai utilă în diagnosticarea tumorilor de grad înalt și a carcinomului in situ (CIS). Tumorile noninvazive low-grad, pot fi pierdute prin analiza citologică de rutină. Sunt folosite biopsii endoscopice pentru stabilirea diagnosticului și determinarea gradului de cancer. Pentru că citologia este testul de urină cel mai fiabil pentru detectarea cancerului de vezică urinară, un rezultat pozitiv citologic ar indica cancerul până la proba contrară. În cazul în care constatările cistoscopice sunt negative, în condițiile unui rezultat citologic pozitiv, este necesară o evaluare suplimentară a tractului urinar. Tractul urinar superior trebuie să fie evaluat cu imagini de contrast. Se recomandă cistoscopie cu pielografie retrogradă bilaterală.

Cei mai mulți pacienți cu CIS au coexistent un cancer papilar. În general, tumora papilară este diagnosticată prima, iar CIS este descoperit în timpul evaluării și tratamentului tumorii papilare. Doar 10% dintre pacienții cu cancer de vezică urinară au un CIS pur. *Combinatia dintre CIS și carcinomul papilar cu celule de tranziție (TCC) este asociată cu un risc mai mare de recidivă și progresie.*

În cazul unui CIS pur, citologia urinară poate duce la diagnostic. CIS exfoliază celule care au un aspect neobișnuit și sunt ușor de identificat prin examen citologic, fapt care determină o evaluare suplimentară. Chiar și rezultatele de la citologia urinară pot fi normale la unii pacienți; în aceste cazuri, diagnosticul se face numai prin biopsie vezicală.

Citologia urinara este metoda standard neinvaziva pentru diagnostic in detectarea carcinomului de vezică urinară. Citologia este utilizata pentru a evalua modificările morfologice ale celulelor intacte. Celulele uroteliale exfoliate sunt vizualizate folosind microscopia. Cel puțin 100 ml dintr-o probă proaspătă este de obicei suficienta pentru citologie urinara. Prima probă de dimineață nu ar trebui să fie utilizata, deoarece celulele care stau in urina, peste noapte tind să devină distorsionate și sunt dificil de analizat. În cazul în care urina este foarte diluata, numărul de celule poate fi insuficient, necesitând un volum mare de urină.

Sensibilitatea și specificitatea

Sensibilitatea citologiei este scăzută, cu valori cuprinse între 11% și 76%. Sensibilitatea depinde în mare măsură de gradul de diferențiere al tumorii. Tumorile de grad înalt cu pleomorfism marcat și caracteristici nucleare distincte, anormale sunt identificate cu mai multă precizie.

Tumorile mici și/sau bine diferențiate sunt mai puțin susceptibile de a exfolia celule, deoarece atașamentele intercelulare sunt mai bine conservate și gradul modificărilor morfologice fata de normal este mai mic, ceea ce complică recunoașterea citologica. Aceasta determina o sensibilitate proasta în cancerule cu grading scăzut și stadiu incipient.

Sensibilitatea generală scăzută a citologiei se datorează sensibilității sale reduse in detectarea tumorilor vezicii urinare de grad scazut. *Citologia urinara este asociată cu o rată a rezultatelor fals-negative semnificativa, în special pentru carcinomul cu grad scăzut (rata de acuratete de 10-50%). Rata rezultatelor fals-pozitive este de 1-12%, cu toate că are o rată de acuratete de 95% pentru diagnosticarea carcinomului de grad înalt și CIS.*

Citologia urinara este adesea testul utilizat pentru diagnosticarea CIS. CIS este detectat la 70-75% dintre pacienți prin citologie urinara.

Cultură și analiză de urină

Sumarul de urina este utilizat in mod curent pentru a evalua prezența celulelor roșii din sânge (RBC), a leucocitelor și proteinelor și de a evalua infecțiile tractului urinar. Hematuria macroscopica necesită întotdeauna o evaluare atentă cu studii imagistice ale întregului tract urinar (urografie, CT) si cistoscopie. Barbatii nu au, de obicei in urina lor eritrocite. La femei, eritrocitele pot fi găsite frecvent într-o probă de urina, dar microhematuria persistenta autorizeaza testarea suplimentara.

Mai puțin de 20% din cazurile de cancer de vezica urinara sunt identificate pe baza hematuriei microscopice. Potrivit Asociației Urologice Americane, "definiția recomandată a hematuriei microscopice este de 3 sau mai multe celule roșii pe un camp microscopic de mare putere din sedimentul urinar de la două din cele trei specimene de urina colectate".

Analize de sange

Nu există teste de sânge specifice pentru cancerul de vezica urinara. La pacienții cu CIS, cu toate acestea, o evaluare generală este necesară înainte de inițierea tratamentului cu vaccin Calmette-Guerin (BCG) intravezical.

Markerii

Markerii moleculari si genetici mai noi, incluzand detectarea de mutatii in gene, cum ar fi RAS, FGFR3, PIK3CA, si TP53 in sedimentul urinar, pot ajuta in depistarea precoce si de predictie a carcinomului urotelial. In acest moment, nici un test urinar nu a înlocuit eficient citologia urinara și cistoscopia, cu sau fără biopsie, pentru diagnosticarea cancerului de vezică urinară. Cu toate acestea, testarea markerilor poate fi adjuvanta citologiei urinare si cistoscopiei.

Cistoscopie

Cistoscopia este modalitatea principală pentru diagnosticul de carcinom de vezică urinară, din cauza riscului redus si pentru ca specimenele de biopsie pot fi luate si tumorile papilare rezecate în timpul unei singure proceduri.

Cistoscopia este criteriul standard pentru detectarea cancerului vezicii urinare, dar este invaziva și relativ scumpa. De asemenea, vizibilitatea poate fi redusă prin sângerare și leziunile uroteliale plate, cum ar fi CIS pot face dificilă distincția de țesutul normal de vezică.

Studii imagistice

Studiile imagistice ale tractului urinar superior sunt parte integrantă a explorării unei hematurii. Se recomandă tomografie computerizată (CT) de abdomen și pelvis. Două tehnici alternative utilizate în mod curent sunt imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și ecografia renală. Câteva centre din SUA efectuează încă pielografie intravenoasă (PVI) pentru imagistica tractului superior.

Uroteliul vezicii urinare nu este bine vizualizat cu studii de imagistica de rutină, incluzând scanarea CT și RMN. Tumorile mici sunt ușor de ratat pe imaginile produse de aceste modalități. CIS nu este vizibil pe imaginile de la orice studiu radiografic curent.

Imagistica tractului superior este necesară pentru investigarea hematuriei. Modalitatea imagistică aleasă trebuie să fie capabilă de a vizualiza rinichii și uroteliu.

Se efectuează pielografie retrogradă la pacienții la care scanarea CT cu contrast nu poate fi efectuată din cauza hiperazotemiei sau alergiei severe la substanța de contrast intravenos.

Pielografie intravenoasă

PIV este standardul tradițional pentru imagistica uroteliului tractului superior; cu toate acestea, este o modalitate proastă pentru evaluarea parenchimului renal. Câteva centre din Statele Unite ale Americii efectuează astăzi PIV, deși testul este inclus încă din 2012 în recomandările NCCN ca modalitate acceptabilă pentru imagistica tractului superior colector.

Ultrasonografie renală

Ultrasonografia este, de asemenea, frecvent utilizată în diagnosticul cancerului de vezică urinară. Cu toate acestea, tumorile uroteliale ale tractului superior și pietrele mici sunt ușor omise. Se afirmă că ultrasonografia este utilă pentru identificarea obstrucției la pacienții cu hematurie. Aceasta poate detecta masele renale, hidronefroza și masele intravezicale. Ultrasonografia nu poate fi utilizată pentru a exclude tumorile de la nivelul tractului urinar superior.

STADIALIZARE

UICC și AJC au dezvoltat sistemul de stadializare TNM, tumora, nodul și metastaze, care este utilizat la stadializarea cancerului de vezică urinară. Tumorile Ta, T1 și CIS au fost anterior considerate tumori superficiale ale vezicii urinare. Tumorile T2, T3, T4 au fost descrise în mod tradițional, ca ar fi cancerul de vezică urinară invaziv. Cu toate acestea, medicii oncologi urologi acum recomandă evitarea termenului de cancer de vezică urinară superficial pentru a descrie tumorile Ta, T1 și CIS, deoarece acesta este un termen impropriu și tinde să grupeze pacienți care pot necesita tratamente diferite și care pot avea diferite prognoze.

Carcinomul urotelial este histologic clasificat de grad scăzut (calificativul anterior 1-2) sau de grad înalt (calificativul anterior 3). CIS se caracterizează prin îngroșarea completă a mucoasei și displazie de grad înalt a epiteliului vezicii urinare și este asociat cu un prognostic mai prost.

Pentru stadializare se recomandă:

- examen clinic, istoric, examen bimanual al vezicii urinare sub anestezie,
- cistoscopie cu biopsie tumorală,
- urografie intravenoasă,
- radiografie pulmonară,
- HL, teste hepatice și renale,
- ecografie abdominală
- CT și MRI abdominal și pelvin se recomandă înainte de TURBT dacă la cistoscopie, tumora este sesilă, high-grade sau sugerează invazia în musculară. Deoarece rezultatul CT rar alterează tratamentul tumorii cu aspect pur papilar sau în cazurile unde numai mucoasa pare să fie

anormala, sugerand un CIS, imagistica prin CT sau alte metode poate fi amanata dupa tratamentul chirurgical.

-Urografia CT este metoda preferata in cazul tumorilor tractului urinar superior

Stadializare TNM(AJCC-2017)

T – tumora primară

Tx – tumora primară nu poate fi evaluată

T0 – nu există semne de tumoră primară

Ta – carcinom papilar non invaziv (limitat la stratul urotelial)

Tis – carcinom cu celule tranzitionale „in situ” (tumoră plată)

T1 – tumora invadează tesutul conjunctiv subepitelial(corionul, lamina proprie)

T2 – tumora invadează musculara proprie

T2a – invazie superficială (1/2 internă)

T2b – invazie musculară profundă (1/2 externă)

T3 – tumora invadează grăsimea perivezicală

T3a – invazia microscopică a grăsimii perivezicale

T3b – invazia macroscopică a grăsimii perivezicale

T4 – tumora invadează direct organele pelvine, peretele pelvin sau abdominal

T4a – tumora invadează prostata, veziculele seminale, uterul, vaginul

T4b – tumora invadează peretele pelvin sau abdominal

N- nodul limfatic

Nx – nu se pot evalua ganglionii regionali

N0 – nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 – metastază într-un singur ganglion pelvin (hipogastric, obturator, iliac extern sau presacrat)

N2 – metastază ganglionară în mai mulți ganglioni pelvini (hipogastric, obturator, iliac intern sau extern sau presacrat)

N3 – metastază în ganglionii limfatici iliaci comuni

M- metastaza

M0 – nu există metastaze la distanță

M1 – există metastaze la distanță

M1a-metastaze limitate la ganglionii limfatici ce depasesc ganglionii iliaci comuni

M1b-metastaze la distanta non limfoide

Grad Histologic pentru histologia de carcinom urotelial

LG-low grade

HG-high grade

Grad Histologic pentru histologia de carcinom scuamos si adenocarcinom

Gx-nu poate fi evaluat

G1-bine diferentiat

G2-moderat diferentiat

G3-slab diferentiat

STADIALIZARE

	T	N	M
Std. 0a	Ta	N0	M0
Std. 0is	Tis	N0	M0
Std. I	T1	N0	M0
Std. II	T2a, b	N0	M0

Std. III A	T3a, T3 b, T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
Std. III B	T1-T4a	N2, N3	M0
Std. IV A	T4b	Orice N	M0
	Orice T	Orice N	M1a
Std. IVB	Orice T	Orice N	M1b

Stadializarea

clinică

Evaluarea tumorii primare include examinarea bimanuală sub anestezie înainte și după chirurgie endoscopică (biopsie sau rezecție transuretrală) și verificarea histologică a prezenței sau absenței tumorii, atunci când este indicat. Examinarea bimanuală după intervenția chirurgicală endoscopică este un indicator al stadializării clinice. Descoperirea unei îngroșări a peretelui vezicii urinare, o masă mobilă sau fixă sugerează prezența bolii T3 și / sau, respectiv boala T4. Tehnici imagistice adecvate pentru aprecierea extinderii extravescicale a tumorii primare și evaluarea ganglionilor limfatici ar trebui să fie încorporată în stadializarea clinică. Atunci când este indicată evaluarea pentru metastaze la distanță include imagistica toracelui, studii biochimice și studii izotopice pentru a detecta sedii comune metastatice.

Stadializarea

patologica

Sunt necesare examinarea microscopică și confirmarea extinderii. Cistectomia totală și disecția ganglionară limfatică în general, sunt necesare pentru această stadializare; cu toate acestea, o clasificare patologică de stadializare trebuie administrată și pentru specișenele de cistectomie parțială. Lateralitatea nu afectează clasificarea N.

Grad Histologic (G)

Pentru histologiile uroteliale, se utilizează următorul sistem de clasificare:

LG – grad scăzut

HG – grad înalt

În cazul în care un sistem de clasificare nu este specificat, sau pentru adenocarcinom și carcinom scuamos, următorul sistem este folosit:

GX -Gradul nu poate fi evaluat

G1- bine diferențiat

G2 -moderat diferențiat

G3- slab diferențiat

Tip Histopatologic

Tipurile histologice sunt următoarele:

1. *Carcinom Urotelial (celula de tranzitie)*

in situ

papilar

plat

cu diferențiere scuamoasă

cu diferențiere glandulară

cu diferențiere scuamoasă și glandulară

2. *carcinom cu celule scuamoase*

3. *adenocarcinomul*

4. *carcinom nediferențiat*

Cancerul predominant este carcinomul urotelial (cu celule de tranzitie).

Variantele includ subtipuri histologice *micropapilar, plasmocitoid, sarcomatoid*(risc foarte crescut de recidiva).

TRATAMENT

Indicație terapeutică

c-se refera la stadializarea clinica bazata pe examinarea bimanuala sub anestezie, chirurgie endoscopica (biopsie sau rezectie transuretrala) si studii imagistice

p- se refera la stadializarea patologica bazata pe cistectomie si disectia ganglionilor limfatici
Dupa TURBT(transurethral resection of bladder tumor) initial tumorile vezicale se clasifica in:

-NMIBC(nonmuscle invasive bladder cancer) ce include cTa, cT1 si Tis si

-MIBC (muscle invasive bladder cancer) include cT2, cT3, cT4a, cT4b, N1, N2, N3

STRATIFICAREA RISCULUI PENTRU NMIBC (nonmuscle invasive bladder cancer)

-Low risc:

Neoplasm urotelial papilar cu potential malign scazut

Carcinom urotelial low grad: Ta si ≤ 3 cm si solitar

-Risc intermediar

-carcinom urotelial low grade;

T1, sau

>3cm sau

Multifocal sau

Recurenta intr-un an

-Carcinom urotelial grad inalt

Ta si

≤ 3 cm si

Solitar

Risc inalt

-carcinom urotelial grad inalt

Cis sau

T1 sau

>3cm sau

Multifocal

-caracteristici cu risc foarte crescut(oricare)

-Neresponsiv la BCG

-Histologii variante(micropapilar, sarcomatoid, plasmocitoid)

-invazie limfovaculara

-invazia uretrei prostatice

-T1 cu CIS extensive

MANAGEMENTUL NMIBC IN FUNCTIE DE GRUPA DE RISC

Risc scazut(low): se recomanda urmarire, Supraveghere Ar trebui să se ia în considerare instilarea perioperatorie unică de chimioterapie intravezicală în momentul TURBT.

Risc intermediar: terapie intravezicala(preferata) sau Supraveghere) Opțiunile pentru terapia intravezicală pentru boala cu risc intermediar includ BCG și chimioterapia; ar trebui să ia în considerare disponibilitatea BCG în luarea deciziilor.

Risc crescut:

-BCG naiv: - cu caracteristici de risc foarte crescut-se recomanda Cistectomie(preferat) sau BCG

- fara caracteristici de risc foarte crescut-se recomanda BCG(preferat) sau Cistectomie)

-Neresponsiv la BCG sau intolerant la BCG- se recomanda Cistectomie (preferat) sau Chimioterapie intravezicala(Valrubicin) sau Pembrolizumab(la pacientii neresponsivi la BCG, high risc NMIBC cu tumori Tis care nu pot efectua cistectomie)

-cTa low grade: se recomanda rezectia transuretrala urmata de observatie **sau** chimioterapie intravezicala. Cel mai frecvent sunt utilizate Gemcitabina sau Mitomicina.

-cTa high grade: se recomanda rezectia transuretrala; daca rezectia este incompleta sau nu exista strat muscular in specimenul histologic se recomanda repetarea rezectiei transuretrale. Dupa rezectia transuretrala se recomanda BCG intravezical **sau** Chimioterapie intravezicala **sau** Observatie

-cT1 low grade si c T1 high grade: se recomanda repetarea rezectiei transuretrale **sau** cistectomie pentru high grade;

-daca exista boala reziduala se recomanda BCG intravesical (categoria 1) **sau** Cistectomie

*-daca nu este boala reziduala:*se recomanda BCG (preferat-categoria 1) **sau** Chimioterapie intravezicala (Mitomicina sau Gemcitabina) **sau** Observatie in cazuri selectate (tumori cu volum mic, invazie limitata a laminei propria si nu exista CIS)

-orice TIS: se recomanda BCG intravesical

Stadiul II (cT2, N0):

Evaluare:

-CT sau RMN pelviabdominal daca nu s-a efectuat anterior

-CT torace

-Scintigrafie osoasa daca exista suspicune de metastaze osoase sau simptome osoase se recomanda:

-polichimioterapie neoadjuvanta pe baza de cisplatin urmata de cistectomie radicala (categoria 1) **sau**

-polichimioterapie neoadjuvanta pe baza de cisplatin urmata de cistectomie partiala (pacienti selectati cu leziuni solitare in locatie adecvata; nu exista Tis); **sau**

-cistectomie pentru pacientii neeligibili pentru chimioterapie pe baza de cisplatin

-dupa cistectomie daca exista pT3-pT4 sau ganglioni pozitivi daca nu s-a administrat cisplatin *neoadjuvant* se recomanda CHT adjuvanta pe baza de Cisplatin (preferat) sau se considera Nivolumab adjuvant

Sau

-Daca s-a administrat chimioterapie neoadjuvanta pe baza de Cisplatin si exista ypT2-ypT4a sau ypN+ se considera Nivolumab

sau

-Se considera RT la pacienti selectati(T3-T4, ganglioni pozitivi, mrgini positive-Categoria B)

Sau

Prezervarea vezicii urinare cu chimioradioterapie (categoria 1)

Candidații optimi pentru conservarea vezicii urinare cu chimioradioterapie includ pacienții cu tumori care se prezintă fără hidronefroză moderată/severă, fără Tis extensiv sau multifocal concomitent și au tumori <6 cm. În mod ideal, tumorile ar trebui să permită o TURBT completă din punct de vedere vizual sau cu debulking maxim.

–dupa 2-3 luni de la terminarea tratamentului se face reevaluare;

-daca nu exista tumora se recomanda observatie;

-daca exista tumora: se recomanda BCG intravezical daca este Tis, Ta, T1

sau

tratament chirurgical de consolidare

sau

terapie ca pentru boala metastatica

Sau

Std II (cT2, N0) *pentru candidatii neadecvati pentru cistectomie* se recomanda:

Chimioradioterapie sau

Radioterapie(RT) **sau**

Rezectia transuretrala si BCG intravezical

-reevaluare la 2-3 luni dupa tratament:

daca nu exista tumora se recomanda Observatie ;

daca exista tumora reziduala se recomanda CHT sau RadioChimioterapie sau RT daca nu a primit anterior RT sau rezectia transuretrala paliativa si BSC

Stadiul IIIA (cT3, N0; cT4a, N0; cT1-T4a, N1)

Evaluare:

-CT sau RMN pelviabdominal daca nu s-a efectuat anterior

-CT torace

-Scintigrafie osoasa daca exista suspicune de metastaze osoase sau simptome osoase

-clearance la creatinine pentru a evalua eligibilitatea pentru Cisplatin

-*polichimioterapie neoadjuvanta pe baza de cisplatin urmata de cistectomie radicala (categoria 1);*
sau

-Cistectomie pentru cei care nu sunt eligibili pentru cisplatin.

dupa cistectomie:

-daca exista *pT3 -pT4 sau ganglioni pozitivi* se recomanda RT adjuvanta sau se considera CHT adjuvanta pe baza de Cisplatin daca nu a primit terapie neoadjuvanta pe baza de Cisplatin sau se considera Nivolumab.

-Daca s-a administrat chimioterapie neoadjuvanta pe baza de Cisplatin si exista ypT2-ypT4a sau ypN+ se considera Nivolumab

sau

-Se considera RT la pacienti selectati(T3-T4, ganglioni pozitivi, mrgini positive-Categoria B)

Sau

Prezervarea vezicii urinare cu *chimioradioterapie (categoria 1)*

-dupa 2-3 luni de la terminarea tratamentului se face reevaluare;

-daca nu exista tumora se recomanda observatie;

-daca exista tumora: se recomanda BCG intravezical daca este Tis, Ta, T1

sau

tratament chirurgical de consolidare

sau

terapie ca pentru boala metastatica

Pentru candidatii neadecvati pentru cistectomie

-*chimioradioterapie concomitenta (categoria 1)*

Sau

-*pentru candidatii neadecvati pentru cistectomie sau Chimioradioterapie concomitenta* se recomanda:

- Radioterapie

dupa 2-3 luni de la terminarea tratamentului se face reevaluare;

-daca nu exista tumora se recomanda observatie;

-daca exista tumora reziduala se recomanda CHT sau rezectia transuretrala paliativa si BSC

Stadiul III B (cT1-T4a, N2-3)

Evaluare:

- CT sau RMN pelviabdominal daca nu s-a efectuat anterior
- CT torace
- Scintigrafie osoasa daca exista suspiciune de metastaze osoase sau simptome osoase
- clearance la creatinine pentru a evalua eligibilitate pentru Cisplatin

Se recomanda:

-terapie sistemica de downstaging (chimioterapie neoadjuvanta): dupa 2-3 luni de tratament se face reevaluare;

1. raspuns complet: se recomanda cistectomie sau chimioradioterapie sau observatie
2. raspuns partial: se recomanda cistectomie sau chimioradioterapie sau terapie ca pentru boala metastatica
3. boala progresiva: terapie ca pentru boala metastatica

sau

-Chimioradioterapie concomitenta: dupa 2-3 luni de tratament se face reevaluare;

1. raspuns complet: se recomanda Observatie
2. raspuns partial: BCG intravezical daca este Tis, Ta, T1 sau tratament chirurgical sau terapie ca pentru boala metastatica
3. Progresia bolii: terapie ca pentru boala metastatica

Stadiul IV A (cT4b, orice N, M0; orice T, orice N, M1a)

Evaluare:

- CT sau RMN pelviabdominal daca nu s-a efectuat anterior
- CT torace
- Scintigrafie osoasa daca exista suspiciune de metastaze osoase sau simptome osoase
- Testare genomica/moleculara
- estimare Clearance la creatinina

Boala M0:

- terapie sistemica

sau

- chimioradioterapie concomitenta

Dupa 2-3 cicluri de CHT sau la 2-3 luni de la terminarea chimioradioterapiei se face reevaluare cu cistoscopie, TURBT, EUA si imagistica:

-nu exista tumora: se recomanda terapie sistemica de consolidare sau Chimioradioterapie(daca nu s-a efectuat anterior RT) sau cistectomie

-daca exista tumora: se recomanda terapie sistemica sau chimioradioterapie(daca nu s-a efectuat anterior RT) sau cistectomie

2. **Boala M1a: se recomanda**

Terapie sistemica

Dupa 2-3 cicluri de CHT se face reevaluare cu cistoscopie, TURBT, EUA si imagistica pelviabdominala:

-daca exista remisiune completa se recomanda terapie locala de consolidare la cazuri selectate

-daca este boala stabila sau progresiva se recomanda terapie sistemica ca la Boala metastatica

Boala M1b (std IV B, orice T, orice N, M1b)

-Daca este metastaza ganglionara se recomanda

- Terapie sistematica sau chimioradioterapie

-Daca este boala diseminata se recomanda

- terapie sistematica

PRINCIPIILE TRATAMENTULUI INTRAVEZICAL

Terapia intravezicală pentru cancerul vezicii urinare

Indicații: Pe baza probabilității de recidivă și progresie către o boală invazivă musculară, cum ar fi dimensiunea, numărul și gradul. Terapia intravezicală pentru cancerul vezicii urinare

Chimioterapia intravezicală postoperatorie imediată

O singură instilare de chimioterapie se administrează în primele 24 de ore de la operație (ideal în 6 ore).

Gemcitabina (de preferat) (categoria 1) și mitomicina (categoria 1) sunt agenții cei mai des utilizați în Statele Unite pentru tratamentul intravezical chimioterapic. Thiotepa nu pare a fi eficient.

Chimioterapia intravezicală postoperatorie imediată reduce rata de recurență la 5 ani cu aproximativ 35% și are un număr necesar de tratat pentru a preveni o recidivă din 7. Cu toate acestea, nu reduce riscul de progresie sau riscul de mortalitate prin cancer.

Nu este eficient la pacienții cu un scor de risc de recurență EORTC crescut (≥ 5). Aceasta include pacienții cu ≥ 8 tumori și cei cu ≥ 1 recidivă pe an.

Contraindicațiile includ: perforarea vezicii urinare, alergii cunoscute la medicamente

Chimioterapia intravezicală de inducție (adjuvantă) sau BCG

Opțiuni de tratament pentru NMIBC.

Cei mai des utilizați agenți sunt BCG, mitomicina și gemcitabina.

În cazul unui deficit de BCG, BCG ar trebui să aibă prioritate pentru inducția la pacienții cu risc ridicat (de exemplu, T1 de grad înalt și CIS). Alternativele preferate la BCG includ mitomicina sau gemcitabina.

Alte opțiuni includ: gemcitabină/docetaxel secvențial, epirubicină, valrubicină, docetaxel sau gemcitabină/mitomicină secvențial.

Dacă este fezabil, doza de BCG poate fi împărțită (1/3 sau 1/2 doză), astfel încât mai mulți pacienți să poată fi tratați cu un singur flacon în caz de deficit.

Inițiat la 3–4 săptămâni după TURBT cu sau fără întreținere.

Instilațiile săptămânale în timpul inducției se fac timp de aproximativ 6 săptămâni.

Se administrează maxim 2 cicluri de inducție consecutive fără răspuns complet. Se renunța la instilații în caz de cateterism traumatic, bacteriurie, hematurie macroscopică persistentă, simptome locale severe persistente sau simptome sistemice.

Terapia de întreținere cu BCG intravezical

Deși nu există un regim standard pentru BCG de întreținere, multe instituții urmează regimul SWOG constând într-un ciclu de inducție de 6 săptămâni de BCG urmat de întreținere cu 3 instilații săptămânale în lunile 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36.

În cazul unui deficit de BCG, BCG ar trebui să fie prioritarizat pentru pacienții cu risc ridicat (de exemplu, T1 de grad înalt și CIS), în special în perioada de întreținere timpurie (adică, 3 și 6 luni după inducție).

Dacă este fezabil, doza de BCG poate fi împărțită (1/3 sau 1/2 doză), astfel încât mai mulți pacienți să poată fi tratați cu un singur flacon în caz de deficit.

În mod ideal, întreținerea ar trebui acordată timp de 1 an pentru NMIBC cu risc intermediar și 3 ani pentru NMIBC cu risc ridicat.

BCG trebuie suspendat în cazul cateterismului traumatic, bacteriurie, hematurie macroscopică persistentă, simptome locale severe persistente sau simptome sistemice.

Reducerea dozei este încurajată dacă există simptome locale substanțiale în timpul terapiei de întreținere.

Datele sugerează beneficiul terapiei de întreținere cu BCG printr-o rată scăzută de recurență pentru NMIBC.

TRATAMENT

1. Tratamentul cancerului vezical superficial Ta – T1, Tis, N0, Mo Scopul tratamentului este de a eradica leziunile vezicale prin abordare endoscopică. Tratamentul intravezical este administrat pentru a preveni recidivele și progresia bolii.

Majoritatea pacienților sunt tratați prin rezecție transuretrală și mai rar fulgurația tumorii. Supraviețuirea la 5 ani este de 80%, recidiva este frecventă și apare la 71% – 80%. Recidiva este tratată prin repetarea rezecției transuretrale.

Rezecția transuretrala a tumorii vezicale (TURBT) poate obține controlul local în aproape 30% din cazuri, datorită tendinței de a recidiva în aproximativ 70%. Cancerurile vezicale superficiale (Ta) sunt de obicei de grad scăzut, rar devin invazive, dar recidivează local în aproape 50% din pacienți în 6-12 luni.

Tratamentul cancerului vezical superficial cTa low- grade

Tratamentul standard este TURBT (rezecția transuretrala a tumorii vezicale) care poate eradica complet tumora, deși există un risc relativ crescut de recidiva locală.

Pentru pacienții cu tumori Ta, low grade după rezecția tumorii se recomandă o singură administrare de chimioterapie intravezicală (nu imunoterapie) imediată, în primele 24 de ore de la rezecție. Chimioterapia intravezicală reduce riscul de recidiva locală cu 12%. Se folosește de obicei Gemcitabina sau Mitomicina. O singură instilație de chimioterapie după TURBT reduce riscul de recidiva locală cu aproximativ 50% și necesitatea unei terapii de mentinere pentru tumorile cu risc scăzut.

Poate fi urmată de o inducție de 6 săptămâni. Necesitatea chimioterapiei adjuvante depinde de prezența sau absența unor factori de risc de recidiva: mărimea și numărul tumorilor, gradul tumoral, CIS concomitent, invazia limfovasculară și invazia uretrei prostatice. Tratamentul nu trebuie aplicat dacă s-a efectuat rezecție tumorală extensivă sau dacă există suspiciune de perforație vezicală.

Tratamentul cancerului vezical superficial cTa high- grade

Tumorile clasificate ca cTa, leziuni de grad înalt sunt tumori papilare cu un risc relativ ridicat de recidivă și progresie spre mai multă invazivitate. Restadializarea TURBT a detectat boală reziduală la 27% dintre pacienții cu Ta când mușcularis propria era prezent în TURBT original. În absența mușcularis propria în specimenul inițial de TURBT, 49% dintre pacienții cu boală non-invazivă musculară vor fi substadializați față de 14% dacă mușchiul este prezent. Rezecția repetată este recomandată dacă există rezecție incompletă sau trebuie luată în considerare cu tărie dacă nu există mușchi în specimen. Rezecția repetată poate fi, de asemenea, luată în considerare pentru leziunile cu risc ridicat (mari sau multifocale), așa cum se recomandă în Ghidul AUA/SUO.

După TURBT, pacienții cu cTa, tumori de grad înalt pot fi tratați cu BCG intravezical (de preferat), chimioterapie intravezicală sau observație. În literatură, există 4 meta-analize care confirmă că BCG după TURBT este superior TURBT singur sau TURBT și chimioterapia în prevenirea recidivelor tumorilor Ta și T1 de grad înalt. Pentru cancerul vezicii urinare se recomandă BCG ca fiind opțiune preferată față de chimioterapia intravezicală pentru tratamentul adjuvant al leziuni de grad înalt, urmate de terapie de întreținere în funcție de riscul și disponibilitatea agenților intravezicali.

Tratamentul cancerului vezical superficial cT1

Pe baza diferențierii histologice, majoritatea leziunilor cT1 sunt de grad înalt și sunt considerate a fi potențial periculoase, cu un risc mai mare de recidivă și progresie. Aceste tumori pot apărea ca leziuni solitare sau ca tumori multifocale cu sau fără o componentă Tis asociată.

Aceste tumori sunt tratate cu o rezecție endoscopică completă și este recomandată repetarea TURBT. Acest lucru este susținut de un studiu care a randomizat prospectiv 142 de pacienți cu tumori pT1 la o a doua TURBT în 2 până la 6 săptămâni de la TURBT inițial sau fără TURBT repetat. Toți pacienții au primit terapie intravezicală adjuvantă. Deși OS a fost similară, supraviețuirea fără recurență la 3 ani a fost semnificativ mai mare în brațul TURBT repetat față de brațul de control (69% față de 37%, respectiv), în special în rândul pacienților cu tumori de grad înalt.

Dacă boala cT1 reziduală este găsită la repetarea TURBT, tratamentul ar trebui să fie BCG (categoria 1) sau cistectomie. În cadrul bolii T1, se poate identifica un grup cu risc deosebit de mare: leziuni multifocale, tumori asociate cu CIS sau invazie limfovasculară, histologie variantă (de exemplu, variante micropapilare, plasmacitoide, "în cuiburi") sau leziuni care reapar după tratamentul cu BCG. Există date care sugerează că cistectomia precoce poate fi preferată la acești pacienți din cauza riscului ridicat de progresie la un stadiu mai avansat.

Dacă după a doua rezecție nu se constată boală reziduală, se recomandă terapia intravezicală cu BCG (de preferat; categoria 1) sau chimioterapia intravezicală. Observarea poate fi rezonabilă în cazuri foarte selectate în care tumorile de grad scăzut, de volum mic au avut o invazie limitată a laminei propria și nici un CIS.

Tratamentul cancerului vezical superficial Tis (CIS)

Tis primar este o leziune de grad înalt a uroteliului. Terapia standard pentru această leziune este rezecția urmată de terapia intravezicală cu BCG. BCG este preferată chimioterapiei intravezicale pe baza unei meta-analize a studiilor randomizate care arată că pacienții cu CIS tratați cu BCG au avut rate mai mari de răspuns complet (68,1% față de 51,5%) și un DOR mai lung în comparație cu chimioterapia intravezicală. Dacă pacientul este incapabil să tolereze BCG, chimioterapia intravezicală poate fi luată în considerare, dar datele care susțin această abordare sunt limitate.

Chimioterapia intravezicală

1. Chimioterapia intravezicală imediată se aplica la pacienții cu tumori vezicale Ta, low grade. Pentru pacienții cu tumori Ta, low grade se recomandă o *singură administrare* de chimioterapie intravezicală (nu imunoterapie) imediată, în primele 24 de ore de la rezecție. Chimioterapia intravezicală reduce riscul de recidivă locală cu 12%. Poate fi urmată de o inducție de 6 săptămâni. Se folosește de obicei Gemcitabina sau Mitomicina. Necesitatea chimioterapiei adjuvante depinde de prezenta sau absenta unor factori de risc de recidivă: mărimea și numărul tumorilor, gradingul tumoral, CIS concomitent, invazia limfovasculară și invazia uretrei prostatice. Tratamentul nu trebuie aplicat dacă s-a efectuat rezecție tumorală extensivă sau dacă există suspiciune de perforație vezicală.

2. Chimioterapia intravezicală de inducție Se începe la 3-4 săptămâni de la rezecție cu sau fără terapie de mentinere; se administrează maxim 2 inducții fără răspuns complet. O inducție constă în 6 aplicații săptămânale. Rolul terapiei de mentinere este incert.

Chimioterapia intravezicală de inducție este indicată la pacienții cu risc crescut sau

progresia bolii cu intentia de a reduce incidenta recidivelor pentru pacientii cu risc crescut de recidiva:

- tumori Ta, High-grade (G3).
- tumori T1 cu invazia tesutului subepitelial
- tumori asociate cu CIS (carcinom in situ)
- citologie pozitiva postresectie

Chimioterapia adjuvantă intravezicală se face cu BCG (imunoterapie), Mitomicină C 20 mg, Gemcitabina 2 g; se mai pot folosi Doxorubicină 50 mg, Epirubicina 90 mg. *Tumori Ta, high grade* sunt tumori papilare cu un risc crescut de recidiva sau progresie a bolii la invazivitate. In absenta muscularii mucoase in specimen sau in caz de resectie incompleta se recomanda repetarea resectiei. Tratamentul adjuvant intravezical se recomanda cu BCC. BCG 81 mg (TheraCys) sau 50 mg (TICE BCG) în 50 ml ser fiziologic steril instilat in vezica urinara printr-un cateter și menținut timp de 2 ore; instilatie săptămânală timp de 6 săpt. Se mai pot folosi Mitomicina sau Gentamicina.

Tumori T1 sunt tumori care invadeaza tesutul conjunctiv subepitelial sau lamina propria. Au un risc crescut pentru recidiva sau progresie a bolii. La pacientii cu risc crescut de recidiva (absenta muscularii in specimen, tumora mare, tumori multiple, invazie limfovasculara) se recomanda repetarea resectiei. Dupa resectia tumorii se recomanda terapie adjuvanta intravezicala cu BCC. In acest grup exista o categorie cu risc crescut de recidiva: tumori multiple, invazie limfovasculara sau recidiva dupa terapie cu BCC.

Pentru acesti pacienti s-ar recomanda cistectomia in loc de repetarea resectiei. Daca dupa repetarea resectiei se gaseste recidiva se recomanda BCC sau cistectomie.

Tumori Tis. Tratamentul recomandat este resectia urmata de terapia intravezicala cu BCC. Se administreaza o data pe saptamina timp de 6 saptamini cu reevaluare la 3 luni. BCG 81 mg (TheraCys) sau 50 mg (TICE BCG) în 50 ml ser fiziologic steril instilat in vezica urinara printr-un cateter și menținut timp de 2 ore; instilatie săptămânală timp de 6 săpt. Tratament de întreținere: BCG 81 mg administrat intravezical în zilele 1, 8 și 15 din lunile 3, 6, 12, 18, 24 și 36 după inițiere. Daca nu suporta BCC se poate administra Mitomicina.

2. Imunoterapie intravezicala de inductie Se incepe la 3-4 saptamini de la resectie la pacientii cu tumori vezicale T1 high grade, Ta high grade, Tis. Se administreaza BCG 81 mg (TheraCys) sau 50 mg (TICE BCG) în 50 ml ser fiziologic steril instilat in vezica urinara printr-un cateter și menținut timp de 2 ore; instilatie săptămânală timp de 6 săpt. Se intrerupe daca exista cateterizare traumatica, bacteriurie, hematurie macroscopica, simptome sistemice sau locale persistente. Se administreaza maxim 2 inductii fara raspuns complet. Ar exista beneficii in urma terapiei de mentinere. Tratamentul de mentinere consta in administrarea a 81 mg BCG intravezical în zilele 1, 8 și 15 din lunile 3, 6, 12, 18, 24 și 36 după inițiere.

3. Terapia intravezicala de mentinere

- Deși nu există un regim standard pentru terapia de întreținere cu BCG, multe instituții urmează regimul SWOG format din o cura de inducție de 6 săptămâni cu BCG, urmată de terapia de întreținere cu 3 instilații săptămânale în lunile 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36.

- Întreținerea ideală ar trebui administrată timp de 1 an pentru risc intermediar și 3 ani pentru cancerul vezical invaziv non-muscular(CVINM) cu risc ridicat.

• BCG ar trebui oprit dacă exista cateterizare traumatică, bacteriuria, hematuria macroscopica persistentă, simptome locale persistente sau simptome sistemice.

• Reducerea dozei este încurajată dacă există simptome locale semnificative în timpul terapiei de întreținere.

• Datele sugerează beneficiul terapiei de întreținere cu BCG printr-o scădere a ratei de recurență pentru cancerul vezical invaziv non-muscular(CVINM)

Recidiva postterapeutică

-*Dupa rezectie TURBT.* Recidiva dupa rezectie endovezicala se trateaza printr-o noua rezectie si terapie adjuvanta intravezicala la 24 de ore de la interventie si terapie intravezicala adjuvanta bazata pe gradul si stadiul leziunii recurente.

-*Dupa tratament intravezical.* Pacientii care recidiveaza sau boala persista dupa terapia intravezicala pot primi o noua cura intravezicala cu BCG sau Mitomicina. Nu se administreaza mai mult de 2 cure de terapie de inductie intravezicala. Daca dupa a doua cura exista boala reziduala la controlul de la 3 luni se recomanda o noua rezectie endovezicala. Daca nu se gaseste boala reziduala se recomanda terapie de mentinere cu BCG pentru pacientii care au primit anterior BCG.

Daca dupa TURBT exista boala reziduala, la pacientii cu tumori T1 high grade se recomanda cistectomie.

Pacientii care nu sunt candidati pentru cistectomie li se poate propune chimioradioterapie sau modificarea agentului intravezical (daca este Tis sau Ta).

Dupa tratamentul intravezical initial si evaluarea de 12 saptamani, pacientilor cu tumori persistente cu boala cTa, cT1 sau Tis li se poate administra un al doilea ciclu de inductie de terapie de inductie. Nu trebuie sustinute mai mult de doua cicluri de initiere consecutive. Daca se administreaza un al doilea ciclu, se efectueaza TURBT pentru a determina prezenta bolii reziduale la a doua urmarire de 12 saptamani. Daca nu se gasesc o boala reziduala, se recomanda BCG de intretinere pentru pacientii care au primit anterior BCG.

Daca se observa boala reziduala in urma TURBT, pacientilor cu tumori persistente cT1 li se recomanda cistectomie.

Candidatii nonchirurgicali pot lua in considerare chimioradierea concomitenta, schimbarea agentului intravezical sau un studiu clinic. Pacientii cu boala Tis sau cTa persistenta dupa TURBT pot fi tratați cu un alt agent intravezical, cistectomie sau pembrolizumab daca Tis este prezent si pacientul nu este candidat pentru cistectomie.

Chimioradioterapia concomitenta poate fi luata in considerare pentru candidatii fara cistectomie cu boala Ta sau Tis persistenta dupa TURBT, desi este o recomandare de categoria 2B pentru aceasta situatie. Valrubicina este aprobata pentru CIS care este refractar la BCG, desi experții nu sunt de acord cu privire la valoarea sa.

Pentru pacientii cu boala care nu raspund sau care prezinta un raspuns incomplet la tratament, tratamentul ulterior este cistectomia. Recidivele care se dovedesc a fi boli invazive musculare sau metastatice trebuie tratate asa cum este descris in sectiunea corespunzatoare.

-*Bazata pe rezultatul examenului citologic.* La pacientii cu examen citologic pozitiv dar cu endoscopie negativa se recomanda biopsie vezicala selectiva, inclusiv rezectia transuretrala a prostatei (TURP). Daca biopsia selectiva este pozitiva se recomanda BCG intravezical cu BCG de mentinere daca exista raspuns complet la controlul de la 3 luni. Pentru pacientii care nu raspund la BCG sau cu raspuns incomplet se recomanda cistectomie sau un alt agent chimioterapic sau participare la un trial.

Daca biopsiile transuretrale ale vezicii urinare, ale prostatei si ale tractului superior sunt negative, se recomanda urmarirea la 3 luni si apoi la intervale crescatoare. Daca s-a administrat anterior BCG, trebuie avuta in vedere tratamentul de intretinere cu BCG.

Tratamentul carcinomului in situ (CIS)

Tis primar este o leziune de grad inalt a uroteliului. Terapia standard pentru aceasta leziune este rezectia urmată de terapia intravezicală cu BCG. BCG este preferată chimioterapiei intravezicale pe baza unei meta-analize a studiilor randomizate care arată că pacienții cu CIS tratați cu BCG au avut rate mai mari de răspuns complet (68,1% față de 51,5%) și un DOR mai lung în comparație cu chimioterapia intravezicală. Dacă pacientul este incapabil să tolereze BCG, chimioterapia intravezicală poate fi luată în considerare, dar datele care susțin această abordare sunt limitate.

Tratamentul de elecție constă în administrarea de BCG intravezical. BCG 81 mg (TheraCys) sau 50 mg (TICE BCG) în 50 ml ser fiziologic steril instilat în vezica urinară printr-un cateter și menținut timp de 2 ore; se administrează o instilație săptămânală timp de 6 săptămâni. Tratament de întreținere: 81 mg BCG administrat intravezical în zilele 1, 8 și 15 din lunile 3, 6, 12, 18, 24 și 36 după inițiere

Remisiunea completă se obține la 70%, cu durata de supraviețuire de 39 luni. Se face o reevaluare la 3 luni.

Se mai pot administra intravezical Mitomicină C 40 mg, Gemcitabina 2 g, Doxorubicină 50 mg, Epirubicina 90 mg dacă nu tolerează BCC.

La pacienții care nu răspund la BCG sau alt chimioterapic se recomandă cistectomie.

Chimioterapia intravezicală

Administrarea se începe imediat sau la 3-4 săptămâni de la rezecția tumorii. Agentul administrat trebuie să staționeze intravezical 2 ore. Administrarea se face prin intermediul sondei vezicale.

1. Mitomicina C se administrează 40 mg intravezical, săptămânal timp de 6 săptămâni, apoi lunar timp de 1 an. Are GM mare și absorbția în circulație este mică.
2. Gemcitabina se administrează 2000 mg intravezical, săptămânal timp de 6 săptămâni, apoi lunar timp de 1 an.
3. Doxorubicină se folosește în doze de 50mg/ședință sau Epirubicina 90 mg/ședință; au GM mare și nu se absorb în circulația sistemică. Cistita apare la 10-25% din pacienții.

Imunoterapia intravezicală

1. BCG intravezical (bacilul Calmette–Guerin) este o sușă obținută din micobacterium bovis cu efecte stimulatorii pe răspunsul imun. Se începe administrarea la 3-4 săptămâni de la rezecția tumorii. Se administrează o instilație/săptămână timp de 6 săptămâni.

- BCG 81 mg (TheraCys) sau 50 mg (TICE BCG) în 50 ml ser fiziologic steril instilat în vezica urinară printr-un cateter și menținut timp de 2 ore; instilație săptămânală timp de 6 săptămâni.
- Tratament de întreținere: 81 mg BCG administrat intravezical în zilele 1, 8 și 15 din lunile 3, 6, 12, 18, 24 și 36 după inițiere

Ca efecte secundare apar cistita în 5%, semne și simptome ce necesită tratament tuberculostatic. Este cel mai eficient agent în tratamentul tumorilor vezicale superficiale.

Toxicitatea BCG

Există preocupări cu privire la potențialele efecte secundare locale și sistemice severe și la disponibilitatea inconsecventă a BCG. BCG induce un răspuns sistemic imunostimulator nespecific care duce la secreția de citokine proinflamatorii. Acest lucru determină pacienții să prezinte simptome asemănătoare gripei, care pot dura 48 până la 72 de ore. Instilarea BCG în vezică mimează de asemenea o infecție a tractului urinar și poate produce un disconfort local intens. Efectele secundare ale tratamentului au determinat refuzul terapiei BCG de către unii pacienți. Disfuncția locală a fost raportată la 60% dintre pacienți în studiile clinice. Cu toate acestea, efectele secundare sunt tratabile în aproape toate cazurile și nu s-a raportat o creștere a toxicității prin cumularea dozelor. Tratamentul simptomelor cu chinolone și/sau anticholinergicele cu doză unică/zi, pe termen scurt au determinat o scădere a efectelor adverse. O reducere (o treime) a dozei de BCG a fost evaluată pentru posibilă reducere a efectelor secundare. Deși reducerea dozei cu o treime a BCG a fost eficientă, efectele secundare nu au fost reduse. În schimb, alte publicații sugerează că doza de o treime poate reduce efectele secundare. Reducerea dozei poate fi utilizată dacă există simptome locale semnificative în timpul terapiei de mentinere.

Lipsa BCG

A existat o lipsă continuă de BCG în Statele Unite, necesitând dezvoltarea de strategii pentru a prioritiza utilizarea BCG intravezical și pentru a identifica abordări alternative de tratament pentru unii pacienți cu cancer de vezică urinară non-invaziv muscular. Mai multe organizații urologice au emis o notificare subliniind strategii pentru a maximiza îngrijirea pacienților cu cancer de vezică urinară non-invaziv muscular în contextul acestei penurii.

În cazul unui deficit de BCG, prioritatea pentru tratament ar trebui să fie furnizarea pacienților cu cancer de vezică urinară non-invaziv muscular (cT1 de grad înalt sau CIS) cu BCG de inducție. Pentru pacienții care nu primesc BCG, chimioterapia intravezicală poate fi utilizată ca alternativă. Chimioterapiile intravezicale cel mai frecvent utilizate în acest scop sunt gemcitabina și mitomicina. Două meta-analize separate ale studiilor randomizate au raportat că nu au existat diferențe în ceea ce privește riscul de recurență între BCG și mitomicina, deși BCG poate prezenta rezultate mai favorabile din regimurile de întreținere. Alte opțiuni includ epirubicin, valrubicin, docetaxel, gemcitabină/docetaxel secvențial sau gemcitabină/mitomicina secvențial. O altă alternativă la BCG intravezical pentru pacienții cu cancer de vezică urinară non-invaziv muscular cu risc crescut de recurență și, în special, cu risc crescut de progresie, este cistectomia radicală inițială.

O altă opțiune în timpul unei penurii este împărțirea dozei de BCG, astfel încât mai mulți pacienți să poată fi tratați folosind o singură fiolă. În timp ce mai multe studii randomizate au raportat că o treime din doza de BCG a arătat rezultate similare în comparație cu doza completă de BCG, un studiu de fază 3 pe 1355 de pacienți cu cancer de vezică urinară non-invaziv muscular cu risc mediu sau înalt a raportat că pacienții care au primit doza completă de BCG prezintă un interval liber de boală mai lung, comparativ cu cei cărora li s-a administrat o treime din doză. În acest studiu, rata fără boală la 5 ani a fost de 58,5% pentru doza de o treime, comparativ cu 61,7% pentru doza completă. Pe baza acestor date, se recomandă ca o jumătate sau o treime din doză să fie luată în considerare pentru inducția cu BCG în perioadele de deficit și să fie utilizată pentru întreținerea BCG, dacă aprovizionarea permite. BCG de întreținere ar trebui să fie prioritară pentru pacienții cu cancer de vezică urinară non-invaziv muscular (cT1 grad înalt sau CIS) în perioada de întreținere timpurie (de exemplu, 3 și 6 luni după inducție), deși în cazuri de deficit, terapia de inducție cu BCG ar trebui să aibă prioritate față de BCG de întreținere.

Pembrolizumab pentru cancerul vezicii urinare non-invaziv muscular

Pembrolizumab este un inhibitor PD-1 care a fost evaluat ca tratament pentru cancerul vezicii urinare cu CIS, care nu răspunde la BCG, non-invaziv muscular, în studiul KEYNOTE-057 cu un singur braț, de fază II, raportat până în prezent sub formă de abstract. În studiul KEYNOTE-057, 103 pacienți cu CIS cu risc ridicat, cu sau fără tumoare papilară, care au primit tratament anterior cu BCG și nu au putut sau nu au dorit să se supună chistectomiei au fost tratați cu pembrolizumab. Rata de răspuns complet la 3 luni a fost de 38,8%, cu 72,5% din răspunsurile complete menținute la ultima urmărire (mediană 14,0 luni). Prin urmare, din populația totală de studiu, 28% au avut un răspuns complet la momentul ultimei urmăririi. Durata medie a răspunsului complet nu fusese încă atins la momentul analizei. EA de grad ≥ 3 asociate tratamentului au fost raportate la 12,6% dintre pacienți și EA mediate imun la 18,4%. Un pacient a murit ca urmare a colitei asociate tratamentului. Datele clinice incluse în prospectul pentru 96 de pacienți din acest studiu raportează o rată de răspuns complet de 41% și o durată medie de răspuns (DOR) de 16,2 luni cu 46% din răspunsurile complete menținute timp de cel puțin un an.

Supravegherea cancerului vezical Ta, T1, Tis

Pentru cTa de grad înalt, cT1 și Tis, se recomandă urmărirea cu:

-citologie urinară și cistoscopie la intervale de 3 până la 6 luni pentru primii 2 ani și la intervale crescătoare după caz după aceea.

-Imagistica tractului urinar superior trebuie luată în considerare la fiecare 1 până la 2 ani pentru tumorile de grad înalt.

Testele moleculare de urină pentru markerii tumorali uroteliali sunt acum disponibile. Multe dintre aceste teste au o sensibilitate mai bună pentru detectarea cancerului vezicii urinare decât citologia urinară, dar specificitatea este mai mică. Având în vedere acest lucru, evaluarea markerilor tumorali uroteliali urinari poate fi luată în considerare în timpul supravegherii cancerului vezicii urinare cu risc crescut non-invaziv muscular. Cu toate acestea, rămâne neclar dacă aceste teste oferă informații suplimentare care sunt utile pentru detectarea și gestionarea tumorilor vezicii urinare non-invazive musculare.

Pentru pacienții cu cancer de vezică urinară non-invaziv muscular cu risc scăzut, dacă cistoscopia de supraveghere inițială de urmărire este negativă în decurs de 4 luni de la TURBT, următoarea cistoscopie este recomandată după 6 până la 9 luni și apoi anual timp de până la 5 ani. Cistoscopia de urmărire după 5 ani trebuie efectuată numai pe baza indicației clinice. Dincolo de imagistica de bază, imagistica tractului superior nu este indicată fără simptome pentru pacienții cu cancer de vezică urinară cu risc scăzut non-invaziv muscular.

TRATAMENTUL CANCERULUI VEZICAL INVAZIV ÎN MUSCULARA (T2 – T4A)

TURBT (rezecția transuretrala a tumorii vezicale) este tratamentul inițial pentru boala invazivă în musculatura vezicală. Rolul TURBT este de a identifica corect stadiul bolii. Majoritatea tumorilor intravezicale invazive musculare sunt tumori uroteliale high grade. După efectuarea TURBT pentru tratamentul tumorilor cu invazie vezicală este necesar un tratament suplimentar. **Cistectomia radicală cu limfadenectomia pelvină bilaterală precedată de chimioterapia neoadjuvantă este tratamentul standard.**

Toate tumorile invazive musculare sunt clasificate ca fiind carcinoame uroteliale de grad înalt. Cistectomia radicală precedată de chimioterapie neoadjuvantă este tratamentul primar pentru tumorile T2 și T3.

Cistectomia parțială Se recomandă pentru leziuni care se dezvoltă pe domul vezical și nu are asociat Tis în alte zone ale uroteliului.

Polichimioterapie neoadjuvantă pe baza de cisplatin urmată de cistectomie radicală este tratamentul standard.

După cistectomie dacă există pT3-pT4 sau ganglioni pozitivi se recomandă RT adjuvantă sau se consideră CHT adjuvantă pe baza de Cisplatin dacă nu a primit terapie neoadjuvantă.

La pacienții cu cancer vezical urotelial pT3/pT4 pN0-2 după cistectomie radicală se recomandă radioterapie adjuvantă dacă au primit anterior chimioterapie neoadjuvantă.

Supraviețuirea la 5 ani pentru T2 este de 62 – 88%, pentru T3a este de 57-74%, pentru T3b este de 29 – 57%

Rata mortalității este de 1- 2%. Complicațiile apar în 25 – 30%.

2) Radioterapie urmată de cistectomia de salvare (la pacienții la care radioterapia a fost ineficientă) este tratamentul standard în unele țări.

Chimioterapie neoadjuvantă se recomandă înaintea cistectomiei la pacienții cu tumori T2 și T3. A ameliorat supraviețuirea generală cu 5% și supraviețuirea fără semne de boală cu 9%.

Panelul NCCN a întărit recomandările pentru chimioterapia neoadjuvantă pentru pacienții cu cancer de vezică în stadiul II(T2, N0) sau IIIA(T1-T4a, N0-1). Chimioterapia neoadjuvantă urmată de cistectomie radicală este o recomandare de categoria 1. Pacienții cu pierdere de auz sau neuropatie, status de performanță scăzut sau insuficiență renală pot să nu fie eligibili pentru chimioterapie pe bază de cisplatin. Dacă nu se poate administra chimioterapie pe bază de cisplatin neoadjuvant, nu se recomandă chimioterapie neoadjuvantă. Numai cistectomia este o opțiune adecvată pentru acești pacienți. Pentru pacienții cu funcție renală limitată sau disfuncție minimă, se poate lua în considerare administrarea dozei de cisplatină divizată în două

administrari(categoria 2B). Deși doza divizată este o alternativă mai sigură, eficacitatea relativă rămâne nedefinită.

O revizuire a bazei de date naționale despre cancer sprijină inițierea chimioterapiei neoadjuvante cât mai curând posibil, dar nu mai mult de 8 săptămâni, după diagnostic, pentru a preveni suprastadializarea după cistectomia radicală.

Chimioterapia adjuvantă se recomandă la pacienții cu invazie ganglionară, invazie limfovasculară sau pacienții cu tumori T3, T4. Pacienții cu tumori \leq T2, fără invazie ganglionară sau invazie limfovasculară nu necesită chimioterapie adjuvantă.

Ghidul NCCN sugerează că chimioterapia adjuvantă poate fi administrată pacienților cu patologie cu risc crescut care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă și este considerată o recomandare de categoria 2A. Pentru pacienții cu un grad ridicat de selecție care primesc o cistectomie parțială, chimioterapia neoadjuvantă este o recomandare de categoria 2A cu opțiunea de chimioterapie adjuvantă pentru pacienții care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă.

Deși dovezile pentru terapia adjuvantă nu sunt la fel de puternice ca și pentru terapia neoadjuvantă, numărul tot mai mare de date susțin administrarea chimioterapiei adjuvante la pacienții cu risc ridicat de recidivă care nu au primit terapie neoadjuvantă.

Ghidurile NCCN sugerează că chimioterapia adjuvantă poate fi administrată pacienților cu patologie cu risc ridicat care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă și este considerată o recomandare de categoria 2A. Un minim de 3 cicluri pe bază de cisplatină, cum ar fi ddMVAC; gemcitabină plus cisplatină (GC); sau CMV, pot fi utilizate la pacienții supuși chimioterapiei perioperatorii. Regimul și recomandările de dozare se bazează, în principal, pe studii privind boala avansată. Carboplatina nu a demonstrat un beneficiu pe supraviețuire și nu ar trebui să înlocuiască cisplatină în situație perioperatorie. Trebuie remarcat faptul că pacienții cu tumori care sunt *pT2 sau mai mici și care nu au o implicare ganglionară sau invazie limfovasculară după cistectomie sunt considerate a avea un risc mai scăzut* și nu li se recomandă chimioterapie adjuvantă.

Radioterapia adjuvantă

Pacienții cu boală avansată la nivel local (pT3-pT4) au rate ridicate de recidivă pelvină și OS redusă după cistectomie radicală, disecție ganglionară pelviană (PLND) și chimioterapie perioperatorie (recidivă pelvină 20% -45% și supraviețuire la 5 ani de 10%-50%, în funcție de factorii de risc).

Deși nu există date concludente care să demonstreze îmbunătățiri ale OS, este rezonabil să se ia în considerare radioterapia adjuvantă la pacienții cu cancer vezical urotelial pT3/pT4 pN0-2 după cistectomie radicală. Pacienții care îndeplinesc aceste caracteristici, cu *margini chirurgicale pozitive și/sau ganglioni limfatici identificați* în disecția pelviană prezintă rate de eșec pelvin deosebit de ridicate (pană la 40% -45% la 5 ani), iar radioterapia adjuvantă este bine tolerată și îmbunătățește rata de recidivă pelvină. Radioterapia cu o doză de 45 până la 50,4 Gy fără chimioterapie concomitentă poate fi utilizată. La pacienții care nu au avut chimioterapie neoadjuvantă prealabilă, poate fi rezonabil să se facă radioterapie adjuvantă de tip sandwich între ciclurile de chimioterapie adjuvantă. Siguranța și eficacitatea chimioterapiei sensibilizante și a radioterapiei concomitente în situație adjuvantă trebuie studiate în continuare.

Tratament de Prezervare vezicală

Abordările de conservare a vezicii urinare sunt alternative rezonabile la cistectomie pentru pacienții care nu sunt adecvați din punct de vedere medical pentru intervenții chirurgicale și cei care solicită o alternativă la cistectomia radicală. Terapia combinată, chemoradioterapia, ca alternativă la cistectomia imediată pentru cancerul de vezică invaziv muscular este aprobată de mai multe organizații internaționale care au elaborat ghiduri bazate pe dovezi și recomandări.

Decizia de a utiliza o abordare conservatoare a vezicii urinare se bazează parțial pe localizarea leziunii, profunzimea invaziei, mărimea tumorii, statusul uroteliului "neimplicat" și statusul

pacientului (de exemplu, capacitatea vezicii urinare, funcția vezicii urinare, comorbidități). Conservarea vezicii urinare ca alternativă la cistectomie este în general rezervată pacienților cu tumori solitare mai mici, ganglioni negativi, fără CIS, fără hidronefroză legată de tumora și funcție vezicală bună preterapeutică.

TURBT maximal cu chimioradioterapie concomitentă trebuie administrate ca tratament primar pentru acești pacienți.

Chimioradioterapia concomitentă după TURBT

Radioterapie cu chimioterapie concomitentă pe bază de cisplatin ca radiosensibilizator este cea mai frecventă și bine studiată metoda de Chimioradioterapie utilizată pentru a trata cancerul vezicii urinare invaziv-muscular. După un TURBT complet, se administrează radioterapie externă în doză de 40 Gy. Două doze de cisplatin concomitent sunt administrate în săptămânile 1 și 4. După această fază de inducție, o reevaluare endoscopică este realizată. Dacă boala reziduală se observă, se recomandă cistectomie. În cazul în care boala nu este vizibilă iar citologia și biopsia sunt negative (T0), se suplimentează radioterapia externă cu o doză de 25 Gy de consolidare, administrată împreună cu o doză suplimentară de cisplatină. Pacientul este apoi urmărit prin citologie și cistoscopie.

Radioterapia după TURBT ca tratament primar

Radioterapia este inferioară radioterapiei combinate cu chimioterapie pentru pacienții cu tumori invazive ale vezicii urinare și nu este considerată standard pentru pacienții care pot tolera terapia combinată.

Radioterapia singură este indicată numai pentru cei care nu tolerează cistectomia sau chimioterapia datorită comorbidităților medicale.

Tratamentul în tumori stad IVA (T4b sau ganglioni pozitivi, M1 a)

Pentru pacienții care nu prezintă boala ganglionară pe CT abdominală/pelvină sau RMN sau biopsie, recomandarea de tratament primar include 2 până la 3 cure de chimioterapie cu sau fără radioterapie urmate de evaluarea cu TURBT, cistoscopie și CT abdominal și pelvin. Dacă nu există nici o dovadă de tumora după chimioterapia primară, poate fi luat în considerare un regim de chimioterapie de consolidare sau completarea radioterapiei definitive. În general, boala în stadiul IVA este considerată inoperabilă. Cu toate acestea, la pacienții cu boala care răspunde la tratament, cistectomia poate fi o opțiune dacă tumora devine tehnic rezecabilă.

Tratamentul cancerului vezical metastatic.

- 1). **Chimioterapia** Polichimioterapia bazată pe Cisplatin a produs răspunsuri complete la 40% din pacienți și reprezintă terapia standard pentru cancerul vezical cu metastaze ganglionare. Cele mai utilizate scheme de chimioterapie sunt: ddMVAC; gemcitabină plus cisplatină (GC); sau CMV.
- 2). **Tratamentul chirurgical** Se recomandă fulgurația tumorilor mari care sângerează necontrolabil sau care determină simptome iritative severe. Ocazional în funcție de simptomatologie se poate recomanda cistectomia și deviație urinară paliativă.
- 3). **Radioterapia** ameliorează hemoragia la 50% din pacienți și durerea locală în zonele cu invazie osoasă.
- 4). **Metastazectomia** poate fi o opțiune valabilă de tratament pentru anumiți pacienți cu cancer de vezică metastatic, în special cei cu răspuns favorabil la terapia sistemică, leziuni metastatice solitare și boala pulmonară sau ganglionară.

RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL CANCERULUI VEZICII URINARE CU INVAZIE MUSCULARĂ

Tratamentul tumorilor în stadiul II și IIIA

Tumorile care sunt limitate la organe (T2, stadiul II) au un prognostic mai bun decât cele care s-au extins prin peretele vezicii urinare în grăsimea perivesicală (T3) și mai departe. tumori T4a Tumorile T4a implică stroma prostatică, uterul sau vaginul și sunt de obicei gestionate chirurgical similar cu tumorile T3.

Tratamentul chirurgical primar pentru boala în stadiul II și IIIA este o cistectomie radicală și limfadenectomie pelviană. Se recomandă chimioterapia neoadjuvantă (categoria 1).

Cistectomia parțială împreună cu chimioterapia neoadjuvantă pe bază de cisplatină poate fi luată în considerare pentru boala în stadiul II (cT2, N0) cu o singură tumoră într-o locație adecvată și fără prezență de Tis. Cistectomia parțială nu este o opțiune pentru pacienții în stadiul III. Dacă nu se administrează chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatină, chimioterapia postoperatorie adjuvantă poate fi luată în considerare pe baza riscului patologic, cum ar fi ganglioni pozitivi, margini pozitive sau leziuni pT3–T4.

Radioterapia (RT) adjuvantă este o altă opțiune pentru acești pacienți (categoria 2B).

Conservarea vezicii urinare cu TURBT maximă urmată de chimioradioterapie concomitentă este o altă opțiune de tratament primară de categoria 1 pentru acești pacienți. Candidații pentru această abordare de prezervare a vezicii urinare includ pacienți cu tumori care se prezintă fără hidronefroză sau cu tumori care permit o TURBT vizibil completă sau maximă. Radioterapia cu chimioterapie concomitentă pe bază de cisplatină sau 5-FU plus mitomicina ca radiosensibilizant este cea mai frecventă metodă de chimioradiere bine studiată utilizată pentru tratarea cancerului vezical invaziv muscular.

Se recomandă următoarele regimuri de radiosensibilizare: cisplatin plus 5-FU; cisplatin plus paclitaxel; 5-FU plus mitomicina C; și cisplatină singur.

Chimioterapia dublete este, în general, preferată. Gemcitabină în doză mică (categoria 2B) poate fi considerată ca un regim alternativ.

După o TURBT completă, se administrează 60 până la 66 Gy de RT cu fascicul extern (EBRT). Două doze de chimioterapie radiosensibilizantă concomitentă pot fi administrate în săptămânile 1 și 4 (deși sunt posibile și programe săptămânale).

Alternativ, o doză de inducție de radioterapie de 40 până la 45 Gy poate fi administrat după TURBT complet. Starea generală a tumorii trebuie reevaluată la 2 până la 3 luni după tratament. Dacă nu este detectată nicio tumoare reziduală, observația este adecvată. Dacă boala reziduală este prezentă, consolidarea chirurgicală a bolii reziduale din vezica urinara sau tratamentul boli metastatice sunt adecvate. Dacă boala reziduală este Tis, Ta sau T1, poate fi luată în considerare BCG intravezical. La pacienții c boală comorbidă extinsă sau stare de performanță slabă care nu sunt candidați la cistectomie, opțiunile de tratament includ *chimioradierea concomitentă (de preferat, categoria 1) sau radioterapia în monoterapie. TURBT este o altă opțiune pentru pacienții cu boală în stadiul II care nu sunt candidați la cistectomie. Pe baza dovezilor de nivel înalt care arată superioritatea fata de radioterapie, se recomandă chimioradioterapia ca opțiune preferată pentru acești pacienți. Starea generală a tumorii trebuie reevaluată la 2 până la 3 luni după tratament. Dacă nu este evidentă nicio tumoare, pacientul trebuie supravegheat. Dacă se observă o tumoare, se poate acorda terapie sistemică, chimioradioterapie sau radioterapie concomitentă (dacă nu există radioterapie anterioară), TURBT sau cea mai bună îngrijire de susținere.*

Tratamentul tumorilor în stadiul IIIB

Tratamentul primar pentru boala în stadiul IIIB (cT1–T4a, N2–3) poate include *fie terapia sistemică de reducere a stadiilor, fie chimioradioterapie concomitentă. Un studiu bazat pe 659 de pacienți cu cancer de vezică urotelial cT1–T4a, cu ganglioni pozitivi a testat eficacitatea chimioterapie de inducție pentru downstaging patologic. Pentru boala cN1, downstaging patologic complet a fost realizat la 39% dintre pacienții care au primit chimioterapie de inducție, comparativ cu 5% dintre pacienții care nu au primit chimioterapie de inducție. Pentru cN2-3, rata*

de downstaging patologic a fost de 27% față de 3% pentru aceste două grupuri. OS a fost, de asemenea, îmbunătățită la pacienții care au primit chimioterapie de inducție .

Un alt studiu a analizat rezultatele a 1783 de pacienți cu cancer de vezica urinara cu ganglioni pozitivi clinic care au fost tratați numai cu chimioterapie (n = 1388) sau chimioradioterapie (n = 395).173 Acest studiu a constatat ca pacientii tratați cu chimioradioterapie au avut un OS mediană mai mare decât cei tratați cu chimioterapie (19,0 luni vs. 13,8 luni. Cistectomia ca tratament primar sau pentru paliativ chirurgicală poate fi adecvată în situații foarte selectate, cum ar fi la pacienții cu simptome locale limitante și/sau cei cu comorbidități care împiedică administrarea chimioterapiei.

Starea tumorii trebuie reevaluată la 2 până la 3 luni după tratament prin imagistică a toracelui, abdomenului și pelvisului folosind CT cu contrast. Dacă nu există dovezi de boală la distanță la reevaluarea imagistică, se recomandă evaluarea cistoscopică suplimentară a răspunsului tumoral în vezică urinară.

Gestionarea ulterioară a bolii depinde de răspunsul la tratamentul primar. Pacienții care au primit terapie sistemică de reducere a stadiilor și au avut un răspuns complet la boală pot fi apoi tratați ulterior cu cistectomie sau chimioradioterapie sau pot fi observați până la recidiva bolii, în funcție de caracteristicile specifice pacientului.

Pacienții care au primit terapie sistemică de reducere a stadiilor și au prezentat un răspuns parțial pot fi tratați cu cistectomie sau chimioradioterapie (pentru boala persistentă limitată la vezica urinară) sau tratați ca boală metastatică cu linii suplimentare de terapie sistemică (pentru boala la distanță).

Pacienții care au avut progresie a bolii în urma terapiei sistemice primare de downstaging pot fi tratați ca boala metastatică, cu linii suplimentare de terapie sistemică.

Pacienții cu răspuns complet la boală după chimioradioterapie concomitentă trebuie observați până la recidiva bolii. Răspunsurile parțiale la chimioradioterapie concomitentă pot fi tratate ulterior cu consolidare chirurgicală (pentru boala reziduală limitată la vezică), luarea în considerare a BCG intravezical (pentru boala reziduală Tis, Ta sau T1) sau tratată ca boală metastatică cu terapie sistemică (pentru boala restantă în afara vezicii urinare). Progresia după chimioradioterapie concomitentă poate fi tratată ca boală metastatică cu terapie sistemică.

Tratamentul tumorilor în stadiul IVA

Stadiul IVA include pacienții cu boală cT4b, orice N, M0 sau orice T, orice N, M1a. Pentru pacienții cu boală în stadiul IVA, opțiunile de tratament diferă în funcție de prezența metastazei la distanță (M0 vs. M1a).

Recomandările de tratament primar pentru pacienții cu boală M0 includ *terapia sistemică* sau *chimioradioterapie concomitentă*, urmată de evaluare cu cistoscopie, EUA, TURBT și imagistică a abdomenului și pelvisului. Dacă nu există nicio dovadă de tumoră după tratamentul primar, pacientul poate fi tratat cu terapie sistemică de consolidare sau poate fi inițiat un tratament adjuvant cu chimioradioterapie dacă pacientul nu a primit radioterapie anterior. În general, boala în stadiul IVA este considerată nerezecabilă. Cu toate acestea, la pacienții cu boală care răspunde la tratament, cistectomia poate fi o opțiune dacă tumora devine rezecabilă din punct de vedere tehnic. Dacă boala reziduală este observată în urma evaluării după terapia primară, se recomandă terapia sistemică sau cistectomia. Terapia sistemică poate include un inhibitor al punctului de control, chimioradioterapie (dacă nu există radioterapie anterioară) sau chimioterapie.

Cistectomia, dacă este fezabilă, este o opțiune.

Pacienții cu boală M1a trebuie să primească terapie sistemică ca tratament primar. Acei pacienți selectați cu boală metastatică tratați cu intenție curativă ar trebui evaluați cu cistoscopie, EUA, TURBT și imagistică abdominală/pelvină. Dacă se observă un răspuns complet în urma tratamentului primar al bolii metastatice, acești pacienți pot primi concomitent

chimioradioterapie sau cistectomie. Dacă boala rămâne stabilă sau progresează după terapia primară, acești pacienți trebuie să urmeze tratamentul pentru boala metastatică.

Urmărire

Rezultatele unei meta-analize a 13.185 de pacienți care au suferit cistectomie au raportat o prevalență de 0,75% până la 6,4% a recurenței tractului superior. Supravegherea prin citologie de urină sau imagistica tractului superior a detectat recidive în 7% și, respectiv, 30% din cazuri.

Urmărirea după o cistectomie ar trebui să includă citologia urinei, testele funcției hepatice, creatinina și electroliții. Imagistica toracelui, abdomenului tractului superior și pelvisului trebuie efectuată la intervale în funcție de riscul de recidivă. Pacienții trebuie monitorizați anual pentru deficiența de vitamina B12 dacă s-a creat o deviere urinară continenta. Luați în considerare citologia de spălare a uretrei pentru pacienții cu conductă ileală sau deviere continenta cateterizabilă, în special dacă Tis a fost găsit în vezica urinară sau uretra prostatică.

Urmărirea după o cistectomie parțială este similară cu cea pentru o cistectomie radicală, cu adăugarea de monitorizare a recăderii vezicii urinare prin examene citologice în serie și cistoscopii (poate include biopsie de cartografiere selectată).

Pentru pacienții care au vezica urinară conservată, există riscul de recidivă în vezica urinară sau în alta parte a tractului urotelial și la distanță. Studiile imagistice și testele de laborator ar trebui efectuate așa cum este descris în urmărirea post-cistectomie. În plus, monitorizarea continuă a uroteliului cu cistoscopie și citologii urinare cu sau fără biopsie cartografică este o parte de rutină a managementului tuturor cazurilor în care vezica urinară este conservată.

Cancer de vezică urotelial metastatic (stadiul IVB)

Aproximativ 5% dintre pacienți au boală metastatică în momentul diagnosticării. În plus, aproximativ jumătate din toți pacienții recidivează după cistectomie în funcție de stadiul patologic al tumorii și statusul ganglionilor. Recidivele locale reprezintă aproximativ 10% până la 30% din recidive, în timp ce metastazele la distanță sunt mai frecvente.

Dacă se suspectează metastaza, este necesară o analiză suplimentară pentru a evalua amploarea bolii. Aceasta include o tomografie toracică și o scanare osoasă dacă nivelurile enzimice sunt anormale sau pacientul prezintă semne sau simptome de implicare a scheletului. Ar trebui luată în considerare imagistica sistemului nervos central (SNC). Trebuie obținută o rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) pentru a evalua eligibilitatea pacientului pentru cisplatină. Testarea moleculară ar trebui efectuată și pentru pacienții cu boală metastatică

Pacienții care prezintă boală metastatică diseminată sunt, în general, tratați cu terapie sistemică. Metastazectomia și/sau radioterapia paliativă a metastazelor pot fi, de asemenea, utile pentru pacienți selectați.

Metastazectomie pentru boala oligometastatică

Pacienții foarte selecționați cu boală oligometastatică care nu prezintă dovezi de progresie rapidă pot beneficia de metastazectomie după răspunsul la terapia sistemică. Deși există date prospective limitate care susțin rolul metastazectomiei pentru tratamentul cancerului vezicii urinare uroteliale, mai multe studii retrospective au demonstrat că metastazectomia poate fi o opțiune de tratament validă pentru anumiți pacienți cu cancer de vezică urinară metastatic, în special cei cu răspuns favorabil la terapia sistemică, metastaza solitară, leziuni și sedii de boală în plămâni sau ganglioni limfatici.

O revizuire sistemică și o meta-analiză a studiilor disponibile, incluzând un total de 412 pacienți cu carcinom urotelial metastatic, au raportat o îmbunătățire a OS la pacienții care au suferit metastazectomie, comparativ cu tratamentul nechirurgical al leziunilor metastatice. Supraviețuirea la cinci ani în aceste studii a variat între 28% și 72%. O altă analiză bazată pe 497 de pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani care au avut cel puțin o metastazectomie pentru tratamentul carcinomului urotelial a constatat că, cu o selecție atentă a pacientului, metastazectomia este sigură și poate fi asociată cu supraviețuirea pe termen lung la această populație de pacienți.

Datorită dovezilor limitate care susțin metastasectomia pentru cancerul vezicii urinare și naturii adesea extinse și dificile a intervenției chirurgicale, este important să se selecteze cu atenție pacienții adecvați pentru metastazectomie, inclusiv luarea în considerare a stării de performanță a pacientului, a comorbidităților și a tabloului clinic general.

Testare moleculară/genomică

Se recomandă efectuarea testelor moleculare/genomice pentru cancerul vezicii urinare în stadiile IVA și IVB și pot fi luate în considerare pentru stadiul IIIB. Această testare ar trebui să fie efectuată numai în laboratoare care sunt certificate CLIA-88 ca fiind calificate pentru a efectua teste de patologie moleculară extrem de complexe. Panelul NCCN pentru cancerul vezicii urinare recomandă ca testarea moleculară/genomică să fie efectuată timpuriu, în mod ideal la diagnosticarea cancerului de vezică urinară avansat, pentru a facilita luarea deciziilor de tratament și pentru a preveni întârzierile în administrarea liniilor ulterioare de terapie. Pe lângă determinarea eligibilității pentru terapiile aprobate de FDA, testarea moleculară/genomică poate fi utilizată pentru a verifica eligibilitatea pentru studiile clinice.

Pe baza aprobării FDA pentru erdafitinib, testarea moleculară ar trebui să includă analiza pentru modificări genetice FGFR3 sau FGFR2. Pentru anumiți pacienți care nu sunt eligibili pentru a primi cisplatină, inhibitorii punctului de control atezolizumab sau pembrolizumab pot fi luați în considerare pentru terapia de primă linie pe baza rezultatelor testării PD-L1. Cele mai frecvent identificate modificări genetice relevante clinic au fost inhibitorul kinazei 2A dependent de ciclină (CDKN2A, 34%), FGFR3 (21%), subunitatea catalitică a fosfatidilinozitolului 3-kinazei alfa (PIK3CA, 20%) și ERBB2 (17%).

Chimioterapia pentru boala metastatică

Regimul specific de chimioterapie recomandat depinde parțial de prezența sau absența comorbidităților medicale, cum ar fi bolile cardiace și disfuncția renală, împreună cu clasificarea riscului pacientului în funcție de amploarea bolii. În general, supraviețuirea pe termen lung cu chimioterapie combinată în monoterapie a fost raportată numai la pacienții cu risc bun, definiți ca cei cu stare bună de performanță, fără boală viscerală (adică, ficat, plămâni) sau osoasă și niveluri normale de fosfatază alcalină sau dehidrogenază lactică. Pacienții cu risc scăzut, definiți ca cei cu stare de performanță slabă sau boală viscerală, au demonstrat în mod constant o toleranță foarte slabă la programele de combinație multiagent și puține remisii complete, care sunt premise pentru vindecare.

GC și ddMVAC sunt utilizate în mod obișnuit în combinații care au demonstrat beneficii clinice.

Atât GC cât și ddMVAC cu suport pentru factorul de creștere sunt recomandări de categoria 1 pentru boala metastatică.

Regimurile alternative de primă linie includ, de asemenea, regimurile pe bază de carboplatin sau taxani (categoria 2B) sau chimioterapia cu un singur agent.

Starea de performanță a pacientului este un factor determinant major în alegerea unui regim.

Regimurile cu profiluri de toxicitate mai scăzute sunt recomandate la pacienții cu status hepatic sau renal compromis sau afecțiuni comorbide grave.

La pacienții care nu sunt eligibili pentru cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 sau la pacienții care nu sunt eligibili pentru nicio chimioterapie care conține platină, atezolizumab sau pembrolizumab sunt opțiuni adecvate de primă linie

Alternativ, carboplatina poate fi înlocuită cu cisplatină în situația metastatică pentru pacienții ineligibili pentru cisplatină, cum ar fi cei cu un RFG mai mic de 60 ml/min. Un studiu de fază II/III a evaluat 2

regimuri care conțin carboplatină la pacienții inapți din punct de vedere medical (starea de performanță 2). Rata globală de răspuns (ORR) a fost de 42% pentru gemcitabină plus carboplatină și 30% pentru metotrexat, carboplatin și vinblastină. Cu toate acestea, ratele de

răspuns au scăzut la 26% și, respectiv, 20%, cu o toxicitate crescută în rândul pacienților care erau atât inapți, cât și cu insuficiență renală (GFR <60 ml/min).

Regimurile alternative, inclusiv cisplatină/paclitaxel, gemcitabină/paclitaxel, cisplatin/gemcitabină/paclitaxel, carboplatină/gemcitabină/paclitaxel și cisplatină/gemcitabină/docetaxel, au demonstrat o activitate modestă la pacienții cu cancer de vezică urinară în trialuri de faza I– II.

Deși datele actuale sunt insuficiente pentru a recomanda regimurile alternative de mai sus ca opțiuni de rutină de primă linie, Regimurile care nu conțin cisplatină pot fi luate în considerare la pacienții care nu pot tolera cisplatină din cauza insuficienței renale sau a altor comorbidități.

În plus, doi inhibitori ai punctelor de control, atezolizumab și pembrolizumab, au fost aprobați de FDA pentru utilizare ca terapie de primă linie la anumiți pacienți.

Independent de regimul specific utilizat, pacienții cu boală metastatică sunt reevaluați după 2 până la 3 cicluri de chimioterapie, iar tratamentul este continuat încă 2 cicluri la pacienții a căror boală răspunde sau rămâne stabilă. Chimioterapia poate fi continuată pentru maximum 6 cicluri, în funcție de răspuns. Dacă nu se observă niciun răspuns după 2 cicluri sau dacă se întâlnesc morbidități semnificative, se recomandă o modificare a terapiei, ținând cont de starea curentă de performanță a pacientului, amplexarea bolii și terapia anterioară specifică. O modificare a terapiei este, de asemenea, recomandată pentru pacienții care prezintă recidive sistemice după chimioterapie adjuvantă.

Pentru pacienții care prezintă fie răspuns, fie boală stabilă după cursul complet de chimioterapie de primă linie pe bază de platină, se recomandă terapia de întreținere cu inhibitorul PD-L1, avelumab. Rezultatele intermediare ale studiului randomizat de fază III JAVELIN Bladder 100 au arătat că avelumab a prelungit semnificativ OS la toți pacienții comparativ cu cea mai bună îngrijire de susținere în monoterapie (OS mediană de 21,4 luni vs. 14,3 luni).

Beneficiul OS a fost observat la toate subgrupurile prespecificate, inclusiv la pacienții cu tumori PD-L1 pozitive. EA de grad ≥ 3 au fost raportate la 47,4% dintre pacienții tratați cu avelumab, comparativ cu 25,2% dintre cei cu cea mai bună îngrijire de susținere în monoterapie.

Chirurgia sau radioterapia pot fi fezabile în cazuri foarte selectate pentru pacienții care prezintă un răspuns parțial major într-o tumoră primară nerezecabilă anterior sau care au un loc unic de boală reziduală care este rezecabil după chimioterapie. În serii selectate, s-a demonstrat că această abordare oferă un beneficiu de supraviețuire. Dacă boala este rezecată complet, pot fi luate în considerare 2 cicluri suplimentare de chimioterapie, în funcție de toleranța pacientului

Recomandări pentru terapii țintite

Grupul NCCN recomandă pembrolizumab, nivolumab, avelumab sau erdafitinib ca opțiuni preferate de terapie sistemică de linia a doua după terapia pe bază de platină.

Atezolizumab și pembrolizumab sunt, de asemenea, recomandate ca opțiuni preferate de terapie de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 sau la pacienții care nu sunt eligibili pentru nicio chimioterapie care conține platină, indiferent de exprimarea PD-L1. pentru boală local avansată sau metastatică.

Avelumab este, de asemenea, recomandat ca terapie de întreținere după tratamentul cu un regim de primă linie care conține platină. Pe lângă opțiunile de chimioterapie, erdafitinib este, de asemenea, recomandat pentru terapia sistemică de linia a doua după un inhibitor al punctului de control de linie întâi și ca opțiune de terapie de linie a treia sau ulterioară pentru pacienții care au primit deja atât o terapie care conține platină, cât și un inhibitor al punctului de control, dacă este eligibil pe baza modificărilor genetice FGFR3 sau FGFR2. Enfortumab vedotin este, de asemenea, recomandat ca opțiune de terapie sistemică ulterioară preferată. Cu excepția pembrolizumabului ca opțiune de tratament de linia a doua, post-platină (categoria 1), utilizarea terapiilor țintite sunt toate recomandări de categoria 2A.

FDA a aprobat inhibitorii PD-L1 *atezolizumab și avelumab*, precum și inhibitorii PD-1 *nivolumab și pembrolizumab* pentru pacienții cu carcinom urotelial. *Pembrolizumab, nivolumab și avelumab sunt aprobate pentru tratamentul carcinomului cu celule uroteliale local avansat sau metastatic care a progresat în timpul sau după chimioterapie pe bază de platină sau care a progresat în decurs de 12 luni de la chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă care conține platină, indiferent de nivelul de expresie al PD-L1.*

În plus, atezolizumab și pembrolizumab sunt aprobate ca opțiuni de tratament de primă linie pentru pacienții cu carcinom cu celule uroteliale local avansat sau metastatic, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 sau la pacienții care nu sunt eligibili pentru nicio chimioterapie ce conține platină indiferent de expresia PD-L1.

Pembrolizumab

Pembrolizumab este un inhibitor PD-1 care a fost evaluat ca terapie de linia a doua pentru pacienții cu cancer de vezică urinară care au primit anterior terapie pe bază de platină și ulterior au progresat sau au metastazat. Un studiu deschis, randomizat, de fază III a comparat pembrolizumab cu chimioterapia (paclitaxel, docetaxel sau vinflunină) la 542 de pacienți cu carcinom urotelial avansat care a recidivat sau a progresat după chimioterapie pe bază de platină. Datele din acest studiu au arătat un OS median mai lung pentru pacienții tratați cu pembrolizumab în comparație cu chimioterapie (10,3 luni vs. 7,4 luni; P = 0,002).

Rezultatele acestui studiu de fază 3 au determinat grupul NCCN să atribuie pembrolizumab o recomandare de categoria 1 ca terapie de linia a doua.

În mai 2018, FDA a emis o alertă de siguranță pentru utilizarea pembrolizumab și atezolizumab în prima linie, care a avertizat că evaluările timpurii ale datelor din 2 studii clinice în desfășurare (KEYNOTE-361 și IMvigor-130) au arătat o scădere a supraviețuirii la pacienții care au primit pembrolizumab sau atezolizumab ca monoterapie de primă linie în comparație cu cei care primesc terapie pe bază de cisplatină sau carboplatină. Pe baza acestor date, informațiile de prescriere pembrolizumab au fost ulterior modificate pentru a restricționa utilizarea de primă linie la pacienții care fie 1) nu sunt eligibili pentru cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 măsurată printr-un scor pozitiv combinat (CPS) de cel puțin 10; sau 2) nu sunt eligibili pentru nicio chimioterapie care conține platină, indiferent de statutul PD-L1.

Doza administrată:

Pembrolizumab 200mg IV in 30 minute in ziua 1

Repetă la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă sau până la completarea a 24 de luni de tratament

sau

Pembrolizumab 400mg IV in 30 minute in ziua 1

Repetă la 42 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă sau până la completarea a 24 de luni de tratament

Atezolizumab

În mai 2018, FDA a emis o alertă de siguranță pentru utilizarea pembrolizumab și atezolizumab în prima linie, care a avertizat că evaluările timpurii ale datelor din 2 studii clinice în desfășurare (KEYNOTE-361 și IMvigor-130) au arătat o scădere a supraviețuirii la pacienții care au primit pembrolizumab sau atezolizumab ca monoterapie de primă linie în comparație cu cei care primesc terapie pe bază de cisplatină sau carboplatină. Pe baza acestor date, informațiile de prescriere a atezolizumab au fost ulterior modificate pentru a restricționa utilizarea de primă linie la pacienții care fie 1) nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu cisplatină și ale cărei tumori exprimă PD-L1 măsurat prin celulele imune care infiltrează tumora colorate cu PD-L1 care

acoperă cel puțin 5% din suprafața tumorii; sau 2) nu sunt eligibile pentru nicio chimioterapie care conține platină, indiferent de nivelul de exprimare a tumorii PD-L1.

Atezolizumab a fost, de asemenea, investigat pentru pacienții cu carcinom urotelial metastatic post-tratament cu platină, deși nu mai este aprobat de FDA sau recomandat de NCCN în acest context. Prin urmare, panelul NCCN nu recomandă atezolizumab ca opțiune după terapia de primă linie pe bază de platină, deși este încă recomandat în indicația sa de primă linie.

Doza administrată:

Atezolizumab 840 mg IV în ziua 1

Repetă la 14 zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Sau

Atezolizumab 1200 mg IV în ziua 1

Repetă la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

sau

Atezolizumab 1600 mg IV în ziua 1

Repetă la 28 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Nivolumab

Date dintr-un studiu de fază II la pacienți cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic, care au progresat după cel puțin un regim cu platină a raportat o ORR la 52 din 265 de pacienți (19,6%) în urma tratamentului cu nivolumab care nu a fost afectat de statusul tumoral PD-1. Din cei 270 de pacienți înrolați în studiu, gradul Au fost raportate 3 sau 4 reacții adverse asociate tratamentului la 18% dintre pacienți. Trei decese ale pacienților au fost rezultatul tratamentului. Mediana OS a fost de 8,74 luni. Pe baza expresiei PD-L1 de mai puțin de 1% și 1% sau mai mare, OS a fost de 5,95 luni până la 11,3 luni, respectiv.

Nivolumab 240 mg IV în 30 minute în ziua 1

Repetă la 14 zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

sau

Nivolumab 480 mg IV în 30 minute în ziua 1

Repetă la 28 zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Avelumab

Avelumab este un alt inhibitor al PD-L1 aflat în prezent în studii clinice pentru a-și evalua activitatea în tratamentul cancerului de vezică urinară. Rezultatele studiului de fază 1b pentru 44 de pacienți cu boală refractară la platină au demonstrat o ORR de 18,2% care a constat din 5 răspunsuri complete și 3 răspunsuri parțiale după tratamentul cu avelumab. PFS mediană a fost de 11,6 săptămâni, iar OS mediană a fost de 13,7 luni cu o rată OS de 54,3% la 12 luni. AE de gradul 3 sau 4 legate de tratament au apărut la 6,8% dintre pacienții tratați cu avelumab.

Avelumab este, de asemenea, recomandat ca terapie de întreținere după tratamentul de primă linie care conține platină.

Doza administrată:

Avelumab 800mg IV în 60 de minute în ziua 1

Se repetă la 14 zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Premedicația reacțiilor adverse constă din Diphenhidramina 12,5-50 mg PO/IV cu 30-60 minute înainte de avelumab (sau loratadina 10 mg cu 30-60 minute înainte de avelumab) asociat cu

Acetaminofen 650-1000mg PO cu 30-60 minute înainte de avelumab

Erdafitinib

Erdafitinib este un inhibitor pan-FGFR care a fost evaluat într-un studiu global, deschis de fază II, pe 99 de pacienți cu o modificare prespecificată a FGFR, care fie au primit anterior chimioterapie, fie care nu au fost eligibili pentru cisplatină, nu au fost tratați cu chimioterapie. Dintre acești pacienți, 12% au fost naivi la chimioterapie și 43% au primit 2 sau mai multe linii de terapie

anterioare. ORR confirmat a fost de 40% constând din 3% răspunsuri complete și 37% răspunsuri parțiale.

Printre pacienții care au primit anterior imunoterapie, ORR confirmată a fost de 59%. Mediana PFS a fost de 5,5 luni, iar OS mediană a fost de 13,8 luni. EA de grad ≥ 3 asociate tratamentului au fost raportate la 46% dintre pacienți și 13% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza EA. Pe baza acestor date, FDA a aprobat erdafitinib pentru pacienții cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic care a progresat în timpul sau după chimioterapie pe bază de platină și ale căror tumori prezintă modificări genetice FGFR3 sau FGFR2 susceptibile.

Erdafitinib este disponibil ca tablete de 3 mg, 4 mg și 5 mg

Doze administrate:

8mg PO zilnic zilele 1-14 ale ciclului 1 urmat de

9mg PO zilnic zilele 15-28 ale ciclului 1 (se crește doza în funcție de tolerabilitate după 14-21 de zile dacă fosfatul seric este $< 5,5$ mg/dl și nu există perturbări oculare sau $>$ de gradul 2 de toxicitate urmat de 9mg PO zilnic, zilele 1-28 ale ciclului 2

Enfortumab Vedotin

Enfortumab vedotin este un conjugat anticorp-medicament nectin-4 care a fost evaluat într-un studiu global de fază II, cu un singur braț, pe 125 de pacienți cu carcinom urotelial metastatic care au primit anterior atât un regim de chimioterapie care conține platină, cât și un inhibitor al punctului de control PD-1/PD-L1. ORR confirmat a fost de 44% inclusiv 12% răspunsuri complete. Rate de răspuns similare au fost observate la subgrupuri de pacienți cu metastaze hepatice și la cei fără răspuns la terapia anterioară cu inhibitori ai punctelor de control. DOR mediană a fost de 7,6 luni. AE de grad ≥ 3 asociate tratamentului au fost raportate la 54% dintre pacienți, iar AE legate de tratament au dus la reduceri ale dozei sau la întreruperea tratamentului la 32% și, respectiv, 12% dintre pacienți.

Doza administrată

Enfortumab Vedotin-ejfv 1,25 mg/kg (maxim 125 mg) IV în 30 de minute în zilele 1,8,15. Repeta la 28 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabile

RECOMANDĂRI NCCN PENTRU TERAPII ȚINTITE

Pe baza acestor date, grupul NCCN recomandă pembrolizumab, nivolumab, avelumab sau erdafitinib ca opțiuni preferate de terapie sistemică de linia a doua după terapia pe bază de platină. Atezolizumab și pembrolizumab sunt, de asemenea, recomandate ca opțiuni preferate de terapie de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 sau la pacienții care nu sunt eligibili pentru nicio chimioterapie care conține platină, indiferent de exprimarea PD-L1 pentru boală local avansată sau metastatică.

Avelumab este, de asemenea, recomandat ca terapie de întreținere după tratamentul cu un regim de primă linie care conține platină.

Pe lângă opțiunile de chimioterapie, erdafitinib este, de asemenea, recomandat pentru terapia sistemică de linia a doua după un inhibitor al punctului de control de linie întâi și ca opțiune de terapie de linie a treia sau ulterioară pentru pacienții care au primit deja atât o terapie care conține platină, cât și un inhibitor al punctului de control, dacă este eligibil pe baza modificărilor genetice FGFR3 sau FGFR2. Enfortumab vedotin este, de asemenea, recomandat ca opțiune preferată de terapie sistemică ulterioară. Cu excepția pembrolizumabului ca opțiune de tratament de linia a doua, post-platină (categoria 1), utilizarea terapiilor țintite sunt toate recomandări de categoria 2A.

TERAPII TINTITE NERECOMANDATE

Panelul NCCN a votat pentru eliminarea atezolizumab și durvalumab ca opțiuni de tratament pentru pacienții cu carcinom urotelial metastatic în situație post-platină.

MODALITATI TERAPEUTICE

TRATAMENTUL CHRURGICAL

Rezectia transuretrala a tumorii vezicale(TURBT)

Majoritatea pacienților cu tumori Tis, Ta, T1 sunt tratați prin rezecție transuretrală și mai rar fulgurația tumorii. Supraviețuirea la 5 ani este de 80%, recidiva este frecventă și apare la 71% – 80%.

Recidiva este tratată prin repetarea rezecției transuretrale.

Rezectia transuretrala este obligatorie pentru a obtine un diagnostic anatomopatologic și stadializare corectă. Ea implică înlăturarea porțiunii endoluminale a leziunii și biopsia mușchiului detrusor subiacent al vezicii urinare. Specimenele trebuie notate și trimise separat la patolog (porțiunea endoluminală, peretele muscular profund și grăsimea perivezicală). Aceasta permite patologului să definească profunzimea invaziei și să precizeze categoria T. Fulgurația transuretrala trebuie descurajată deoarece nu are valoare în stadializare.

Scopul tratamentului este de a eradica leziunile vezicale prin abordare endoscopică. Tratamentul intravezical este administrat pentru a preveni recidivele și progresia bolii.

TURBT este tratamentul inițial pentru boala invazivă în musculatura vezicală. Rolul TURBT este de a identifica corect stadiul bolii. Majoritatea tumorilor intravezicale invazive muscular sunt tumori uroteliale high grade. După efectuarea TURBT pentru tratamentul tumorilor cu invazie musculară este necesar un tratament suplimentar.

b). Cistectomia radicală cu limfadenectomia pelvină bilaterală

Cistectomia radicală include excizia vezicii urinare, prostatei, veziculelor seminale, uretrei prostatice, iar la femei excizia vezicii, uretrei, uterului, anexelor și peretele anterior al vaginului. Se asociază excizia grăsimii perivezicale, peritoneului atașat și diferite proceduri de deviere a ureterelor. Toate tumorile invazive muscular sunt clasificate ca fiind carcinoame uroteliale de grad înalt. Cistectomia radicală este tratamentul primar pentru tumorile T2 și T3, cu luarea în considerare pentru chimioterapie neoadjuvantă.

Indicațiile cistectomiei radicale sunt:

- Tumori invazive în musculară
- CIS care nu răspunde la terapia intravezicală
- Tumori superficiale low-grade care sunt difuze, multiple și recidivante și nu sunt controlate prin terapia conservatoare
- Tumori superficiale high-grade refractare la tratamentul conservator.

Cistecomia partiala Se recomandă pentru leziuni care se dezvoltă pe domul vezical și nu are asociat Tis în alte zone ale uroteliului. Contraindicații relative ale acestei proceduri sunt leziunile care apar în trigon sau gatul vezicii urinare.

În tumorile local avansate sau metastatice se recomandă **fulgurația tumorilor mari** care sângerează necontrolabil sau care determină simptome iritative severe. Ocazional în funcție de simptomatologie se poate recomanda cistectomia și **deviație urinară paliativă**.

Metastazectomia pentru boala oligometastatică

Pacienții cu boală oligometastatică foarte selectați, care nu au dovezi de progresie rapidă, pot beneficia de metastazectomie după răspunsul la terapia sistemică. Deși există date limitate prospective care susțin rolul metastazectomiei în tratamentul cancerului de vezică urotelial, mai multe studii retrospective au demonstrat că metastazectomia poate fi o opțiune valabilă de tratament pentru anumiți pacienți cu cancer de vezică metastatic, în special cei cu răspuns favorabil la terapia sistemică, leziuni metastatice solitare și boala pulmonară sau ganglionară. Supraviețuirea la cinci ani în câteva studii a variat de la 28% la 72%

II Chimioterapia intravezicală

Probabilitatea de recidiva pentru cancerul vezical invaziv non-muscular

Patologie

Probabilitatea de recidiva la 5 ani

Ta, low grade	50%
Ta, high grade	60%
T1, low grade (rare)	50%
T1, high grade	50%–70%
Tis	50%–90%

Dintre pacienții cu cancer de vezică urinară, 70% au o boală care nu implică musculara proprie la prezentare. Aproximativ 15%-20% dintre acești pacienți vor progresa în timp la stadiul de boala T2 sau mai mare. Dintre cei care prezintă boala Ta sau T1, 50% -70% vor avea o recurență după terapia inițială. Tumorile de grad scăzut (G1 sau G2) și în stadiu incipient de boala (Ta) tind să aibă o rată mai mică de recurență, de aproximativ 50% și o rată de progresie de 5%, în timp ce boala cu risc ridicat (G3, T1 asociat cu CIS și boala multifocală) are o rată de recurență de 70% și o rată de progresie la stadiul T2 de boala sau mai mare de 30% – 50%. Mai puțin de 5% dintre pacienții cu cancer de vezică urinară invaziv non-muscular vor dezvolta boala metastatică, fără să dezvolte semne de invazie în muscularis propria a leziunii primare.

Pacienții care sunt la risc semnificativ pentru dezvoltarea bolii progresive sau recurente în urma TURBT sunt în general considerați candidați pentru tratament adjuvant intravezical. Aceștia includ pe cei cu CIS multifocal, CIS asociat cu tumori Ta sau T1, orice tumoră high grade, tumori multifocale și cei ale căror tumori recidivează rapid după TURBT al tumorii inițiale.

O serie de medicamente au fost folosite intravezical, incluzând bacilul Calmette-Guerin (BCG), Tiotepa, mitomicina C, doxorubicin, și gemcitabină. Complicațiile includ, în general, urinare frecventă, disurie și urinare imperioasă. Pe termen lung, poate să apară după acești agenți contractura vezicii urinare. Alte complicații, care sunt specifice pentru fiecare medicament, sunt după cum urmează: administrarea BCG poate duce la febră, dureri articulare, prostatită granulomatoasă, tuberculoza diseminată și deces. Tiotepa poate provoca mielosupresie; mitomicina C poate provoca descuamarea pielii și erupții cutanate; doxorubicină poate provoca tulburări gastrointestinale și reacții alergice. Beneficiul propus al chimioterapiei intravezicale este de a reduce rata recidivelor și a incidenței progresiei. Din păcate, nu se poate afirma în mod clar că oricare dintre aceste medicamente realizează aceste obiective pe termen lung.

Terapia intravezicală cu BCG este inițiată în mod tipic cu o cură de inducție de 6 instilații săptămânale, urmate de o evaluare cistoscopică la 3 luni după inducție. În cazurile în care CIS este prezent sau suspectat, doar o biopsie poate diferenția aceasta de o modificare inflamatoare secundară tratamentului. Pentru cei care răspund la inducție, terapia de întreținere cu BCG timp de până la 3 ani este un standard de îngrijire, deși pacienții întrerup frecvent terapia din cauza toxicității vezicii urinare.

Un studiu (EORTC) de fază III, studiu la peste 1.300 de pacienți, a încercat să evalueze dacă o treime dintr-o doză, comparativ cu o doză completă și un tratament de 1 an, comparativ cu un tratament de 3 ani ar putea fi suficient. Studiul a avut patru tipuri de doze și scheme de terapie de întreținere diferite cu BCG. Nu au fost observate diferențe semnificative de toxicitate, progresie sau supraviețuire în funcție de doză și program. Cu toate acestea, rata de recurență a fost cea mai scăzută la pacienții cu risc ridicat tratați cu doza completă timp de 3 ani, sprijinind recomandările actuale de tratament.

O serie de studii au comparat un agent chimioterapeutic intravezical cu altul. Pentru cea mai mare parte, BCG în aceste comparații are un ușor avantaj în reducerea recurențelor. Cu toate acestea, în cazul în care monitorizarea este mai mare de 5 ani, se pare că există un efect global minim în reducerea ratei de recurență comparativ cu nici un tratament. BCG și epirubicina au fost cel mai frecvent utilizate și ambele sunt considerate eficiente pentru tratamentul cancerului superficial al vezicii urinare. În prezent se utilizează frecvent BCG, Mitomicina și Gemcitabina. Cu toate acestea, superioritatea unuia față de celălalt este necunoscută. O meta-analiză a peste 1100 de

pacienți tratați cu fiecare medicament, au raportat că BCG intravezical a fost mai eficace și de asemenea, cel mai toxic.

Esecul BCG este o preocupare clinică și o dilemă de tratament cu opțiuni nechirurgicale eficiente limitate. Opțiunile pentru tratament intravezical suplimentar, după esecul BCG includ BCG plus IFNa-2B, mitomicina, gemcitabină, valrubicină, docetaxel și alte agenți. Din păcate, nici un agent nu s-a dovedit a fi mai fiabil sau mai eficient.

Aproximativ 70% dintre pacienții cu boală de grad înalt vor prezenta recurență fie ca sunt sau nu tratați cu terapie intravezicală. Mai mult decât atât, nu există nici o dovadă bine documentată că utilizarea acestor agenți previne progresia bolii, de exemplu, de la stadiul bolii Ta/T1 la stadiul T2 sau mai mare de boala. O treime dintre pacienții care prezintă un risc crescut de progresie a bolii (cei cu boala T1, high grade) va trece la stadiul T2 sau mai mare de boala fie ca sunt sau nu sunt tratați cu BCG.

La 5 ani, o treime din pacienții, care au avut boala progresivă și li s-a efectuat cistectomie decedează de boala metastatică. Astfel, aproximativ 15% dintre pacienții cu boala superficială cu risc crescut de progresie a bolii (CIS asociat cu boala Ta sau T1, boala rapid recurentă sau boala G3), indiferent de modalitatea de tratament, vor muri de boala.

Dacă tratamentul definitiv (cistectomia) este realizat atunci când boala începe să progreseze în muscularis proprie (T2), s-a constatat că nu există nici o diferență în rata de vindecare, atunci când acești pacienți sunt comparați cu cei care prezintă de la început boala T2 sau mai mare. Aceste statistici au încurajat pe unii să efectueze o cistectomie preventivă la acei pacienți cu risc crescut de progresie, înainte de invazia muscularis proprie. Supraviețuirea specifică la zece ani de 80% sunt date ca justificare pentru această abordare, în comparație cu supraviețuirea de 50% la pacienții la care cistectomia se realizează atunci când boala progresează și implică muscularis proprie. Din păcate, această abordare supune aproximativ două treimi dintre acești pacienți, care sunt incluși în cei 80% din supraviețuitorii la 10 ani, unei cistectomii inutile, făcând discutabilă existența unui avantaj de supraviețuire de orice fel.

Cu toate că cistectomia rămâne standardul de aur pentru boala recurentă T1 refractară la BCG, există un protocol RTOG 0926 care evaluează chimioradioterapia la astfel de pacienți care optează pentru o tentativă de conservare a vezicii urinare sau care nu sunt buni candidați pentru cistectomie.

Principii de tratament intravezical

Indicații: bazat pe probabilitatea de recidivă și progresie la boala invaziv-muscular, de pilda număr, mărime și grad.

Chimioterapie intravezicală imediată

-instilație în 24 de ore după rezecție

-utilizată în tumori Ta low-grade(G1,2)

-se folosește, mitomicina, gemcitabine, epirubicina, o singură administrare

-nu se administrează dacă s-a efectuat TURBT extensiv sau dacă se suspectează perforație vezicală

Gemcitabina 2000mg intravesical în 24 de ore de la TURBT(ideal în 6 ore)

Se administrează 1 doză după chirurgie

Mitomicina 40 mg intravezical în 24 de ore de la TURBT(ideal în 6 ore)

Se administrează 1 doză după chirurgie

Chimioterapie intravezicală de inducție /adjuvantă

-inițiată la 3-4 săptămâni după rezecție la pacienți cu T1, Ta G3, Tis

-se administrează maxim 2 inducții fără răspuns complet, fiecare inducție constând în 6 instilații săptămânale

-se folosește, mitomicina, gemcitabina, epirubicina, 6 administrări săptămânale

BCG (Bacillus Calmette-Guerin) daca se foloseste produs Thera Cys

Ziele 1,8,15,22,29,36 BCG 81 mg intravezical

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri urmat de terapia de mentinere **sau**

BCG (Bacillus Calmette-Guerin) daca se foloseste produs Tice

Ziele 1,8,15,22,29,36 BCG 50 mg intravezical

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri urmat de terapia de mentinere **sau**

Gemcitabina 2000mg intravesical zilele 1,8,15,22,29,36

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri urmat de terapia de mentinere **sau**

Epirubicina 50 mg intravezical zilele 1,8,15,22,29,36

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri urmat de terapia de mentinere **sau**

Mitomicina 40 mg intravezical zilele 1,8,15,22,29,36

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri urmat de terapia de mentinere **sau**

Docetaxel 75 mg intravezical zilele 1,8,15,22,29,36

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri urmat **de terapia de mentinere** ce incepe la 3 luni de la terapia adjuvanta si consta in

Docetaxel 75 mg intravezical la 4 saptamani timp de 9 cicluri

Gemcitabina +Docetaxel

Gemcitabina 1000mg intravezical zilele 1,8,15,22,29,36 urmat de

Docetaxel 37,5 mg Intravezical zilele 1,8,15,22,29,36

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri

Gemcitabina +Mitomicina

Gemcitabina 1000mg intravezical zilele 1,8,15,22,29,36 urmat de

Mitomicina 40 mg Intravezical zilele 1,8,15,22,29,36

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri Urmat de terapia de mentinere cu:

Gemcitabina 1000mg intravesical in ziua 1 urmat de

Mitomicina 40mg Intravezical in ziua 1

Repeat ciclul la 4 saptamani timp de 12 cicluri

Valrubicin 800mg intravezical zilele 1,8,15,22,29,36

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri urmat de **terapia de mentinere** ce consta in

Valrubicin 800mg intravezical

Repeta la 4 saptamani timp de 10 cicluri

Imunoterapie intravezicala de inductie/adjuvanta

-instilatie la 3-4 saptamani dupa rezectie la pacientii cu Ta high grade, T1, Tis

- se renunta in caz de cateterizare traumatica, bacteriurie, hematurie macroscopica persistenta, simptome locale severe persistente
- se foloseste BCG, 6 administrari saptamanale
- se administreaza maxim 2 inductii fara raspuns complet, fiecare inductie constand in 6 instilatii saptamanale
- unele date sugereaza beneficiu prin terapia de mentinere
- se recomanda reducerea dozei daca exista simptome locale substantiale in timpul terapiei de mentinere

BCG (Bacillus Calmette-Guerin) daca se folosese produs Thera Cys

Ziele 1,8,15,22,29,36 BCG 81 mg intravezical

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri urmat de terapia de mentinere **sau**

BCG (Bacillus Calmette-Guerin) daca se folosese produs Tice

Ziele 1,8,15,22,29,36 BCG 50 mg intravezical

Se administreaza la 3-4 saptamani de la interventia chirurgicala , la 6 saptamani maxim 2 cicluri urmat de terapia de mentinere

Terapia intravezicala de mentinere

- Deși nu există un regim standard pentru terapia de întreținere cu BCG, multe instituții membre NCCN urmează regimul SWOG format din o cura de inducție de 6 săptămâni cu BCG, urmată de terapia de întreținere cu 3 instilații săptămânale în lunile 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36.
- Întreținerea ideală ar trebui administrată timp de 1 an pentru risc intermediar și 3 ani pentru cancerul vezical invaziv non-muscular(CVINM) cu risc ridicat.

BCG Thera Cys 81mg sau TICE 50 mg zilele 1,8,15 in lunile 3,6,12,18,24,30 si 36

Incepe terapia de mentinere dupa terminarea terapiei adjuvante cu BCG si se continua 1 la pacientii cu risc intermediar si 3 ani la pacientii cu risc crescut

Gemcitabina 2000mg intravezical

Se administreaza la 4 saptamani timp de 12 cicluri

Mitomicina 40mg Intravezical in ziua 1

Repetă ciclul la 4 saptamani timp de 12 cicluri

Epirubicina 50 mg intravezical

Repetă ciclul la 4 saptamani timp de 12 cicluri

Docetaxel 75 mg intravezical la 4 saptamani timp de 9 cicluri

III Chimioterapia sistemică

Prognosticul cancerului de vezică urinară metastatic, ca și în cazul altor tumori solide metastatice, este prost, cu o supraviețuire medie de numai 12 luni. Cu toate acestea, din momentul descoperirii că agenții care conțin platină au un efect semnificativ antitumoral în cancerul de vezică urinară, a existat un mare interes în utilizarea de chimioterapie pentru boala avansată.

Comparativ cu alte tumori maligne solide, cancerul cu celule de tranziție este chimiosensibil. În

studiile clinice de faza II, ratele de răspuns pot fi de 70% până la 80%, iar în studiile clinice de faza III, ratele de răspuns sunt de multe ori de 50%. Mai mult decât atât, o minoritate mică, dar substanțială de pacienți manifestă un răspuns complet (CR), iar la unii dintre acești pacienți unele răspunsuri pe termen lung sunt durabile. În general, cu toate acestea, durata răspunsului în TCC este scurtă, cu o medie de 4 până la 6 luni, și, prin urmare, impactul chimioterapiei asupra supraviețuirii a fost dezamăgitoare.

-Studii randomizate și meta-analize arată un beneficiu de supraviețuire pentru chimioterapia neoadjuvantă (3-4 cicluri) pe bază de cisplatină la pacienții cu cancer invaziv-muscular al vezicii urinare.

-Meta-analize sugerează un beneficiu de supraviețuire pentru tratamentul adjuvant după cistectomie pentru boala T3, T4 sau N+.

-chimioterapie neoadjuvantă este de preferat față de chimioterapia adjuvantă la pacienții cu tumori vezicale T2, T3.

– DDMVAC este de preferat față de standardul MVAC bazat pe dovezi de categoria 1, dovezi care au arătat că DDMVAC este mai bine tolerat și mai eficient decât MVAC convențional în boala avansată.

Pe baza acestor date, doza și schema tradițională MVAC nu mai este recomandată.

– gemcitabină și cisplatină perioperatorie este o alternativă rezonabilă la DDMVAC, bazat pe dovezi de categoria 1 care arată echivalența cu MVAC convențional în situația de boală avansată.

-Pentru gemcitabină/cisplatină, ambele regimuri la 21 și 28 de zile sunt regimuri acceptabile. O complianță mai bună poate fi obținută cu schema administrată la 21 de zile.

-chimioterapia neoadjuvantă poate fi luată în considerare pentru anumiți pacienți cu carcinom al tractului urotelial superior, în special pentru tumori cu stadiu și grad ridicat, deoarece funcția renală va scădea după nefroureterectomie și poate împiedica tratamentul adjuvant.

– Carboplatin nu trebuie să înlocuiască cisplatină în situație perioperatorie.

-pentru pacienții cu insuficiență renală la limită sau disfuncție minimă, o administrare împărțită a dozei de cisplatină poate fi luată în considerare (de exemplu 35 mg / m² în zilele 1 și 2 sau zilele 1 și 8) (categoria 2B). Deși mai sigur, eficacitatea relativă a combinației care conține cisplatină rămâne nedefinită.

-pentru pacienții care nu sunt candidați pentru cisplatină, nu există date care să susțină o recomandare pentru chimioterapie perioperatorie.

– Pentru pacienții cu insuficiență renală la limită, clearance-ul la creatină ar trebui să fie evaluat pentru a estima GFR.

Chimioterapia neoadjuvantă se recomandă înaintea cistectomiei la pacienții cu tumori T2 și T3. A ameliorat supraviețuirea generală cu 5% și supraviețuirea fără semne de boală cu 9%.

Chimioterapia adjuvantă se recomandă la pacienții cu invazie ganglionară, invazie limfovasculară sau pacienții cu tumori T3, T4. Pacienții cu tumori ≤ T2, fără invazie ganglionară sau invazie limfovasculară nu necesită chimioterapie adjuvantă.

SCHEME DE CHIMIOTERAPIE

Chimioterapie Perioperatorie Neoadjuvantă

DDMVAC cu factor de creștere

Metotrexat 30 mg/m²/zi i.v. ziua 1

Vinblastin 3 mg/m²/zi i.v. ziua 1 sau ziua 2 în 5-10 minute

Doxorubicină 30 mg/m²/zi i.v. ziua 1 sau 2 în 15-20 minute în 200ml SF

Cisplatin 70 mg/m²/zi i.v. ziua 2 (sau 35mg /m² în zilele 1 și 8)

G-CSF 240 mcg/m² zilele 4-10(se poate extinde durata pana la 14 zile)

Se administrează la interval de 14 de zile, pentru 3-4 cicluri sau 4-6 cicluri in situatie metastatica

Pentru pacienții cu funcție renală limită sau disfuncție minimă, poate fi luată în considerare administrarea în doză fracționată de CISplatin (cum ar fi 35 mg/m² în zilele 1 și 2 sau în zilele 1 și 8). Deși este mai sigură, eficacitatea relativă a combinației care conține CISplatină administrată cu astfel de modificări rămâne nedefinită.

Cisplatin plus Gemcitabină

Cisplatin 70 mg/m²/zi i.v ziua 1 sau ziua 2 in 60 de minute

Gemcitabina 1000mg/m² i.v. zilele 1,8,15 in 30 de minute

Se repetă la 28 zile, 4 cicluri sau 4-6 cicluri in situatie metastatica

Sau

Cisplatin 70 mg/m²/zi i.v ziua 1 sau ziua 2 in 60 de minute

Gemcitabina 1g/m² i.v. zilele 1si 8 in 30 de minute

Se repetă la 28 zile, 4 cicluri sau 4-6 cicluri in situatie metastatica

Pentru pacienții cu funcție renală limită sau disfuncție minimă, poate fi luată în considerare administrarea în doză fracționată de Cisplatin (cum ar fi 35 mg/m² în zilele 1 și 2 sau în zilele 1 și 8). Deși este mai sigură, eficacitatea relativă a combinației care conține CISplatină administrată cu astfel de modificări rămâne nedefinită.

Chimioterapie Perioperatorie Adjuvanta

Fara terapie neoadjuvanta pe baza de cisplatin(pT3, pT4a, pN+)

Regim preferat

DDMVAC cu factor de crestere

Metotrexat 30 mg/m²/zi i.v. ziua 1

Vinblastin 3 mg/m²/zi i.v. ziua 2

Doxorubicină 30 mg/m²/zi i.v. ziua 2

Cisplatin 70 mg/m²/zi i.v. ziua 2

G-CSF 240 mcg/m² zilele 4-10(se poate extinde durata pana la 14 zile)

Se administrează la interval de 14 de zile, pentru 3-4 cicluri

Alte regimuri recomandate

Cisplatin plus Gemcitabină

Cisplatin 70 mg/m²/zi i.v ziua 1

Gemcitabina 1000mg/m² i.v. zilele 1,8,15.

Se repetă la 28 zile, 4 cicluri

TERAPIA SISTEMICA DE LINIA I PENTRU BOALA LOCAL AVANSATA SAU METASTATICA

Cisplatin eligibil -Regimuri Preferate

Cisplatin plus Gemcitabină (categoria 1) urmat de Avelumab ca terapie de mentinere(categoria1)

Cisplatin 70 mg/m²/zi i.v. In 60 minute in ziua 1 sau 2

Gemcitabina 1000mg/m² i.v. In 30 minute, zilele 1,8,(15).

Se repetă la 21-28 zile X 4 cicluri sau 4-6 cicluri in boala local avansata sau metastatica

Remisiune completă la 21-28%. Rata de răspuns general 60% iar supraviețuirea medie de 14 luni

Avelumab 800 mg IV in 60 minute in ziua 1 ca terapie de mentinere la pacientii care nu au progresat dupa chimioterapie pe baza de cisplatin; repeta la 14 zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

DDMVAC cu factor de crestere(categoria10 urmat de Avelumab ca terapie de mentinere categoria 1

Metotrexat 30 mg/m²/zi i.v. ziua 1

Vinblastin 3 mg/m²/zi i.v.in 5-10 minute in ziua 1 sau ziua 2

Doxorubicină 30 mg/m²/zi i.v. ziua 1 sau ziua 2

Cisplatin 70 mg/m²/zi i.v. in 60 minute sau ziua 1 sau ziua 2

G-CSF 240 mcg/m² zilele 4-10(se poate extinde durata pana la 14 zile)

Se administrează la interval de 14 de zile, pentru 3-4 cicluri

Remisiuni complete la 20-22% și rata generală de răspuns de 30-60%

Supraviețuirea la 1 an 28%, iar supraviețuirea medie 1 an

Avelumab 800 mg IV in 60 minute in ziua 1 ca terapie de mentinere la pacientii care nu au progresat dupa chimioterapie pe baza de cisplatin; repeta la 14 zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

Cisplatin ineligibil-Regimuri Preferate

Carboplatin si Gemcitabina urmat de Avelumab ca terapie de mentinere(categoria 1)

Carboplatin AUC 5-6 i.v ziua 1, in 30 minute (la 3 saptamani)

Gemcitabina 1000mg-1250 mg/m² i.v. in 30 minute, zilele 1,8

Repeta in ziua 21 X 4-6 cicluri

Avelumab 800 mg IV in 60 minute in ziua 1 ca terapie de mentinere la pacientii care nu au progresat dupa chimioterapie pe baza de cisplatin in linia I a; repeta la 14 zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

Atezolizumab (numai pentru pacientii ale caror tumori exprima PD-L1 sau care nu sunt eligibili chimioterapie pe baza de Cisplatin indiferent de expresia PD-L1)

Atezolizumab 1200mg IV in 60 minute la 3 saptamani pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

Pembrolizumab (numai pacientii cu boala local avansata sau metastatica care nu sunt eligibili pentru chimioterapie pe baza de Cisplatin)

Pembrolizumab 200 mg IOVP in 30 minute la 3 saptamani pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

Alte regimuri recomandate

Gemcitabina

Gemcitabina 1200mg/m² i.v. in 30 minute, zilele 1,8,15 la 28 de zile.

Repetă până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Gemcitabina și Paclitaxel

Gemcitabina 1000mg/m² IV în perfuzie în 30 de minute în ziua 1 și 8

Paclitaxel 175 mg/m² IV în perfuzie de 3 ore în ziua 1

Repetă la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

TERAPIE SISTEMICĂ ÎN LINIA A II A LA PACIENTII CU BOALA LOCAL AVANSATĂ SAU METASTATICĂ (POST PLATINA)

Regim Preferat

1. Pembrolizumab 200 mg IV în perfuzie în 30 minute la 3 săptămâni

Regimuri Preferate Alternative

Inhibitori ai punctului de control imun

Nivolumab 3mg/kg IV la 2 săptămâni

Avelumab 10 mg/kg IV în 1 ora la 2 săptămâni

Erdafitinib

Enfortumab vedotin-ejfv

Alte regimuri recomandate

Paclitaxel 80 mg/m² IV săptămânal

Docetaxel 100 mg/m² timp de 1 ora la 21 de zile

Gemcitabina 1200 mg/m² IV, zilele 1,8,15 la 28 de zile

Utile în anumite circumstanțe pe baza terapiei medicale anterioare

Ifosfamidă, Doxorubicină și Gentamicină

Gemcitabina și paclitaxel

Paclitaxel 175mg/m² IV în 3 ore în ziua 1

Gemcitabina 1000mg/m² IV în 30 minute în ziua 1 și 8

Repetă la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Gemcitabina și cisplatin

DDMVAC cu factor de creștere

TERAPIE SISTEMICĂ ÎN LINIA A II A LA PACIENTII CU BOALA LOCAL AVANSATĂ SAU METASTATICĂ (POST INHIBITOR SAI PUNCTULUI DE CONTROL IMUN)

Regimuri preferate pentru cisplatin ineligibili, naivi chimioterapie

Enfortumab vedotin-ejfv

Gemcitabina/Carboplatin

Regimuri preferate pentru cisplatin eligibili, naivi chimioterapie

Gemcitabina și Cisplatin

Cisplatin 70 mg/m²/zi i.v. în 60 minute în ziua 1 sau 2

Gemcitabina 1000mg/m² i.v. în 30 minute, zilele 1,8,(15).

Se repetă la 21-28 zile X 4 cicluri sau 4-6 cicluri în boala local avansată sau metastatică

DDMVAC cu factor de creștere

Alte regimuri recomandate

Erdaftinib
Paclitaxel sau Docetaxel
Gemcitabina

Utile in anumite circumstante pe baza terapiei medicale anterioare

Ifosfamida, Doxorubicina si Gentamicina

Ifosfamida 1500mg/m² IV in 3 ore zilnic, zilele 1-4 plus hidratare pre si post ifosfamida 1500-3000ml/zi

Mesna 300mg/m² IV in 15 minute , trei doze, o doza inainte de Ifosfamida si apoi la 4 ore si 8 ore de la startul ifosfamidei in zilele 1-4

Doxorubicina 45 mg/m² IV in 200 ml SF in 15-20 minute in ziua 3

Gemcitabina 150mg/m² IV in 30 minute in zilele 2 si 4

Repete la 21 de zile X3 cicluri

Gemcitabina si paclitaxel

Paclitaxel 175mg/m² IV in 3 ore in ziua 1

Gemcitabina 1000mg/m² IV in 30 minute in ziua 1 si 8

Repete la 21 de zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

TERAPIE SISTEMICA ULTERIOARA LA PACIENTII CU BOALA LOCAL AVANSATA SAU METASTATICA

Regimuri preferate

Enfortumab vedotin-ejfv (categoria 1)

Erdaftinib

Alte regimuri recomandate:

Gemcitabine

Paclitaxel or docetaxel

Ifosfamide, doxorubicin si gemcitabine

Gemcitabine si paclitaxel

Gemcitabine si cisplatin

DDMVAC cu factor de crestere

Sacituzumab govitecan-hziy

Sacituzumab govitecan-hziy 10 mg/kg in zilele 1 si 8

Repete la 21 de zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

CHIMIOTERAPIA DE RADIOSENSIBILIZARE PENTRU CHIMIORADIOTERAPIA DE PREZERVARE A VEZICII DUPA UN TURBT MAXIMAL

Regimuri standard

-cisplatin si 5FUR

-Cisplatin si paclitaxel

-5FUR si mitomicina

Regimuri alternative

-Cisplatin

-Gemcitabina in doze mici (categoria 2b)

Principii de radioterapie in boala invaziva

Radioterapia sau chimioradioterapia concomitenta este precedata de TURBT maximal al tumorii.

Chimioradioterapia concomitenta dupa TURBT

Radioterapie cu chimioterapie concomitentă pe bază de cisplatin ca radiosensibilizator este cea mai frecventă și bine studiată metoda de Chimioradioterapie utilizată pentru a trata cancerul vezicii urinare invaziv-muscular. După un TURBT complet, se administrează radioterapie externă în doză de 40 Gy. Două doze de cisplatin concomitent sunt administrate în săptămânile 1 și 4. După această fază de inducție, o reevaluare endoscopică este realizată. Dacă boala reziduală se observă, se recomandă cistectomie. În cazul în care boala nu este vizibilă iar citologia și biopsia sunt negative (T0), se suplimentează radioterapia externă cu o doză de 25 Gy, de consolidare, administrată împreună cu o doză suplimentară de cisplatină. Pacientul este apoi urmărit prin citologie și cistoscopie.

În prezent, următoarele regimuri de radiosensibilizare sunt rezonabile pentru chimioradioterapia de conservare a vezicii după un TURBT maximal:

- cisplatină (categoria 2A);
- cisplatină plus 5-FU (categoria 2A);
- 5-FU plus mitomicina C (categoria 2A);
- cisplatină plus paclitaxel (categoria 2B); și
- gemcitabina în doză mică (categoria 2B).

Supraviețuirea generală la 3 ani a fost de 61%-83%. Supraviețuirea generală la 5 ani a fost de 56%. Rata răspunsului complet a variat între 59% și 81%. Până la 80% din supraviețuitorii pe termen lung mențin o vezică intactă, în timp ce restul necesită cistectomie până la urmă.

Chimioradioterapia concomitentă după TURBT este eficientă pentru pacienții fără hidronefroza sau fără carcinom in situ extensiv asociat cu tumori invaziv-muscular. Chimioradioterapia concomitentă sau radioterapia singură trebuie considerată ca terapie potențial curativă pentru pacienții inoperabili medical sau paliativă locală la pacienții cu boala metastatică. Când se administrează radioterapie paliativă pentru boala metastatică sau pentru tumora recurentă trebuie considerată combinarea radioterapiei cu chimioterapia de radiosensibilizare. Chimioterapia nu trebuie utilizată concomitent cu radioterapie paliativă în doze mari (> 3Gy pe fracție). Câmpul de iradiere trebuie să includă întreaga vezică urinară și toate sediile de boală macroscopică plus sau minus ganglionii limfatici neimplicati.

Radioterapia externă singură rareori este eficientă pentru pacienții cu Ta, Tis sau T1.

Pentru pacienții cu boala *Ta-T1 recurentă după terapie cu BCG dar fără Tis extensiv* și care nu sunt candidați pentru tratament chirurgical se recomandă chimioradioterapie concomitentă ca alternativă curativă la cistectomia radicală. Se recomandă radioterapia întregii vezici cu o doză totală de 39,6-50,4 Gy utilizând hiperfracționare convențională sau accelerată. Tratamentul ganglionilor limfatici este opțional. Se suplimentează doza până la 60-66Gy pentru întreaga vezică sau parțial. Pentru boala ganglionară pozitivă se recomandă suplimentarea dozei.

Pentru pacienții cu *cancer vezical urotelial pT3-pT4, pN0-2*, după cistectomie radicală, se recomandă radioterapie pelviană adjuvantă postoperatorie. Doza de radioterapie este de 45-50,4 Gy. Pentru marginile de rezecție implicate și zonele de extensie extranodală se suplimentează doza la 54-60Gy.

După efectuarea Chimioradioterapiei primare se face evaluarea statusului tumoral: după 2-3 luni, imagistică cu CT torace / abdomen/pelvis plus/minus scintigrafie osoasă. Se recomandă cistoscopie și biopsie după terminarea chimioradioterapiei.

Radioterapie după TURBT

Radioterapia singura este inferioara radioterapiei combinată cu chimioterapie pentru pacientii cu tumora a vezicii urinare invazive și nu este considerata standard, la pacienții care pot tolera terapia combinată.

Într-un studiu randomizat la 360 de pacienti, radioterapie concomitant cu mitomicina C și 5-FU au îmbunătățit SV libera de boala locoregionala la 2 ani de la 54% (radioterapie singura) la 67% și SV generala la 5 ani de la 35% la 48%, fără a crește toxicitatea acuta sau tardiva. Prin urmare, radioterapia singura este indicata doar pentru pacientii care nu pot tolera cistectomia sau datorita comorbiditatilor medicale.

Radioterapie preoperatorie in doze mici se recomanda in tumorile invazive inainte de cistectomia segmentara (categoria 2B).

Radioterapie adjuvanta

Un studiu retrospectiv a demonstrat o ameliorare a SV prin radioterapie adjuvanta la pacientii cu tumori vezicale pT2-pT4a. Deoarece rata recidivelor locale este mare dupa cistectomie (32% pentru pT3-T4 si 68% pentru margini chirurgicale pozitive), este rezonabil sa se considere radioterapia la acesti pacienti. Se poate folosi radioterapie in doze de 40-45Gy cu sau fara Cisplatin.

EVOLUTIE

Se estimeaza ca aproximativ 12.500 de decese pe an in Statele Unite se datoreaza cancerului vezicii urinare metastatic. Cancerul de vezică urinară metastazează pe cale limfatica și hematogenă, la organe îndepărtate, cel mai frecvent plămâni, oase, ficat și creier.

PROGNOSTIC

Rata de recidiva a TCC superficial al vezicii urinare este mare. 80% dintre pacienți au cel puțin o recurență.

Cei mai importanți factori de prognostic pentru cancerul de vezica urinara sunt gradul, profunzimea invaziei și prezența CIS. La pacienții care au suferit cistectomie radicala pentru cancerul de vezica urinara invaziv-muscular, prezența invaziei ganglionare este cel mai important factor de prognostic. Pana in prezent, nu există nici o dovadă convingătoare de factori genetici care afecteaza rezultatul.

Cancerul invaziv non-muscular al vezicii urinare are un prognostic bun, cu rate de supravietuire la 5 ani de 82-100%.

Rata de supraviețuire la 5 ani scade odată cu creșterea stadiului, după cum urmează:

- Ta, T1, CIS – 82-100%
- T2 – 63-83%
- T3a – 67-71%
- T3b – 17-57%
- T4 – 0-22%

Prognosticul pentru pacientii cu cancer metastatic urotelial este prost, cu doar 5-10% dintre pacienti care traiesc 2 ani din momentul diagnosticarii.

Riscul de progresie, depinde în primul rând de gradul tumorii:

- Gradul I – 2-4%
- Gradul II – 5-7%
- Gradul III – 33-64%

Prognosticul carcinomului in situ

CIS în asociere cu tumora papilara T1 are un prognostic mai prost. Are o rată de recurență de 63-92% și o rată de progresie la invazie musculara de 50-75% in ciuda administrarii BCG intravezical. CIS difuz este o constatare deosebit de grava; într-un studiu, 78% din cazuri au progresat la boala invaziva muscular.

Prognosticul în carcinomul cu celule scuamoase

Stadiul tumorii, implicarea ganglionilor limfatici si gradul tumorii s-au dovedit a avea valoare prognostica independenta în SCC. Stadiul patologic este cel mai important factor de prognostic. Într-o serie relativ mare de 154 de cazuri, rata globala de supravietuire la 5 ani a fost de 68% pentru pT1 si 56% pentru tumorile pT2. Rata de supravietuire la 5 ani pentru tumorile pT3 si pT4 a fost de doar 19%.

Mai multe studii au demonstrat ca gradul ar fi un parametru morfologic semnificativ în SCC. Într-o serie, ratele de supravietuire la 5 ani pentru carcinomul cu celule scuamoase gradul 1, 2 și 3, a fost de 62%, 52% și respectiv 35%.

Prognosticul în carcinomul cu celule mici

Pacienții cu carcinom cu celule mici al vezicii urinare au de obicei boala într-un stadiu avansat de la diagnostic si au un prognostic nefavorabil. Per total supravietuirea mediana este de doar 1,7 ani. Ratele de supravietuire la 5 ani pentru stadiul II, III și IV de boala sunt de 64%, 15% și respectiv 11%.

Cancerul de vezica urinara recurent

Cancerul de vezică urinară are cea mai mare rata de recurenta din oricăre boala maligna (70% la 5 ani). Cu toate ca majoritatea pacientilor cu cancer de vezica urinara pot fi tratati initial cu terapie de menajare a organului, majoritatea prezinta fie recurenta fie progresie. Modificările genetice care conduc la o tumoare de vezică urinară apar în întreg uroteliu, ceea ce face ca toată mucoasa sistemului urinar sa fie susceptibila la recurenta tumorii.

Factorii de risc pentru recurența și progresie includ următoarele:

- sexul feminin
- dimensiunea mai mare a tumorii
- multifocalitate
- număr mai mare de tumori
- grading tumoral mare
- stadiul avansat
- prezența CIS

Intervalul de timp pentru recurenta este, de asemenea, semnificativ. Pacienții cu recidivele tumorale in primii 2 ani, si mai ales cu recidive în primele 3-6 luni, au o tumoare agresiva si un risc crescut de progresie a bolii.

Supravietuirea la 5 ani în funcție de stadiul patologic la pacienții fără tratament pentru:

- pT1 a fost de 100%,
- pT2 a fost de 57%,
- pT3 a fost de 31%,
- pT4 a fost de 24%.

Odată ce invazia depășește vezica sau există metastaze ganglionare supravietuirea generală la 5 ani variaza de la 4% la 35% la pacienții netratați.

La pacienții cu metastaze la distanță supravietuirea variaza de la 6 la 9 luni.

URMARIREA PACIENTILOR

Urmărirea pacientilor cu tumori superficiale

Pentru cTa de grad înalt, cT1 și Tis

Pentru cTa de grad înalt, cT1 și Tis, se recomandă urmărirea cu:

-citologie urinara și cistoscopie la intervale de 3 până la 6 luni pentru primii 2 ani și la intervale crescătoare după caz după aceea.

-Imagistica tractului urinar superior trebuie luată în considerare la fiecare 1 până la 2 ani pentru tumorile de grad înalt.

Urmărirea pacientilor dupa cistectomie si conservarea vezicii

Dupa o cistectomie radicala

- citologie urinara, teste functionale hepatice, creatinină, electroliți la fiecare 3-6 luni pentru 2 ani și apoi așa cum este indicat clinic.
- imagistica toracelui, tractului urinar superior, abdomen și pelvis la fiecare 3 până la 6 luni pentru 2 ani pe baza riscului de recidivă și apoi cum este indicat clinic.
- se considera citologie din lavaj uretral la fiecare 6-12 luni, mai ales dacă Tis a fost găsit în interiorul vezicii sau uretrei prostatice.
- daca a fost creata o deviere urinara se monitorizeaza pentru deficit de vitamina B12 anual.

Dupa o cistectomie segmentara(partiala) sau prezervare vezicala

- la fel ca mai sus la care se adauga:
- cistoscopie si citologie urinara ± biopsie selectiva la fiecare 3 până la 6 luni pentru 2 ani, apoi la intervale crescande, după caz.

Ultima actualizare: 30 01 2022 / Autor: Dr. Plesan Constantin