



## **TRATTAMENTO DEL CARCINOMA VESCICALE MUSCOLO INVASIVO E METASTATICO**

### **Comitato estensore:**

Domenico Cante, Bruno Castagneto, Orietta Dal Canton, Flavio Fraire, Gaetano Marino, Maurizio Moroni, Alessandra Mosca, Fernando Munoz, Marcello Tucci, Francesca Vignani,

### **Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori Urologici**

### **Partecipanti:**

Claudia Airaldi, Simona Allis, Scipio Annoscia, Daniela Antonini, Carlo Giuliano Baima, Franco Bardari, Enrico Bollito, Cristina Bozzola, Domenico Cante, Bruno Castagneto, Germano Chiapello, Pietro Coppola, Orietta Dal Canton, Emanuele Castelli, Stefano De Luca, Andrea Di Stasio, Diego Dongiovanni, Elena Fea, Flavio Fraire, Elisabetta Garibaldi, Alessandro Giacobbe, Giuseppe Girelli, Pamela Francesca Guglielmini, Massimiliano Icardi, Nicola Maffei, Domenico Manachino, Gaetano Marino, Stefania Miraglia, Maurizio Moroni, Alessandra Mosca, Fernando Munoz, Cinzia Ortega, Erica Palesandro, Massimo Pasquale, Valeria Pirro, Antonio Rosa, Luca Ruggiero, Maria Grazia Ruo Redda, Marianna Paola Sirgiovanni, Francesco Sommatino, Salvatore Stancati, Roberto Tarabuzzi, Marcello Tucci, Francesco Varvello, Francesca Vignani, Roberto Vormola



## **INDICE**

### **1. CRITERI DI ACCURATEZZA DELLA DIAGNOSI PATOLOGICA (F. Fraire)**

#### **1.1 Notizie clinico-anamnestiche**

#### **1.2 Classificazione TNM e grading**

#### **1.3 Classificazione istopatologica neoplasie uroteliali**

#### **1.4 Gestione del materiale da parte dell'urologo**

#### **1.5 Gestione del materiale da parte del patologo**

#### **1.6 Refertazione**

#### **1.7 Invasione linfo-vascolare**

#### **1.8 Categorie specificative stadiazione/classificazione pTNM-AJCC (2017)**

#### **1.9 Aspetti patologici addizionali (opzionali)**

#### **1.10 Margini di exeresi**

#### **Bibliografia essenziale: Criteri di accuratezza della diagnosi patologica**

### **2. MULTIDISCIPLINARIETA' DEL PERCORSO CLINICO (O. Bertetto)**

#### **2.1 CAS**

#### **2.2 Medico di Famiglia (MdF)**

#### **2.3 Gruppo Interdisciplinare di Cura (GIC)**

##### **2.3.1. Razionale ed obiettivi**

##### **2.3.2 Figure indispensabili nel GIC per il tumore della vescica**

##### **2.3.3 Collaborazioni con centri diagnostici**

##### **2.3.4 Altre figure professionali del GIC**

##### **2.3.5 Operatività del GIC**

#### **2.4 Accesso e organizzazione delle cure palliative**

##### **2.4.1 Definizione ed operatività delle cure palliative**

##### **2.4.2 Unità Operative di Cure Palliative (UOCP)**

### **2.4.3 Tipologia di servizi delle cure palliative**

### **2.4.4 Associazioni no-profit**

### **2.5 Conclusioni**

### **Bibliografia essenziale: Multidisciplinarietà del percorso clinico**

## **3. TERAPIE PERIOPERATORIE (A. Mosca, B. Castagneto)**

### **3.1 Chemioterapia (CT) Neoadiuvante**

#### **Bibliografia: Chemioterapia neoadiuvante**

### **3.2 Chemioterapia Adiuvante**

#### **Bibliografia: Chemioterapia adiuvante**

### **3.3 Immunoterapia Neoadiuvante/Adiuvante**

## **4. INDICAZIONI E REQUISITI DI QUALITA' DELLA CHIRURGIA RADICALE E DELLE DERIVAZIONI URINARIE (M. Moroni)**

### **4.1 Indicazioni alla cistectomia**

#### **4.1.1 Carcinoma vescicale muscolo invasivo (MIBC)**

#### **4.1.2 Carcinoma vescicale non-muscolo invasivo (NMIBC)**

#### **4.1.3 Carcinoma vescicale in stadio T4 e malattia metastatica (cistectomia palliativa)**

### **4.2 Tecnica chirurgica**

#### **4.2.1. Cistectomia radicale standard nel maschio**

#### **4.2.2 Cistectomia radicale standard nella femmina**

#### **4.2.3 Cistectomia con preservazione di organi pelvici nel maschio**

#### **4.2.4 Cistectomia con preservazione di organi pelvici nella femmina**

#### **4.2.5 Cistectomia radicale laparoscopica o robot-assistita**

#### **4.2.6 Linfadenectomia**

#### **4.2.7 Derivazioni urinarie**

##### **4.2.7.1 Ureterocutaneostomia**

#### **4.2.7.2 Condotto ileale (derivazione urinaria second Bricker)**

#### **4.2.7.3 Derivazioni urinarie esterne continenti**

#### **4.2.7.4 Sostituzioni vescicali (neovesciche ortotopiche)**

#### **4.3 Complicanze e mortalità dell'intervento**

#### **4.4 Uretrectomia**

### **5. GESTIONE POSTOPERATORIA DEL PAZIENTE OPERATO (G. Marino)**

#### **5.1 Raccomandazioni delle linee guida europee**

##### **5.1.2 Linee guida European Association of Urology (EAU)**

##### **5.1.3 Raccomandazioni Consensus Conference OMS**

#### **5.2 Conclusioni**

**Bibliografia essenziale: La gestione postoperatoria del paziente operato**

### **6. STRATEGIE DI PRESERVAZIONE DELLA VESCICA (D. Cante, F. Munoz)**

#### **6.1 Radioterapia esclusiva**

#### **6.2 Radioterapia preo-peratoria**

#### **6.3 Protocolli di terapia bladder sparing**

**Bibliografia: Radioterapia esclusiva e pre-operatoria**

**Bibliografia: Protocolli di terapia bladder-sparing**

### **7. INDICAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE NEL PAZIENTE ANZIANO E/O CON COMORBIDITA' (B. Castagneto, F. Munoz, G. Marino)**

#### **7.1 Cistectomia nell'anziano: i dati della letteratura**

#### **7.2 L'importanza del CGA nella scelta terapeutica del paziente anziano con carcinoma vescicale muscolo invasivo**

#### **7.3 Il test di screening "geriatric assessment screening" (G8)**

##### **7.3.1 Definizione ed obiettivi**

### **7.3.2 Il questionario G8**

### **7.4 Iter diagnostico del paziente anziano con tumore vescicale muscolo invasivo**

### **7.5 Considerazioni conclusive sulla cistectomia nell'anziano**

**Bibliografia essenziale: Indicazioni diagnostico-terapeutiche nel paziente anziano e/o con comorbidita'**

### **7.6 La radioterapia nel paziente anziano e/o con comorbidita'**

**Bibliografia: La radioterapia nel paziente anziano e/o con comorbidita'**

## **8. TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA**

**(O. Dal Canton, A. Mosca, F. Vignani)**

### **8.1 Chemioterapia di I linea in pazienti "fit" per cisplatino**

### **8.2 Chemioterapia di I linea in pazienti "non fit" per cisplatino**

#### **8.2.1 Combinazioni contenenti Carboplatino**

#### **8.2.2 Combinazioni non contenenti Carboplatino**

### **8.3 Chemioterapia di I linea nel paziente anziano**

### **8.4 Chemioterapia di II linea**

### **8.5 Agenti immunoterapici**

**Bibliografia: Terapia della malattia metastatica**

## **1. CRITERI DI ACCURATEZZA DELLA DIAGNOSI PATOLOGICA (F. Fraire)**

### **1.1 Notizie clinico-anamnestiche**

Devono essere fornite dall'urologo all'anatomo-patologo ed accompagnare l'invio del materiale per l'esame istologico. Sono indispensabili all'anatomo-patologo per l'inquadramento diagnostico.

- Patologie urologiche concomitanti: ostruzioni, calcolosi, procedure invasive tratto urinario ==> utili nella valutazione di mapping biptico
- Referto cistoscopico: informazioni su sede, estensione e caratteristiche morfologiche della lesione (biopsie e TURB)
- Precedente diagnosi di neoplasia: tipo istologico, grado, sede
- Riportare eventuali terapie antineoplastiche (intravesicali, sistemiche, immunoterapia, radioterapia) e loro durata.

### **1.2 Classificazione TNM e grading**

Sono egualmente raccomandate ed utilizzabili l'ultima edizione del TNM (2017) VIII edizione e AJCC CANCER STAGING MANUAL, VIII edizione.

Entrambi sovrapponibili, differiscono soltanto per lo stadio pM.

#### **T - TUMORE PRIMARIO**

- Tx Tumore primitivo non accertato
- T0 Non evidenza di tumore
- Ta Carcinoma papillare non invasivo
- Tis Carcinoma "in situ"
- T1 Tumore che invade il connettivo sub-epiteliale
- T2 Tumore che invade il muscolo
  - T2a Tumore invade il muscolo ½ interna

- T2b Tumore invade il muscolo ½ esterna
- T3 Tumore che invade il grasso perivescicale
  - T3a Microscopicamente
  - T3b Macroscopicamente (massa extravescicale)
- T4 Tumore che invade le seguenti strutture: prostata, utero vagina, parete pelvica, parete addominale
  - T4a Invasione di prostata, utero o vagina
  - T4b Invasione di parete pelvica o addominale

#### N- LINFONODI

- Nx Linfonodi regionali non valutabili
- N0 Non metastasi
- N1 Metastasi in un singolo linfonodo nella pelvi vera (ipogastico, otturatorio, iliaco esterno o pre-sacrale)
- N2 Metastasi in più di un linfonodo nella pelvi vera (ipogastico, otturatorio, iliaco esterno o pre-sacrale)
- N3 Metastasi nel/nei linfonodo/i iliaco/i comune/i

#### M-METASTASI A DISTANZA

##### **TNM (VIII ed 2017)**

- M0 Non metastasi
- M1 Metastasi a distanza

##### **AJCC CANCER STAGING (VIII ed 2017)**

- M0 Non metastasi
- M1a Metastasi linfonodali distali alla iliaca comune
- M1b Metastasi non linfonodali

## Grading

Il grado di queste neoplasie rappresenta da oltre 30 anni argomento di dibattito serrato, in ragione della scarsa riproducibilità delle classificazioni adottate.

Il dibattito diagnostico nell'ambito del grado, protrattosi fino ad oggi nonostante il contributo della biologia molecolare, si incentra soprattutto sulle neoplasie uroteliali papillari con scarsissime atipie citoistologiche.

Nel 2004 è stata ufficializzata la nuova classificazione WHO delle neoplasie vescicali (Eble et al., 2004) che integra con modificazioni e semplificazioni, le precedenti classificazioni e proposte di gradazione (Bergqvist mod. by Malstrom 1987; ISUP/WHO 1998; WHO 1999).

Il suo avvento rinnova i concetti esposti nella classificazione WHO 1973 (Mostofi et al, 1973).

Siccome la WHO 2004 (secondo le linee nazionali e internazionali) ha una maggiore riproducibilità (se pur modesta e ancora da verificare completamente) rispetto alla WHO 1973 è consigliabile usare quest'ultima o, meglio, usarle entrambe.

La classificazione proposta dalla ultima edizione WHO (2016) risulta esattamente sovrapponibile a quella proposta nel 2004, confermando l'eliminazione del grado intermedio (G2) e riproponendo un grading a 2 (basso e alto grado).

Le linee guida AIOM (ed. 2017) raccomandano di utilizzare entrambi i modelli classificativi (WHO 1973 e WHO 2016) al fine di migliorare la stratificazione prognostica dei Pazienti (pT1 in specie).

Estratto da basi scientifiche: linee guida 2.0 Anatomia patologica (ISS) pag. 5/22

1973 WHO	2004 WHO
Papilloma	Papilloma
Grado 1	PUNLMP
Grado 2	Basso Grado
Grado 3	Alto Grado

(Lopez-Beltran e Montironi, 2004)



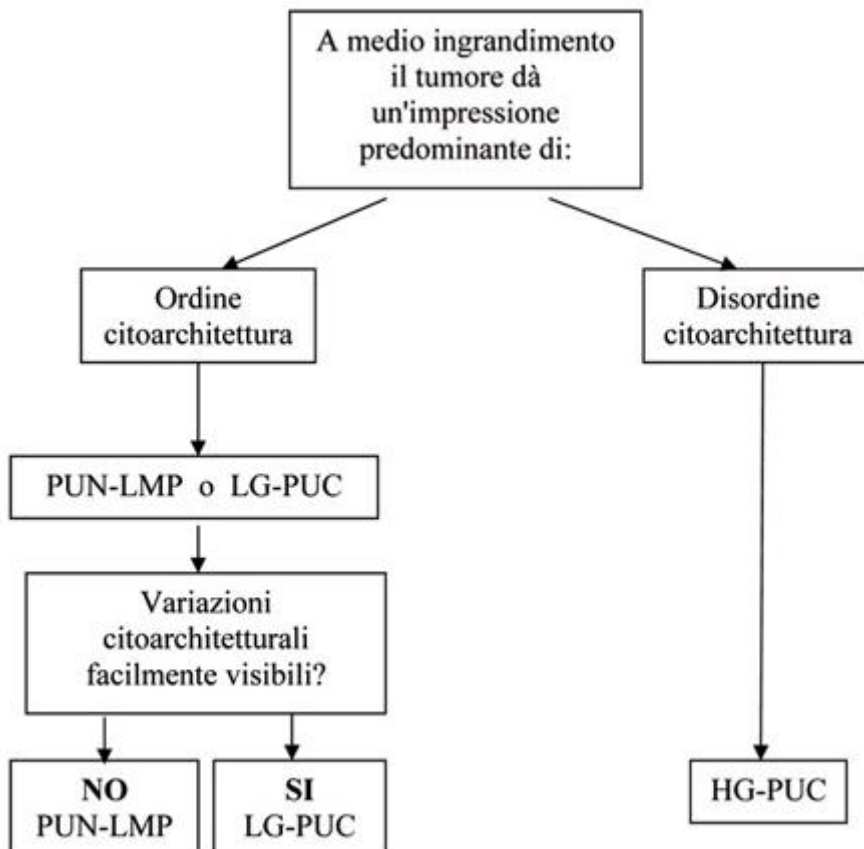


### **1.3 Classificazione istopatologica neoplasie uroteliali**

#### **Lesioni uroteliali non-invasive: tipi istologici (sec.who 2016)**

- Papilloma uroteliale
- Papilloma uroteliale invertito
- Neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale maligno (PUNLMP)
- Proliferazione uroteliale di incerto potenziale di malignità (UPUMP)
- Displasia uroteliale
- Carcinoma uroteliale in situ
- Carcinoma uroteliale papillare non invasivo di basso e alto grado.

Estratto da basi scientifiche: linee guida 2.0 Anatomia patologica (ISS) pag. 4/22



### **Carcinoma uroteliale infiltrante: tipi istologici (sec.who 2016)**

- Carcinoma uroteliale infiltrante NOS
- Carcinoma uroteliale infiltrante con differenziazione divergente (squamosa, ghiandolare, trofoblastica, Mulleriano)



*Varianti (25% dei casi):*

Nested type

lymphoepitelioma-like

Microcistica

A cellule giganti

Scarsamente differenziato

Micropapillare

Ricco in lipidi

Sarcomatoide

Plasmacitoide/ signet ring

Cellule chiare (ricco di glicogeno)

Scarsamente differenziato (includere le lesioni con cellule giganti tipo osteoclasta)

Di tipo mulleriano.

#### **1.4 Gestione del materiale da parte dell'urologo**

- Biopsie random: inviare separatamente ciascuna biopsia con indicazione della sede
- Biopsie di diverticolo vescicale: inviare separatamente biopsie di colletto e fondo diverticolare
- TURV: identificazione delle parti superficiale e profonda del tumore inviate in contenitori separati; minimizzare la cauterizzazione dei frammenti durante le manovre di prelievo
- Cistectomia: inviare sempre l'atto operatorio; ove possibile inviare il campione "a fresco".

#### **1.5 Gestione del materiale da parte del patologo**

- ✓ TURV: includere fino ad un massimo di 10 blocchetti (un blocchetto per ogni cm di tumore). Qualora si tratti di tumore muscolo-invasivo non si rendono necessari ulteriori blocchetti.

- ✓ Cistectomia: fissare i campioni con Formalina Neutra Tamponata il prima possibile dopo apertura della vescica e misurare la lunghezza dell'uretra (femminile)
  - ✎ Includere almeno 3 sezioni dell'area tumorale
  - ✎ Includere l'intera sezione dei margini ureterali e del margine uretrale
  - ✎ Se non evidente macroscopicamente la neoplasia (per pregresse TURV o chemioterapie) prelevare tutta l'area retratta/ulcerata eventualmente evidente
  - ✎ Isolare tutti i linfonodi; qualora non ben evidenti, includere l'intero materiale
  - ✎ Se evidente nodulo neoplastico perivescicale, senza evidente linfonodo, considerare questo come N+
  - ✎ I linfonodi vanno misurati sul vetrino.

## **1.6 Refertazione**

### **Report diagnostico TUR**

- 1) Istotipi (differenziazione divergenti o varianti)
- 2) Grading
- 3) Livello di infiltrazione (staging)
- 4) Presenza/assenza di muscolare propria (detrusore)
- 5) Eventuale presenza di CIS
- 6) Eventuale presenza di invasione vascolare
- 7) Presenza di BCGite

### **Report diagnostico cistectomia radicale**

- Numero e dimensione delle lesioni osservate
- Morfologia delle lesioni (papillare, piatto, sessile)
- Istotipo (differenziazione divergente, varianti)
- Grading

- Staging (pTNM/AJCC e descrizione macroscopica della infiltrazione neoplastica)
- Eventuale estensione extracapsulare di mts linfonodali
- Ratio linfonodale
- Presenza di CIS
- Presenza di invasione vascolare
- Presenza di BCGite
- Margini di exeresi uretrale e ureterali

### **1.7 Invasione linfo-vascolare**

- Non identificata
- Presente
- Indeterminata

### **1.8 Categorie specifiche stadiazione/classificazione pTNM-AJCC (2017)**

Suffisso “m”: presenza di tumori multipli; ( pT(m)NM)

Suffisso “y”: casi in cui la classificazione è eseguita dopo o durante una terapia multimodale (neo-adiuvante, radioterapia, chemio+radioterapia) (ypTNM)

Suffisso “r”: indica un tumore ricorrente dopo documentato periodo di intervallo libero da malattia (rTNM).

### **1.9 Aspetti patologici aggiuntivi (opzionali)**

- + Aspetti infiammatori/rigenerativi
- + Modificazioni terapia-correlate

- + Cistite cistica e ghiandolare
- + Metaplasia squamosa
- + Metaplasia Intestinale
- + Altro (specificare): \_\_\_\_\_

### **1.10 Margini di exeresi**

Margini non valutabili

Margini interessati dal carcinoma invasivo

- ✦ Margine ureterale
- ✦ Margine uretrale
- ✦ Margine profondo su tessuti molli
- ✦ Margini interessati dal carcinoma “in situ”/carcinoma uroteliale di alto grado non invasivo

Margine ureterale

Margine uretrale

Margini non interessati da carcinoma invasivo/in situ/ non invasivo di alto grado

Distanza del carcinoma dal margine più vicino (specificare il margine)

Altri aspetti sul margine

Displasia di basso grado

Carcinoma uroteliale di basso grado non invasivo

### **Bibliografia essenziale: Criteri di accuratezza della diagnosi patologica**

1. M. Babjuk, et al. European Association of urology 2012. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)  
([http://www.uroweb.org/gls/pdf/05\\_TaT1\\_Bladder\\_Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer.pdf)).

2. Eble JN, Young RH. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Semin Diagn Pathol* 1997;14(2):98-108.
3. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn JA. Tumours of the urinary system and male genital organs, chapter 2. WHO Lyon 2004. IARC Press.
4. Lopez-Beltran A, Bollito E, Luque RJ, Vicioso L, Anglada R. A practical approach to bladder sampling and diagnostic reporting of pathological findings. *Pathologica* 2001;93(6):688-92.
5. UICC TNM Classificazione dei tumori maligni ottava edizione a cura di Leslie Sobin, Mary Gospodarowicz, Christian Wittekind (8° ed 2017). Pubblicato da Raffaello Cortina editore, Milano 2010.
6. AJCC Cancer Staging Manual, VIII edizione 2017, edito da Springer.
7. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genitale Organs, IV edizione, 2016.

## **2. MULTIDISCIPLINARIETA' DEL PERCORSO CLINICO (O. Bertetto)**

La Regione Piemonte, mediante la Rete Oncologica, mira a garantire al paziente oncologico assistenza tempestiva e continuativa e appoggio in ogni fase del percorso diagnostico- terapeutico, attraverso la comunicazione e la cooperazione di tutti gli operatori coinvolti nell'assistenza, nelle varie fasi della malattia.

L'accesso alla Rete Oncologica può avvenire tramite il medico di famiglia (MdF), un medico specialista, il passaggio in PS o da altro reparto ospedaliero.

In ogni caso, il paziente dovrebbe essere indirizzato al Centro di Accoglienza e Servizi (CAS), cui è demandata, nell'ambito della Rete Oncologica, la presa in carico iniziale e l'attivazione del Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC).



## **2.1 CAS**

Il CAS ha il compito di:

- verificare la continuità assistenziale, controllando che vi sia sempre un soggetto (GIC, MdF, Unità Operative di Cure Palliative, etc.) che abbia in carico il paziente,
- orientare e supportare i nuovi pazienti nel percorso diagnostico, dando adeguate informazioni circa gli aspetti organizzativi ed amministrativi.

In ogni caso la continuità terapeutica deve essere garantita con lo scambio di informazioni e conoscenze e attraverso la collaborazione fra servizi ospedalieri specialistici e servizi di cure palliative, MdF e altri operatori del Distretto, al fine di migliorare l'assistenza complessiva e la qualità di vita del paziente stesso.

Deve essere garantita al paziente oncologico la continuità assistenziale, attraverso la condivisione delle informazioni, tra Gruppo Interdisciplinare di Cure, Unità Operative di Cure Palliative e servizi di Medicina Generale.

## **2.2 Medico di Famiglia (MdF)**

Il MdF svolge un ruolo molto importante nella gestione dell'assistenza al paziente al momento dell'esordio sintomatico della malattia; dal momento in cui sia in grado di porre un fondato sospetto di patologia oncologica il MdF è responsabile dell'accesso informato del paziente alla Rete Oncologica, affianca il paziente durante tutta la sua permanenza presso i servizi della Rete e contribuisce alla presa in carico globale del paziente e dei suoi familiari, garantendo un percorso informato attraverso i servizi in ciascuna fase della malattia.

Il MdF prende in carico il paziente per tutto l'iter di stadiazione, trattamento e follow-up, in collaborazione con gli specialisti e il Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC).





Si occupa inoltre dell'attivazione e coordinamento dell'assistenza domiciliare integrata (ADI) che coinvolge varie figure professionali.

## **2.3 Gruppo Interdisciplinare di Cura (GIC)**

### **2.3.1. Razionale ed obiettivi**

Pur ammettendo che le prove di un miglioramento degli esiti attribuibili all'approccio multidisciplinare siano difficilmente valutabili, il razionale a favore di questo modello e le valutazioni disponibili sono tali da giustificare lo sforzo organizzativo per renderlo pienamente funzionante.

Dal momento che il percorso terapeutico per i tumori della vescica può non essere univoco, sarebbe opportuno che i pazienti a cui è stato diagnosticato un tumore della vescica (con conferma istologica) fossero gestiti in maniera multidisciplinare nell'ambito di un Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC). Principale scopo del GIC è di pianificare nel modo migliore il trattamento del singolo paziente valutando le possibili opzioni terapeutiche disponibili.

Queste possibilità dovrebbero essere discusse da un componente con il paziente a nome di tutto il GIC.

Il paziente deve ricevere tutte le informazioni necessarie per orientarsi tra le possibili opzioni terapeutiche considerate appropriate.

### **2.3.2 Figure indispensabili nel GIC per il tumore della vescica**

- Urologo
- Radioterapista
- Oncologo clinico.



### **2.3.3 Collaborazioni con centri diagnostici**

Il GIC dovrebbe collaborare in modo stabile con i seguenti centri diagnostici:

- radiologo
- patologo
- medico di medicina nucleare

### **2.3.4 Altre figure professionali del GIC**

E' altresì importante prevedere la partecipazione delle seguenti figure professionali al GIC:

- personale infermieristico
- fisioterapista
- psicologo
- palliativista
- nutrizionista

### **2.3.5 Operatività del GIC**

- Ognuna delle figure professionali afferenti al GIC dovrebbe farsi garante con il paziente della valutazione collegiale, ma in particolar modo questo obiettivo deve essere perseguito dalle figure professionali coinvolte in ogni fase della malattia, dal momento iniziale, potenzialmente guaribile, alla terapia palliativa.
  - **In ogni fase del trattamento il paziente deve essere informato a quale membro del GIC riferirsi.**
  - **I partecipanti al GIC non devono necessariamente appartenere alla stessa struttura.**

- **Le diverse professionalità coinvolte nel GIC devono operare in modo coordinato e i percorsi diagnostici terapeutici condivisi per stadio di malattia devono essere stati discussi in modo collegiale e definiti per iscritto.**
  
- Attraverso incontri periodici e continuativi, con verbalizzazione degli stessi verranno inoltre discussi i casi complessi e i pazienti che incorrono in progressione di malattia.
- Nell'ambito della Rete Oncologica Piemontese, i GIC devono essere distribuiti su tutto il territorio regionale, al fine di garantire equità di accesso alle procedure diagnostiche e terapeutiche efficaci ed appropriate a tutti i pazienti.
- Il GIC deve operare in coerenza con le Linee Guida e/o le raccomandazioni adottate a livello regionale e le evidenze scientifiche della letteratura internazionale.  
Inoltre, l'attività svolta, possibilmente documentata da un apposito sistema informativo, dovrebbe essere sottoposta a valutazione continua.
- Il GIC deve garantire l'informazione ai servizi territoriali (MdF, no profit, etc.) riguardo i trattamenti cui il paziente è stato sottoposto, i possibili effetti collaterali e tutte le indicazioni necessarie ad una corretta assistenza e terapia di supporto al domicilio o in hospice.
- L'istituzione di un GIC specializzato potrebbe pertanto favorire la concentrazione dei pazienti presso le strutture con maggiore esperienza e contribuire al miglioramento dell'appropriatezza e degli esiti dell'assistenza su scala regionale.
- E' auspicabile che il percorso diagnostico e terapeutico del paziente affetto da tumore della vescica sia organizzato da un Gruppo Interdisciplinare di Cure specializzato, che operi in coerenza con le evidenze scientifiche della letteratura internazionale e/o le raccomandazioni regionali.

## **2.4 Accesso e organizzazione delle cure palliative**

### **2.4.1 Definizione ed operatività delle cure palliative**

Nella fase terminale della patologia il paziente deve poter accedere alle cure per la palliazione dei sintomi. Gli interventi di cure palliative devono essere erogati da parte di personale con idonea formazione ed esperienza, in collaborazione con i servizi territoriali e il MdF.

In particolare, sul territorio regionale, a livello di ciascuna Azienda Sanitaria, il coordinamento della Rete di servizi di cure palliative è affidato alle Unità Operative di Cure Palliative (UOCP).

### **2.4.2 Unità Operative di Cure Palliative (UOCP)**

Costituiscono il punto di sintesi e di svincolo fra cure specialistiche e cure primarie, garantendo continuità terapeutica, assistenziale e organizzativa al paziente preso in carico nella fase avanzata della patologia oncologica.

Nella fase terminale i trattamenti palliativi dovrebbero essere garantiti al paziente attraverso le UOCP, in collaborazione con i servizi territoriali e il MdF.

### **2.4.3 Tipologia di servizi delle cure palliative**

I servizi che devono essere garantiti al paziente attraverso la collaborazione di UOCP, MdF e servizi domiciliari, tenuto conto delle diverse disponibilità locali, sono:

- **Cure palliative ospedaliere (consulenze, attività ambulatoriale, ricoveri ordinari, day hospital);**
- **Cure palliative domiciliari;**
- **Degenza presso centri residenziali di cure palliative – hospice.**



Nel caso di cure palliative domiciliari, queste sono attivate per richiesta del MdF o per dimissioni protette da un reparto ospedaliero. Segue la valutazione congiunta da parte del MdF, del personale della UOCP e del Servizio Cure Domiciliari, allo scopo di valutare la presenza dei requisiti necessari per questo tipo di assistenza (malattia terminale, disponibilità della famiglia a collaborare, etc), cui farà seguito l'autorizzazione del responsabile del servizio.

Il MdF è il responsabile dell'assistenza e si avvale della consulenza dell'equipe dell'UOCP (medico, infermiere, fisioterapista, psicologo) con la quale è stato stabilito il piano assistenziale.

La rete di cure palliative deve assicurare al paziente un supporto efficace e garantire la continuità assistenziale, in collaborazione con il MdF, al fine di evitare il ricorso a prestazioni inappropriate e ad elevata intensità di consumo di risorse, quale ad esempio gli accessi al DEA e i ricoveri per acuti. Un efficace supporto palliativo al domicilio, al paziente che lo desidera, consente una maggiore tutela della qualità di vita e un minor impatto economico per il servizio sanitario.

L'eventuale ricorso all'hospice, quando la permanenza al domicilio non sia più sostenibile, rappresenta un'alternativa assistenziale costo efficace rispetto al ricovero ospedaliero ordinario.

E' importante prospettare le diverse alternative al paziente e, previo suo consenso, alla famiglia, per dare l'opportunità dell'esercizio informato della scelta.

#### **2.4.4 Associazioni no-profit**

Nella Regione Piemonte sono attive alcune associazioni no-profit dedicate ad offrire solidarietà e supporto pratico e psicologico ai pazienti affetti da neoplasia e alle loro famiglie.

Nell'ambito della Rete Oncologica, il paziente deve essere informato circa l'esistenza di queste associazioni.

I pazienti e le loro famiglie possono rivolgersi al CAS, soprattutto nella fase avanzata della malattia, in particolare per:

- **avere informazioni sulle associazioni no-profit operanti nella zona;**
- **avere informazioni approfondite circa i propri diritti ed i servizi disponibili;**

- **ricevere assistenza domiciliare gratuita da parte di personale medico ed infermieristico;**
- **ricevere supporto psicologico da parte di psicologi ed operatori qualificati;**
- **usufruire della presenza di una persona disponibile per necessità di tipo pratico.**

Al paziente devono essere fornite informazioni sui servizi sanitari ed assistenziali disponibili e sulle associazioni di volontariato cui rivolgersi per assistenza e/o supporto psicologico.

## **2.5 Conclusioni**

L'utilità di un approccio multidisciplinare al paziente oncologico è sostenuto da anni in diversi paesi, in particolare in quelli dotati di un servizio sanitario pubblico.

Di seguito sono sintetizzati i principali vantaggi che dovrebbero derivare da una gestione multidisciplinare del paziente oncologico:

- Miglioramento della coerenza, continuità, coordinamento e costo-efficacia dell'assistenza
- Miglioramento della comunicazione tra operatori sanitari
- Miglioramento degli outcome clinici
- Aumento dell'arruolamento di pazienti in trial clinici
- Maggiori opportunità di conduzione di audit
- Aumento della soddisfazione e del benessere psicologico dei pazienti
- Maggiori opportunità di formazione e aggiornamento per il personale sanitario
- Maggiore supporto nel lavoro per l'ambiente collaborativo
- Aumentata soddisfazione del lavoro e del benessere psicologico per i componenti del team.

### **Bibliografia essenziale: Multidisciplinarietà del percorso clinico**

- Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfiel L: Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? Lancet Oncol 2006;7:935-43.

### **3. TERAPIE PERIOPERATORIE (A. Mosca, B. Castagneto)**

#### **3.1 Chemioterapia (CT) Neoadiuvante**

Gli studi di fase 3 effettuati con CT neoadiuvante hanno condotto a risultati contrastanti nella valutazione della sopravvivenza globale, poiché erano molto disomogenei per disegno dello studio, schema di CT, numero di pazienti, caratteristiche dei pazienti e tipo di trattamento radicale (chirurgia vs RT) (1).

La più recente meta-analisi pubblicata nel 2016 (2) conferma i dati di efficacia delle 3 precedenti meta-analisi (3-5), dimostrando un aumento della sopravvivenza globale a 5 anni dell'8% a favore della chemioterapia neoadiuvante.

##### Vantaggi della CT neoadiuvante:

- 1) Possibilità di somministrazione della CT in fase di malattia molto precoce, quando il volume è limitato e la malattia è micrometastatica
- 2) Valutazione della chemio-sensibilità in vivo
- 3) Tollerabilità alla CT e compliance del paziente migliori prima della cistectomia radicale
- 4) Possibilità di ottenere una stadiazione patologica completa (pT0 pN0 R0); in tal caso, il vantaggio in sopravvivenza globale può superare l'8%
- 5) Non esistono trials clinici evidenzianti che rinviare la cistectomia radicale a causa della durata della CT neoadiuvante abbia un impatto negativo sulla sopravvivenza
- 6) La CT neoadiuvante non pare influenzare la morbidità operatoria.

##### Svantaggi della CT neoadiuvante:

- 1) La stadiazione clinico-strumentale può “over-stadiare” la malattia, di conseguenza la chemioterapia neoadiuvante può rappresentare un “over-trattamento”
- 2) La CT neoadiuvante dovrebbe essere somministrata esclusivamente a pazienti eligibili per Cisplatino; schemi di CT neoadiuvante contenenti altri farmaci sono inferiori per efficacia o non sono stati adeguatamente testati

- 3) L'utilizzo di biomarcatori è fortemente sconsigliato nella pratica clinica quotidiana poiché, ad oggi, non ne esiste alcuno utile per predire la risposta, scegliere il trattamento, o monitorare la terapia.

#### **Raccomandazione clinica:**

**Proporre la CT neoadiuvante ai pazienti con Ca vescica in stadiazione clinica almeno cT2-cT4a cN0 cM0, utilizzando sempre schemi contenenti Cisplatino, se i pazienti sono eligibili. Se i pazienti non sono “fit” per Cisplatino, non proporre la CT neoadiuvante (1,6,7).**

#### **Schemi di chemioterapia:**

- 1) Cisplatino 70 mg/mq ev G1 + Gemcitabina 1000 mg/mq ev G1-8, ogni 21 (4 cicli)
- 2) Cisplatino 35 mg/mq ev G1-8 + Gemcitabina 1000 mg/mq ev G1-8, ogni 21 (4 cicli)

#### **Bibliografia: Chemioterapia neoadiuvante**

1. EAU Guidelines 2018, Bladder Cancer. [www.uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive](http://www.uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive)
2. Yin M, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist* 2016;21:708-15.
3. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927-34.
4. Winkvist E, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561-9.
5. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*, 2005;48:202-5.
6. NCCN Guidelines, Bladder Cancer, v 4.2018.
7. AIOM Linee Guida, Tumori dell'Urotelio, 2017.



### **3.2 Chemioterapia Adiuvante**

L'indicazione alla CT adiuvante dopo cistectomia radicale in pazienti con Ca vescica pT3-4 e/o N+ M0 è ancora fonte di dibattito (1-4).

In base ai dati di letteratura disponibili, non è chiaro se la CT adiuvante sia superiore o equivalente alla CT di I linea in relazione alla sopravvivenza globale. Gli schemi di CT contenenti Cisplatino condizionano una maggiore sopravvivenza libera da malattia (DFS), anche nel setting metastatico, soprattutto nei pazienti con malattia metastatica esclusivamente linfonodale e con un buon Performance Status (5-7). Nella meta-analisi più recente (8) l'importanza della CT adiuvante è stata rafforzata, ma il livello di evidenza rimane basso (9-11).

#### **Vantaggi della CT adiuvante:**

- 1) l'accurata stadiazione patologica post-cistectomia radicale permette di evitare l'"over-trattamento" di pazienti a basso rischio di micrometastasi
- 2) nessun ritardo nella programmazione chirurgica

#### **Svantaggi della CT adiuvante:**

- 1) impossibilità di testare la chemio-sensibilità in vivo, quindi possibile "over-trattamento"
- 2) ritardo nell'avvio della CT per la convalescenza post-cistectomia radicale

#### **Raccomandazione clinica:**

- 1) **I pazienti dovrebbero essere informati sulle potenziali opzioni chemioterapiche peri-operatorie, che includono sia la CT neoadiuvante sia la CT adiuvante, e sul limitato livello di evidenza della CT adiuvante.**
- 2) **Proporre la CT adiuvante con schemi contenenti Cisplatino ai pazienti con Ca vescica pT3-4 e/o pN+ se non è stata precedentemente somministrata la chemioterapia neoadiuvante.**

#### **Schemi di chemioterapia:**

- 1) Cisplatino 70 mg/mq ev G1 + Gemcitabina 1000 mg/mq ev G1-8, ogni 21 (4-6 cicli)

2) Cisplatino 35 mg/mq ev G1-8 + Gemcitabina 1000 mg/mq ev G1-8, ogni 21 (4-6 cicli).

### **Bibliografia: Chemioterapia adiuvante**

1. Cohen SM, et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006;11:630-40.
2. Mak KS, et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:1028-36.
3. Mitin T, et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:67-74.
4. Sylvester R, et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000;11:851-6.
5. Stadler WM, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002;7 153-7.
6. von der Maase H, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.
7. Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol* 2007;34:122-8.
8. Leow JJ, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66:42-54.
9. EAU Guidelines 2018, Bladder Cancer. [www.uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive](http://www.uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive)
10. NCCN Guidelines, Bladder Cancer, v 4.2018.
11. AIOM Linee Guida, Tumori dell'Urotelio, 2017.

### **3.3 Immunoterapia Neoadiuvante/Adiuvante**

Limitata, al momento attuale, a studi clinici.

## **4. INDICAZIONI E REQUISITI DI QUALITÀ DELLA CHIRURGIA RADICALE E DELLE DERIVAZIONI URINARIE (M. Moroni)**

### **4.1 Indicazioni alla cistectomia**

#### **4.1.1 Carcinoma vescicale muscolo invasivo (MIBC)**

La cistectomia radicale rappresenta il trattamento standard per il carcinoma vescicale muscolo invasivo localizzato. Aspettativa di vita e “performance status” possono influenzare questa decisione come dimostrato da analisi multivariata.

Miller DC, et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. J Urol 2003;169:105-9.

Allo stesso modo devono essere valutate la comorbilità e la scelta della derivazione urinaria. Comorbilità e “performance status” devono essere valutati in modo indipendente.

Extermann M, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998;16:1582-7.

L'età e la scelta della derivazione urinaria rimangono ancora fattori controversi. Un'età maggiore di 80 anni espone ad una maggiore morbilità post-operatoria ma non ad un aumento della mortalità.

Miller DC, et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. J Urol 2003;169:105-9.

L'intervallo di tempo tra diagnosi e di MIBC e la cistectomia non dovrebbe essere superiore a 3 mesi.

La chemioterapia neoadiuvante deve essere considerata prima della cistectomia **Raccomandazione forte EAU guidelines 2018.**

#### **4.1.2 Carcinoma vescicale non-muscolo invasivo (NMIBC)**

Ci sono diverse ragioni per porre indicazione alla cistectomia radicale in pazienti con tumore vescicale non muscolo-invasivo (cistectomia immediata).

Fernandez-Gomez J, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol 2009;182:2195-203.

- La capacità stadiante della resezione vescicale endoscopica (TURB) è bassa, essendo il 27–51% dei pazienti con malattia non muscolo invasiva (T1G3) sottoposti comunque a cistectomia radicale risultati positivi per malattia muscolo invasiva all'esame istologico definitivo della vescica (LE3);

Hautmann RE, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. J Urol 2006;176:486-92.

Madersbacher S, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol 2003;21:690-6.

Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001;19:666-75.

- Alcuni pazienti con malattia non muscolo-invasiva presentano una progressione in malattia muscolo invasiva. E' necessario quindi correlare la malattia non muscolo-invasiva al rischio di recidiva e di progressione;

Cambier S, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol 2016;69(1):60-9.

- Si è osservato retrospettivamente che pazienti con malattia non muscolo-invasiva a rischio di progressione, sottoposti a cistectomia precoce, hanno un tasso di sopravvivenza migliore rispetto a quelli che hanno eseguito una cistectomia più tardivamente (LE 3);

Zakaria AS, et al. Survival after Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Relation to Prior Non-Muscle Invasive Disease in Quebec. Urol Int 2016;97:49-53.

E' ragionevole proporre la cistectomia radicale ai pazienti con malattia non muscolo-invasiva che presentino un alto rischio di progressione. Le condizioni per identificare un alto rischio di progressione sono (LE 3):

- tumore T1G3 multifocale e/o voluminoso (> di 3 cm)
- tumore T1G3 con coesistenza di carcinoma in situ (CIS)
- tumori T1G3 recidivi
- tumori T1G3 con carcinomi in situ in uretra prostatica
- varianti micropapillari del carcinoma uroteliale.

In presenza di tumore vescicale T1G3 può essere giustificato prendere in considerazione sia la cistectomia radicale immediata sia il trattamento endovesicale con BCG.

I pazienti devono essere informati dei rischi e dei benefici di entrambe le procedure.

Babjuk M, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). 2018. Edn presented at the 33rd EAU Annual Congress Copenhagen 2018.

In pazienti con neoformazioni refrattarie al trattamento con BCG (presenza di neoplasia di alto grado in corso di trattamento, presenza di neoplasia papillare di alto grado a 3 mesi dal trattamento, presenza di CIS a 3-6 mesi dal trattamento anche senza recidiva papillare, comparsa di recidiva di neoplasia di alto grado dopo mantenimento nonostante iniziale risposta positiva) la cistectomia deve essere fortemente raccomandata (cistectomia precoce).

Il ritardo della cistectomia potrebbe condurre a un peggioramento della sopravvivenza (LE3).

In pazienti nei quali la cistectomia è eseguita in uno stadio di malattia non muscolo-invasiva la sopravvivenza a 5 anni è dell' 80 %. (LE3).

Raj GV, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol 2007;177:1283-6.

#### **4.1.3 Carcinoma vescicale in stadio T4 e malattia metastatica (cistectomia palliativa)**

Nei pazienti con malattia localmente avanzata (T4b, invadente la parete pelvica o la parete addominale) la cistectomia non rappresenta di solito un'opzione terapeutica.

Ok JH, et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. J Urol 2005;174:1177-82.

Ubrig B, et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. Urology 2004;63:973-5.

Zebic N, et al. Radical cystectomy in patients aged  $\geq 75$  years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. BJU Int 2005;95:1211-4.

Il trattamento di questi pazienti rimane un grosso problema clinico.

In genere questi pazienti sono candidati a trattamenti con intento palliativo quali ad esempio la radioterapia palliativa.

Srinivasan V, et al. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1994;6:11-3.

Nei tumori localmente avanzati complicati da sanguinamento la cistectomia con derivazione urinaria è un trattamento altamente invasivo gravato da elevata morbilità.

Dovrebbe quindi essere considerato solo in assenza di opzioni alternative.

In pazienti con malattia localmente avanzata la cistectomia radicale con derivazione urinaria può essere presa in considerazione per alleviare sintomi quali dolore, sanguinamento ricorrente, urgenza minzionale e per prevenire la formazione di fistole.

Nagele U, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. World J Urol 2007;25:401-5.

In conclusione la cistectomia radicale negli stadi T4b non ha intento curativo bensì palliativo sui sintomi. Derivazioni urinarie con o senza utilizzo di segmenti intestinali possono essere eseguite con o senza cistectomia.

## **4.2 Tecnica chirurgica**

### **4.2.1. Cistectomia radicale standard nel maschio**

La tecnica standard prevede l'asportazione completa della vescica, della prostata, delle vescichette seminali, della parte distale degli ureteri e la linfadenectomia loco-regionale.

Qualora si preveda di eseguire una neovescica è necessario preservare la funzione dello sfintere uretrale esterno.

Stenzl A, et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. EAU Update Series 2005;3:138.

### **4.2.2 Cistectomia radicale standard nella femmina**

La cistectomia radicale nella femmina prevede l'asportazione della vescica, dell'uretra, della vagina adiacente, dell' utero, degli annessi, della parte distale degli ureteri e la linfadenectomia loco-regionale.

Stenzl A, et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. EAU Update Series 2005;3:138.

### **4.2.3 Cistectomia con preservazione di organi pelvici nel maschio**

Sono state proposte variazioni chirurgiche rispetto alla tecnica standard con lo scopo di migliorare la qualità della vita dei pazienti (prevalentemente su continenza e preservazione della funzione sessuale). Gli effetti sui risultati funzionali ed oncologici sono stati valutati in una “systematic review”.

Hernandez V, et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. Urol Oncol 2017;35:539.e17-e29.

Sono state descritte quattro tecniche per migliorare la preservazione della funzione sessuale:

- **Cistectomia “Prostate sparing”**: preservazione di una parte o di tutta la prostata comprese le vescicole seminali, I deferenti ed I fasci neuro vascolari
- **Cistectomia “Capsule sparing”**: preservazione della capsula prostatica. (il resto della ghiandola rimosso mediante TURO o in blocco con la vescica) delle vescicole seminali, dei deferenti e dei fasci neurovascolari
- **Cistectomia “Seminal sparing”**: preservazione di vescicole seminali, deferenti e fasci neurovascolari
- **Cistectomia “Nerve-sparing”**: preservazione dei soli fasci neurovascolari.

Le evidenze delle linee guida della Società Europea di Urologia sono basate sull’esame di 8517 abstracts e 12 studi con arruolamento di 1098 pazienti.

Mertens LS, et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. J Urol 2014;191:125-5.

Colombo R, et al. Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. World J Urol 2015;33:1389-95.

Gotsadze DT, et al. [Why and how to modify standard cystectomy]. Urologia, 2008;Mar-Apr:22-6.

Rozet F, et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. J Urol 2008;179(6):2170-4.

Muto G, et al. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. Urology 2014;83:856-61.

La preservazione della potenza sessuale valutata con questionario IIEF (International Index of Erectile Functiona), EHS (Erection Hardness Scale), BCI (Bladder Cancer Index) si è ottenuta in percentuale variabile da 80-90% per cistectomia prostate sparing, 50-100% per la capsule sparing e 29-78% per la nerve sparing. Le percentuali di continenza urinaria definita come assenza di pannolini sono risultate 88-100% diurna e 31-96% notturna.



La cistectomia con tecnica “sexual sparing” deve essere offerta a pazienti motivati alla preservazione della funzione sessuale (raccom. Forte), ovviamente selezionati con malattia neoplastica organo-confinata, senza coinvolgimento del collo vescicale e/o dell’uretra prostatica ed in assenza di neoplasia prostatica (raccom. Forte).

Questa tecnica non va offerta come standard nella neoplasia vescicale muscolo-invasiva (raccom. Forte). Nessuna delle quattro tecniche descritte è risultata superiore alle altre (L.E. 3).

#### **4.2.4 Cistectomia con preservazione di organi pelvici nella femmina**

Da una revisione sistematica di 11.941 abstracts sono stati selezionati 15 studi clinici con reclutamento di 874 pazienti. Tuttavia molti studi sono di tipo retrospettivo e non comparativi, con numeri di pazienti troppo bassi. I criteri di valutazione disomogenei sia nel metodo sia nei risultati rappresentano un “bias” troppo alto per una valutazione definitiva portando quindi ad un livello di evidenza basso e raccomandazioni deboli.

Veskimaie E, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int* 2017;120:12-24.

Nella donna la cistectomia nerve-sparing prevede la preparazione della vescica sino all’uretra con completa conservazione del paracolpo e quindi dell’innervazione vaginale.

Stenzel et al. hanno dimostrato che le fibre nervose dal plesso pelvico corrono lungo le pareti laterali della vagina portandosi verso il collo della vescica.

Lasciando in sede le pareti laterali della vagina e con un’attenta dissezione del collo della vescica l’innervazione dell’uretra può essere preservata. Anche se questa tecnica consente un miglioramento funzionale, relativamente alla radicalità oncologica sono necessarie casistiche più ampie e follow-up più lunghi.

La conservazione dell’utero, se non prolapsato, consente di mettere la neovescica in una posizione più “fisiologica”.

Tale posizione è utile ai fini della continenza e della prevenzione della ritenzione cronica. In casi selezionati (donna giovane, sessualmente attiva, in assenza di coinvolgimento del collo vescicale) è possibile risparmiare utero e annessi. In tal modo larga parte del plesso pelvico viene risparmiato e si ha un buon funzionamento dello sfintere uretrale esterno. Inoltre il sistema sospensore pelvico è integro, l'erniazione della neovescica attraverso la parete vaginale anteriore è meno probabile così come la ritenzione urinaria cronica.

Rimangono invece raccomandazioni forti quelle di non eseguire la cistectomia con preservazione degli organi pelvici nella donna come trattamento standard del carcinoma vescicale muscolo invasivo e non considerare questo trattamento in carcinomi vescicali non organo confinati o con coinvolgimento del collo o dell'uretra.

#### **4.2.5 Cistectomia radicale laparoscopica o robot-assistita**

Esperienze preliminari hanno dimostrato come la parte demolitiva dell'intervento di cistectomia radicale sia "fattibile" sia con tecnica laparoscopica che con tecnica robotica.

La tecnica robotica ha acquisito una maggiore popolarità rispetto a quella laparoscopica in virtù dei vantaggi offerti dalla visione tridimensionale e dai maggiori gradi di libertà degli strumenti operativi. I dati al momento disponibili hanno dimostrato complicanze non superiori alla tecnica a cielo aperto, mentre il breve follow-up non consente al momento una valutazione dei risultati oncologici.

Nella maggior parte delle esperienze iniziali la derivazione urinaria è stata condotta con approccio a cielo aperto sebbene siano state riportate esperienze preliminari di derivazione urinaria eseguita con tecnica robotica.

La cistectomia radicale laparoscopica e robotica rappresentano oggi una tecnica chirurgica ancora sotto osservazione per la validazione dei risultati, nonostante una sempre maggior disponibilità di esperienze e studi clinici.

Novara G, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 2015;67:376-401.

Wilson TG, et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol 2015;67:363-75.

Bochner BH, et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol 2015;67:1042-50.

Yuh B, et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 2015;67:402-22.

Nguyen DP, et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol 2015;68:399-405.

Tang K, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. PLoS One 2014;9:e95667.

Khan MS, et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). Eur Urol 2016;69:613-21.

Il confezionamento intracorporeo della derivazione urinaria rappresenta oggi una metodica molto complessa di cui esistono esperienze esclusivamente preliminari.

Fahmy O, et al. Current status of robotic assisted radical cystectomy with intracorporeal ileal neobladder for bladder cancer. J Surg Oncol 2015;112:427-9.

#### **In conclusione:**

- **La cistectomia radicale robot assistita necessita tempi chirurgici più lunghi rispetto alla “open” (mediamente 60 – 90 minuti), maggiori costi, minor degenza post-operatoria (mediamente 1 – 1,5 giorni in meno), perdite ematiche sovrapponibili, ma le casistiche non sono facilmente comparabili per la maggior selezione dei casi sia in termini di miglior performance status, sia di miglior stadio clinico della malattia nelle casistiche pubblicate. (L.E. 1)**
- **Percentuale di complicanze di grado 3 minore per la cistectomia robot assistita (L.E. 2). (vale il bias di selezione descritto in precedenza)**
- **Risultati oncologici a medio termine e qualità di vita sovrapponibili fra open e robot assistita (L.E. 2)**

- **Più che il tipo di tecnica, i fattori chiave per i risultati sono l'esperienza dell'operatore ed i volumi istituzionali (L.E.2).**

#### **4.2.6 Linfadenectomia**

La linfadenectomia locoregionale consiste nell'asportazione di tutti i linfonodi pelvici al di sotto della biforcazione aortica.

Roth B, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. Eur Urol 2010;57:205-11.

Dorin RP, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. Eur Urol 2011;60:946-52.

La presenza di metastasi linfonodali isolate al di sopra della biforcazione aortica senza coinvolgimento inferiore è piuttosto rara.

Wiesner C, et al. Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. BJU Int 2009;104:331-5.

Esiste una differenza soggettiva sostanziale nel numero di linfonodi pelvici, suffragata da studi anatomici, che oscilla tra 10 e 53. Questo dato dimostra che l'estensione della linfadenectomia non può essere valutata dal numero di linfonodi rimossi.

Davies JD, et al. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. Urology 2013;81:358-63.

Si considerano fondamentalmente 3 estensioni di linfadenectomia:

- **Standard:** linfonodi iliaci dalla biforcazione tra esterni e interni, otturatorie e presacrali
- **Estesa:** linfonodi della biforcazione iliaca comune, dell'iliaca interna, i linfonodi presacrali, gli otturatorie ed i linfonodi iliaci esterni.

Il confine dell'estensione laterale è rappresentato dal nervo genitofemorale, mentre il limite caudale dalla vena circonflessa iliaca, dal legamento lacunare e dal linfonodo di Cloquet

- **Superestesa:** come sopra con estensione lombo-aortica fino alla mesenterica inferiore.

La linfoadenectomia estesa sembra avere beneficio terapeutico rispetto alla standard, mentre non si rilevano sostanziali differenze fra la linfoadenectomia estesa e quella superestesa.

Djaladat H, et al. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2014;113:887-93.

Zehnder P, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 2011;186:1261-8.

Simone G, et al. 1755. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. *J Urol* 187:e708.

#### **4.2.7 Derivazioni urinarie**

I dati della letteratura riportano le complicità della cistectomia radicale, ma in effetti molte di esse sono riferite alla derivazione urinaria.

Hautmann RE, et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*, 2010;184:990-4.

L'età non deve essere l'unico criterio per valutare l'opzione di una derivazione continente (generalmente 80 anni come limite massimo). Le comorbilità, la funzione cardiaca e polmonare, le funzioni cognitive, il contesto sociale e le preferenze del paziente devono essere considerate complessivamente.

Stein JP, et al. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. *Urol Clin North Am* 2002;29:725-34.

La progressiva riduzione del valore di filtrazione glomerulare non è legata al tipo di derivazione, ma all'età del paziente ed alle stenosi anastomotiche ureterali.

Gershman B, et al. Comparative impact of continent and incontinent urinary diversion on long-term renal function after radical cystectomy in patients with preoperative chronic kidney disease 2 and chronic kidney disease 3a. *Int J Urol* 2015;22:651-6.

Il tipo di derivazione urinaria non modifica l'outcome oncologico della cistectomia (L.E.3).

#### **4.2.7.1 Ureterocutaneostomia**

E' la derivazione urinaria di più facile esecuzione. Il tempo chirurgico ed il tempo di ospedalizzazione sono inferiori rispetto alle altre derivazioni urinarie.

Anche la percentuale complessiva di complicanze risulta inferiore alle derivazioni con utilizzo di segmenti intestinali. Rimangono invece superiori le stenosi ureterali e le pielonefriti.

Deliveliotis C, et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005;66:299-304.

Nieuwenhuijzen JA, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53:834-42.

#### **4.2.7.2 Condotto ileale (derivazione urinaria second Bricker)**

Il condotto ileale è il tipo di derivazione urinaria più diffuso al mondo.

Tuttavia questa derivazione urinaria, malgrado la sua apparente semplicità, è gravata da un elevato numero di complicanze. Circa il 48% di esse sono precoci. Tra le più frequenti: pieliti, pielonefriti e complicanze anastomotiche (fistole e stenosi).

Nieuwenhuijzen JA, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53:834-42.

Le complicanze più frequenti a lungo termine sono quelle relative allo stoma cutaneo (24%) e quelle legate all'alto apparato urinario (idronefrosi, riduzione della funzione renale) con percentuale intorno al 30%.

Madersbacher S, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol 2003;169:985-90.

Neal, D.E. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. 290: 1695-7.

Percentuali maggiori sono state descritte per follow up maggiori di 15 anni (fino al 94%).

#### **4.2.7.3 Derivazioni urinarie esterne continenti**

Possono essere confezionate con vari segmenti ileali, ileo-ciecali, ileo-cieco-colici, colici. Le tecniche per ottenere la continenza della branca efferente abboccata all'addome possono essere molteplici: valvola ileo-ciecale, intussuscezione del segmento intestinale, appendice.

Benson MC, et al. Continent urinary diversion. Urol Clin North Am 1999;26:125-47.

Gerharz EW, et al. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. Eur Urol 2001;40:625-31.

Jonsson O, et al. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. Eur Urol 2001;40:632-40.

La sede della stomia cutanea è generalmente ombelicale ma può essere confezionata in altri quadranti addominali.

In uno studio retrospettivo su 800 pazienti è stato descritto un 23.5% di stenosi stomale in caso di appendice ed un 15% in caso di ileo con intussuscezione.

Wiesner C, et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. World J Urol 2006;24:315-8.

La calcolosi del neoserbatoio occorre in circa il 10% dei pazienti.

Wiesner C, et al. Long-term follow-up of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). J Urol 2006;176:155-9.

Gli ureteri devono essere anastomizzati con tecnica antireflusso (qualsiasi).

#### **4.2.7.4 Sostituzioni vescicali (neovesciche ortotopiche)**

La neovescica ortotopica è oggi la derivazione di scelta nella maggior parte dei centri, utilizzata sia nei maschi che nelle femmine e rappresenta una soluzione sicura e consolidata.

Nel paziente con età maggiore di 80 anni tuttavia questa soluzione non è molto utilizzata anche nei centri ad alti volumi.

Hautmann RE., et al. Urinary diversion. *Urology* 2007;69:17-49.

Hautmann RE, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006;24:305-14.

Hautmann RE, et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*, 2010;184:990-4.

Donat SM, et al. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol* 2010;183:2171-7.

Sebbene non sia possibile raccomandare un tipo di neovescica piuttosto che un altro, il segmento intestinale più utilizzato è l'ileo. Ci sono poche esperienze descritte con utilizzo del colon (generalmente cieco o sigma).

Detubulizzazione e riconfigurazione sono tempi obbligati per rendere la neovescica un serbatoio a basse pressioni e con buona capacità.

Lo svuotamento del neoserbatoio deve cercare di essere completo con completo rilassamento del piano perineale e con eventuale ausilio del torchio addominale.

I risultati oncologici (sopravvivenza tumore specifica) sono sovrapponibili a parità di stadio clinico del tumore vescicale fra condotto ileale e neovescica ortotopica.

Stenz, A, et al. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol* 2010;36:537-47.

Yossepowitch O, et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 2003;169:177-81.



La recidiva neoplastica uretrale si verifica in percentuali variabili nelle varie casistiche tra 1,5 e 7% (sia maschi che femmine). Tuttavia è fortemente consigliata una valutazione dell'assenza di neoplasia sul collo vescicale, soprattutto nella donna, in caso di previsione di confezionamento di neovescica.

La percentuale di complicanze oscilla intorno al 20%.

Tra le complicanze a lungo termine l'incontinenza urinaria diurna incide per l'8-10% mentre la notturna incide per il 20-30%. Le stenosi uretero-neovescicali per il 3-18%. Altre complicanze a lungo termine sono quelle metaboliche e da deficit di vitamina B12.

Hautmann RE, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol 2006;24:305-14.

Stein JP, et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. J Urol 2005;173:1163-8.

Gakis G, et al. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. Aktuelle Urol 2011;42:109-14.

Una donna a cui si propone la vescica ortotopica deve essere avvisata della possibilità di dover eseguire cateterismi ad intermittenza.

#### **4.3 Complicanze e mortalità dell'intervento**

Complessivamente, includendo cistectomia, linfadenectomia e derivazione urinaria, la percentuale di complicanze precoci (entro tre mesi dall'intervento) è risultata circa 60%. Tale percentuale è sovrapponibile sia in caso di cistectomia per NMIBC sia per MIBC.

La mortalità perioperatoria è risultata 1.2 – 3.2% a 30 giorni e 2.3-8.0% a 90 giorni.

Hautmann RE, et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. J Urol, 2010;184:990-4.

Jentzmik F, et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. World J Urol 2012;30:733-9.

Hautmann RE, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol* 2013;63:67-80.

Stein JP, et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24:296-304.

Hautmann RE, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61:1039-47.

Nielsen ME, et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014;114:46-55.

Cookson MS, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol* 2003;169:101-4.

#### **4.4 Uretrectomia**

Il fattore di rischio maggiore per recidiva uretrale è rappresentato dall'interessamento dell'uretra prostatica da parte di carcinoma. L'esame istologico estemporaneo del margine distale dell'uretra, qualora sia negativo, è sufficiente ad escludere recidive uretrali.

Pure in presenza di estensione neoplastica all'uretra prostatica, l'uretrectomia differita sembra non incidere sulla sopravvivenza. La letteratura disponibile permette solo bassi livelli di evidenza.

Nella donna, il fattore di rischio maggiore per interessamento uretrale da parte di un carcinoma a cellule transizionali è la presenza di neoplasia a livello del collo vescicale.

L'interessamento tumorale del collo vescicale può rappresentare una controindicazione al risparmio dell'uretra e sicuramente rappresenta una controindicazione al confezionamento di una neovescica ortotopica.

Stein JP, et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005;173:1163-8.

Gakis G, et al. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. *Aktuelle Urol* 2011;42:109-14.

## **5. GESTIONE POSTOPERATORIA DEL PAZIENTE OPERATO (G. Marino)**

Allo stato attuale esistono pochissime evidenze che permettano di formulare raccomandazioni sulla gestione post-operatoria del paziente sottoposto a cistectomia radicale.

### **5.1 Raccomandazioni delle linee guida europee**

#### **5.1.2 Linee guida European Association of Urology (EAU)**

Le linee guida EAU 2018 riportano quanto segue: “For cystectomy, general preparations are necessary as for any other major pelvic and abdominal surgery.

If the urinary diversion is constructed from gastrointestinal segments, the length or size of the respective segments and their pathophysiology when storing urine must be considered.

Despite the necessary interruption and re-anastomosis of bowel, a formal bowel preparation may not be necessary.

Bowel recovery time can be reduced by the use of early mobilization and early oralisation, gastrointestinal stimulation with metoclopramide and chewing gum.”

Quindi per la gestione post-operatoria formulano la sola seguente raccomandazione (di grado C): “Pre-operative bowel preparation is not mandatory. ‘Fast track’ measurements may reduce the time of bowel recovery.”

Tuttavia nell'ambito delle stesse linee guida, si rammenta come la mortalità perioperatoria sia, in casistiche recenti, del 1.2-3.2% a 30 giorni e 2.3-8% a 90 giorni, con un'incidenza di complicanze precoci (cioè entro 3 mesi dall'intervento) del 58%.

Le complicanze tardive poi variano in base al tipo di derivazione effettuato.

Da questo si evince l'importanza della gestione postoperatoria del paziente e il follow-up per il riconoscimento e il trattamento delle complicanze sia precoci sia tardive.

Si sottolinea inoltre che le complicanze debbano essere registrate in modo uniforme e standardizzato (Surgical complications of cystectomy and urinary diversion should be reported using a uniform grading system. Currently, the best-adapted graded system for cystectomy is the Clavien grading system. Livello di evidenza 2).

### **5.1.2 Raccomandazioni Consensus Conference OMS**

Relativamente alla gestione delle derivazioni urinarie confezionate in corso alla cistectomia radicale, viene in aiuto la Consensus Conference del 2007 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che fornisce alcune raccomandazioni sul postoperatorio:

- Il ricovero routinario in unità di terapia intensiva nel post-operatorio (ICU) non è necessario.
- L'uso di farmaci nel postoperatorio deve riflettere le necessità di profilassi, controllo del dolore e il trattamento di determinate preesistenti comorbidità del paziente.
- Un adeguato controllo del dolore permette una deambulazione precoce e una respirazione profonda, riducendo il rischio di trombosi venosa profonda (TVP) e complicanze polmonari.
- Farmaci antiacidi o inibitori di pompa protonica dovrebbero essere utilizzati per la profilassi delle ulcere peptiche.
- Dispositivi di compressione o eparina a basso peso molecolare dovrebbero essere utilizzati per la profilassi della TVP
- Riabilitazione respiratoria ed esercizi di respirazione profonda aiutano a ridurre le complicanze respiratorie.
- L'utilizzo routinario del sondino naso-gastrico non è necessario.
- L'equilibrio acido-base dovrebbe essere monitorato regolarmente nei paziente con derivazioni urinarie continenti, in particolare nel periodo post-operatorio precoce.

- Nel periodo postoperatorio precoce, il catetere nel neoserbatoio deve essere irrigato, a partire dalla prima giornata postoperatoria, per rimuovere il muco formatosi.
- La contrastografia di routine non è necessaria per la rimozione del catetere.

Inoltre la Consensus Conference sottolinea che il paziente sottoposto a cistectomia radicale e derivazione urinaria debba essere sottoposto a un follow-up a lungo termine che tenga conto non solo del controllo locale e a distanza della malattia ma anche della funzione renale a lungo termine, delle anomalie metaboliche, e dei risultati funzionali di una neovesica ortotopica.

## **5.2 Conclusioni**

La gestione dell'immediato post-operatorio del paziente sottoposto a cistectomia radicale e derivazione urinaria o sostituzione di vescica è complessa a causa dell'elevato tasso di incidenza di complicanze e del tuttora non trascurabile tasso di mortalità.

Nonostante questo le evidenze della letteratura su come debba essere seguito il paziente sono estremamente povere.

Il follow-up deve essere proseguito a lungo termine e deve essere orientato e dedicato anche al controllo della funzione renale, della derivazione urinaria o del neoserbatoio e delle possibili complicanze tardive.

### **Bibliografia essenziale: La gestione postoperatoria del paziente operato**

1. Witjes JA, et al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology 2018.
2. Hautmann RE, et al for the World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer. Urinary Diversion. Urology 2007;69(Suppl 1A):17-49.

## **6. STRATEGIE DI PRESERVAZIONE DELLA VESCICA (D. Cante, F. Munoz)**

### **6.1 Radioterapia esclusiva**

Per i pazienti affetti da un carcinoma vescicale muscolo-invasivo (MIBC), l'evidenza attuale sconsiglia un trattamento esclusivo di sola radioterapia con intento curativo (forte raccomandazione e livello C di evidenza).

### **6.2 Radioterapia pre-operatoria**

Tenendo conto della disponibilità di nuove e migliori tecniche di trattamento radioterapico in questi ultimi anni, che consentono una riduzione degli effetti tossici sugli organi circostanti, la radioterapia preoperatoria ha riguadagnato interesse. Alcuni studi retrospettivi hanno valutato l'efficacia del trattamento radioterapico pre-operatorio (1,2).

La maggior parte di questi studi ha utilizzato dosi tra 40 e 50 Gy, mediante tecniche non ad intensità modulata (IMRT), evidenziando un down-staging della neoplasia (40-65% dei pazienti), una riduzione del rischio di recidive (10-42%) ed una tendenza ad un incremento della sopravvivenza (11-12%) (LE 3) (1,3,4). In letteratura, il ruolo della radioterapia pre-operatoria (1) è stato valutato in cinque studi randomizzati.

Questi studi hanno dimostrato la possibilità di ottenere risposte patologiche complete con la radioterapia senza nel contempo aumentare la morbidità post-operatoria. Nessuno di loro ha dimostrato un incremento della sopravvivenza globale in modo statisticamente significativo.

La risposta completa patologica è risultata essere il fattore prognostico più importante nei pazienti trattati. In una meta-analisi (5) si è dimostrato un hazard ratio per la sopravvivenza a 5 anni di 0,71 in favore del gruppo di pazienti trattati con radioterapia; ma una successiva analisi approfondita ha evidenziando una assenza di vantaggio in termini di sopravvivenza per il trattamento radioterapico pre-operatorio.

Più recentemente e con l'introduzione di tecniche a modulazione di intensità, dosi di radioterapia di 60-66 Gy e successivo utilizzo di sovradosaggio mediante radioterapia esterna o brachiterapia interstiziale, sono stati raggiunti valori di risposte complete macroscopiche del 64% dopo radioterapia esterna esclusiva e del 79% con chemioterapia concomitante (3,4).

**In conclusione: Nei pazienti con carcinoma vescicale muscolo infiltrante infiltrante (cT2-T4, N0, M0) la radioterapia pre-operatoria esclusiva non deve essere presa in considerazione, salvo in pazienti "non fit" per il trattamento confinato.**

**E' possibile prendere in considerazione una radioterapia preoperatoria soltanto per ottenere un downstaging del tumore dopo 4-6 settimane.**

### **6.3 Protocolli di terapia bladder sparing**

**Selezione dei pazienti.** Il trattamento non-chirurgico viene generalmente riservato ai pazienti che rifiutano l'intervento di cistectomia radicale, a casi 'unfit' per comorbidità alla chirurgia e a quelli che hanno malattia non resecabile: queste tre categorie di pazienti hanno una prognosi significativamente diversa tra loro (1).

In senso stretto, soltanto pazienti che rifiutino la chirurgia, e cioè quelli a prognosi migliore fra i tre sottogruppi sopra indicati, comprendono i casi idealmente candidabili ad un programma di preservazione d'organo propriamente detto, ove la chirurgia rappresenta parte integrante del programma (trimodale) e come trattamento di salvataggio dei possibili fallimenti.

Si stima che solo il 10-15%, dei pazienti che si presentano con una neoplasia vescicale infiltrante (cT2-4a) siano di fatto elegibili per un protocollo di preservazione d'organo (2).

Pre-requisiti sono:

- ✓ condizioni generali e d'organo da rendere fattibile un trattamento trimodale costituito da TURB massimale, radioterapia e chemioterapia;
- ✓ possibilità di essere sottoposti ad eventuale chirurgia di salvataggio (il che implica sia la resecabilità della malattia che l'operabilità del paziente);

- ✓ assenza di carcinoma in situ e/o multifocalità;
- ✓ assenza di idronefrosi;
- ✓ possibilità di eseguire un adeguato follow up endoscopico. In particolare viene generalmente richiesto un controllo cistoscopico con rebiopsie sistematiche al termine del trattamento trimodale, in modo da instaurare un eventuale trattamento di salvaggio in tempi adeguati.

Secondo un recente studio retrospettivo su 303 pazienti con carcinoma vescicale trattato con terapia trimodale in una singola istituzione, la presenza di una variante istologica ghiandolare e/o squamosa in aggiunta al carcinoma uroteliale non costituirebbe controindicazione alla bladder preservation (3).

**Trattamento.** Vari studi hanno dimostrato che la percentuale di risposte complete al trattamento aumenta con il numero di strategie impiegate: l'associazione di TURB 'massimale', radioterapia e chemioterapia comporta una probabilità di risposta completa (RC) del 65-85%, nettamente superiore a ciascuna modalità presa singolarmente.

**Outcome.** Dopo adeguata selezione dei casi, dati su più di 1200 pazienti trattati con approccio trimodale (TURB, radioterapia e chemioterapia) in varie parti del mondo dimostrano che: circa l'80% dei pazienti ha una risposta completa patologica al termine del trattamento.

Il 10% circa dei pazienti sviluppa in seguito una recidiva infiltrante e il 30% circa dei casi necessita di cistectomia radicale.

A 5 anni, circa il 50% dei pazienti è vivo (percentuale identica alle serie chirurgiche) e circa il 40% è vivente e con una vescica intatta (l'80% dei pazienti ancora vivi ha una vescica intatta) (4).

**Effetti collaterali a lungo termine.** I dati provenienti da vari studi RTOG su *bladder preservation* dimostrano un modesto rischio di effetti collaterali di grado 3 o maggiore sia gastrointestinali sia genitourinari (<5% per entrambi a 5 anni) (5).

Studi di uroflussimetria dopo trattamento di *bladder sparing* dimostrano che il 78% dei pazienti trattati ha vesciche complianti con capacità e uroflussimetria normali, l'85% dei pazienti non ha urgenza minzionale (6).



Per il successo della strategia di *bladder preservation* è indispensabile una elevata integrazione multidisciplinare fra Urologo (selezione del paziente, TURB massimale, follow up vigile ed eventuale chirurgia di salvataggio), Radio-Oncologo (selezione del paziente e trattamento radiante) e Oncologo Medico (selezione del paziente, trattamento medico).

A causa dei vari momenti critici (selezione del paziente, TURB massimale, chemioradioterapia, valutazione della risposta ed eventuale trattamento di salvataggio) è preferibile eseguire questo approccio in Istituzioni con Team Multidisciplinari, adeguato volume di pazienti e appropriata esperienza.

Non ci sono studi randomizzati che abbiano confrontato la chirurgia con il trattamento trimodale (in pazienti potenzialmente operabili). Kulkarni et al (7) (**Livello di evidenza: 3**) hanno confrontato i due approcci utilizzando la metodologia della *propensity score matched-cohort analysis* selezionando un gruppo di pazienti valutati nell'ambito di una clinica multidisciplinare e correggendo per sesso, stadio clinico T ed N, ECOG performance status, Charlson comorbidity, data di trattamento, età, presenza di CIS e idronefrosi.

Ad un follow up mediano di quasi 5 aa, la sopravvivenza specifica di malattia non era dissimile tra i 56 pazienti trattati con chirurgia e i 56 trattati con trattamento trimodale, quest'ultimi con una probabilità di conservare la vescica intorno al 90%.

In un altro recente studio retrospettivo, il trattamento trimodale ha offerto risultati simili se non superiori alla cistectomia radicale in termini di qualità della vita a lungo periodo (8) (**Livello di evidenza: 3**).

**Aspetti controversi.** A causa della mancanza di studi mirati e/o di evidenza clinica adeguata, alcuni dettagli della strategia di preservazione d'organo rimangono dibattuti. Questi includono: 1). valutazione della risposta dopo una dose iniziale (test) di chemio-radioterapia.

Negli USA, la strategia impiegata dall'RTOG prevede appunto la valutazione della risposta dopo  $\approx 40\text{Gy}$  e successivo consolidamento solo nei pazienti in risposta completa patologica (RC); in Europa, la strategia più frequentemente adottata è la somministrazione di tutto il trattamento senza rivalutazione intermedia.

Va tuttavia notato che dati recenti suggeriscono che i pazienti senza RC dopo l'induzione chemio-radioterapica hanno una prognosi non dissimile da quelli in RC (9) per cui la rivalutazione a metà trattamento sembrerebbe in qualche modo superflua o non indispensabile. 2). dose totale di radioterapia, frazionamento (una seduta al giorno vs sedute multiple), irradiazione della sola vescica, di una sua parte o anche dei linfonodi regionali. 3). chemioterapia: scelta del timing e dei farmaci.

L'esperienza fornita dagli studi RTOG dimostra che l'aggiunta di una fase di chemioterapia neoadiuvante o adiuvante (rispettivamente prima e dopo la chemioradioterapia concomitante) non è in grado di migliorare i risultati rispetto alla sola chemioradioterapia concomitante (10).

Il farmaco più frequentemente utilizzato negli schemi che prevedono un approccio combinato e' il cisplatino, ma vi sono esperienze anche con la combinazione mitomicina-5 fluorouracile. Anche la Gemcitabina potrebbe avere un ruolo in associazione alla radioterapia (11).

Schemi di radioterapia: 2 Gy per frazione e su base quotidiana, la radioterapia dovrebbe erogare una dose iniziale di 40-46 Gy su vescica  $\pm$  linfonodi pelvici, un supplemento di dose sulla vescica fino a 50-54 Gy ed un ulteriore boost sulla neoplasia fino a 60-66 Gy.

Questo può essere ottenuto con tecnica ad intensità modulata di dose ed un boost simultaneo integrato sfruttando un solo piano di trattamento.

Recentemente il gruppo GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Radiotherapy and Oncology) ha pubblicato linee guida sull'utilizzo di brachiterapia associata a radioterapia con fasci esterni nei casi di carcinoma vescicale infiltrante da trattare con metodiche di *bladder preservation* (12).

I criteri di selezione sono simili a quelli della terapia trimodale, si aggiunge un parametro di "lesione in sede impiantabile", quindi, ad esempio non nel collo vescicale.

La peculiarità di questo approccio è quella di sostituire la chemioterapia (radiosensibilizzante) con la brachiterapia.

### **Raccomandazione clinica:**

**Nei pazienti con neoplasia singola cT2-T4, N0, M0, assenza di idronefrosi, assenza di CIS concomitante, un trattamento trimodale (TUR completa della neoplasia e radio-chemioterapia concomitante) può essere preso in considerazione.**

### **Bibliografia: Radioterapia esclusiva e pre-operatoria**

- 1) Cowan RA, Mc Bain CA, Ryder WD, Wylie, et al. Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. J. radiat Oncol Biol Phys 2004;59(1):197-207.
- 2) Huddart RA, Hall E, Hussain SA, et al. Randomized non-inferiority trial of reduce high-dose volume versus standard radiation therapy volumes for muscle-invasive bladder cancer. Int Radiat Oncol Biol Phys 2013;87(5):860.
- 3) James ND, Hussain SA, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366:1477-88.
- 4) Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. Urology 2007;69:80-92.
- 5) Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2014. Ann of Oncol 25(Supplement 3):iii40-8.

### **Bibliografia: Protocolli di terapia bladder-sparing**

1. Hussain MH, Glass TR, et al. Combination cisplatin, 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced unresectable or medically unfit bladder cancer cases: a Southwest Oncology Group Study. J Urol 2001 Jan;165(1):56-60.
2. Smith ZL, Christodouleas JP, et al. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. BJU Int 2013 Jul;112(1):13-25.

3. Krasnow Re, Drumm M, Roberts H, et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *Eur Urol* 2017 Jul;72(1):54-60.
4. Coen JJ, Paly JJ, et al. Nomograms predicting response to therapy and outcomes after bladder-preserving trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jun 1;86(2):311-6.
5. Efstathiou JA, Bae K, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol* 2009 Sep 1;27(25):4055-61.
6. Zietman AL, Sacco D, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1772-6.
7. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2299-305.
8. Mitin T, George A, et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Jan 1;94(1):67-74.
9. Mak RH, Hunt D, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014 Dec 1;32(34):3801-9.
10. Hafeez S, Warren-Oseni K, et al. Prospective Study Delivering Simultaneous Integrated High-dose Tumor Boost ( $\leq 70$  Gy) With Image Guided Adaptive Radiation Therapy for Radical Treatment of Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Apr 1;94(5):1022-30.

11. Caffo O, Thopson C, De Santis M, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol* 2016 Nov;121(2):193-8.
12. Pieters BR, van der Steen-Banasik E, Smits GA, et al. GEC-ESTRO/ACROP recommendations for performing bladder-sparing treatment with brachytherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Radiother Oncol* 2017 Mar;122(3):340-6.

## **7. INDICAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE NEL PAZIENTE ANZIANO E/O CON COMORBIDITA' (B. Castagneto, F. Munoz, G. Marino)**

La maggior incidenza di carcinoma a cellule transizionali della vescica è nella settima decade di vita. In circa il 20-40% dei casi si tratta carcinoma muscolo invasivo, alla prima diagnosi o in progressione, il cui trattamento standard continua a essere la cistectomia radicale con derivazione urinaria.

Il miglioramento delle cure mediche ha determinato un progressivo incremento dell'aspettativa di vita, per cui si calcola che nel 2025 la popolazione mondiale con età superiore a 65 anni sarà di 380 milioni rappresentando il 10 % di tutta la popolazione.

Di conseguenza la cistectomia radicale diventerà un problema sempre più frequente da affrontare. Gli importanti miglioramenti nella tecnica chirurgica, nell'anestesia e nelle cure intensive postoperatorie rendono possibile la cistectomia radicale anche nel paziente anziano e/o con comorbidità.

Nonostante questo la valutazione del tasso rischio/beneficio deve sempre essere tenuto presente, specialmente nel paziente anziano e/o con comorbidità, per essere sicuri che il trattamento non produca più problemi della malattia stessa.

## **7.1 Cistectomia nell'anziano: i dati della letteratura**

L'importanza dell'attenta valutazione dello stato di salute generale prima di consigliare o procedere a una cistectomia radicale è accuratamente approfondito in uno studio di Miller DC in cui si evidenzia come vi sia una stretta correlazione fra comorbidità, eventi patologici avversi e sopravvivenza in seguito a cistectomia radicale.

L'età avanzata è un concetto che si correla strettamente con le comorbidità essendo queste ultime ovviamente più frequenti nel paziente anziano, tuttavia è necessario tener presente che l'età cronologica può non coincidere con l'età biologica e che quest'ultima assume una rilevanza nettamente superiore nel porre indicazione a un trattamento chirurgico radicale.

Un importante studio retrospettivo di Figueroa et al. su 404 pazienti dimostra che i pazienti con più di 80 anni sottoposti a cistectomia radicale hanno un aumento della morbilità postoperatoria ma non un incremento di mortalità.

Un ampio lavoro retrospettivo di Clark PE et al. su 1054 pazienti sottoposti a cistectomia radicale suddivide il campione in 4 gruppi : meno di 60 anni, 60 – 69 anni, 70 – 79 anni e più di 80 anni.

I giorni di degenza postoperatoria, il tasso di complicanze, sia precoci che tardive e il tasso di mortalità postoperatoria non presentano differenze statisticamente significative.

Un altro ampio lavoro retrospettivo di Donat SM et al. su 1.142 pazienti cistectomizzati evidenzia come pazienti con più di 80 anni abbiano un tasso di complicanze chirurgiche maggiori o minori sovrapponibili rispetto ai pazienti più giovani e il tasso specifico di morte per carcinoma vescicale a 5 anni sia uguale nei 2 gruppi.

Un ulteriore studio di Novotny V et al. su 765 pazienti con carcinoma muscolo invasivo sottoposti a chirurgia radicale evidenzia come il gruppo con età maggiore ai 75 anni abbia una mortalità postoperatoria e una morbilità correlata all'intervento chirurgico sovrapponibili rispetto al gruppo di pazienti con età inferiore ai 75 anni.

Per quanto concerne il tipo di derivazione urinaria, la maggior parte è stata tratta con condotto ileale, anche se alcuni sono stati sottoposti a confezionamento di neovesica.

I dati della letteratura supportano pertanto la fattibilità della cistectomia nel paziente anziano.

## **7.2 L'importanza del CGA nella scelta terapeutica del paziente anziano con carcinoma vescicale muscolo invasivo**

Considerando quindi gli incoraggianti dati della letteratura diventa particolarmente importante indagare lo stato di salute e la qualità di vita del paziente anziano utilizzando valutazioni geriatriche standardizzate, in base alle quali si possa definire la situazione dal punto di vista funzionale, o meglio l'età biologica, piuttosto che anagrafica, del paziente anziano.

L'insieme di tali valutazioni viene compreso nella definizione di CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) che si avvale di un certo numero di test.

La definizione del CGA deriva dalle conclusioni della Consensus Conference del National Institute of Aging del 1989: "Il CGA consiste in una valutazione multidimensionale, interdisciplinare che rende possibile l'identificazione dei problemi del paziente". In altre parole il CGA è caratterizzato da una valutazione multidimensionale delle condizioni generali, ma anche funzionali, cognitive, sociali e psicologiche del paziente.

I parametri per la determinazione del CGA non sono rigidamente standardizzati, dal momento che, nel considerare un determinato campo, possono essere utilizzati anche test diversi seppur analoghi. Valga l'esempio della valutazione della comorbidità, per la quale può essere impiegato indifferentemente il CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) od il Charlson Index.

Oltre al campo relativo alla comorbidità il CGA si avvale dei test che indagano:

- Lo stato funzionale tramite l'ADL (Activities of Daily Living) e l'IADL (Instrumental Activity of Daily Living)
- La presenza e l'entità delle cadute
- Lo stato cognitivo mediante il MMSE (Mini Mental State Examination)
- La presenza di depressione tramite il GDS (Geriatric Depression Scale)
- Lo stato nutrizionale mediante il MNA (Mini Nutritional Assessment)

Stratificando i pazienti anziani in accordo con il loro profilo rischio/benefico e usando un approccio multidisciplinare è possibile selezionare pazienti che trarranno il massimo beneficio dalla chirurgia radicale ottimizzando i risultati del trattamento.

L'età e lo stato funzionale non sono però l'unico fattore di rischio per comorbidità. Altri fattori di rischio sono rappresentati da precedente chirurgia addominale, precedente radioterapia e malattia extravesicale. L'incremento del BMI risulta essere associato a un più alto tasso di deiscenza della parete addominale e di ernie.

Per la definizione della comorbidità sono state definite numerose scale e di queste sono state validate (LE3):

- CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)
- Kaplan Freinstein index
- Charlson Comorbidity Index (CCI)
- ICD (Index of Coexistent Disease)
- ACE -27
- Total IllnessBurden Index (TIBI)

### **7.3 Il test di screening “geriatric assessment screening” (G8)**

#### **7.3.1 Definizione ed obiettivi**

Come fatto rilevare da diversi autori è importante sottolineare come una valutazione dello stato funzionale dell'anziano che prevede la somministrazione di tutti i test della CGA, pur se esaustiva, richiede un dispendio di risorse e di tempo non indifferente.

E' per questa ragione che, nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e Valle D'Aosta è stato proposto ed è prossimo alla realizzazione un progetto che prevede la possibilità di eseguire un test breve di screening, definito con la sigla G8, alla prima visita del paziente.



I pazienti con diagnosi di neoplasia vescicale dovrebbero afferire inizialmente al CAS (Centro Accoglienza Servizi) per poi, se “fit” o integri in base ai risultati del test di screening, essere inviati al GIC (Gruppo Interdisciplinare Cure) di competenza.

Quelli, invece, con profilo geriatrico a rischio dovrebbero essere avviati all’ambulatorio di Oncogeriatra del presidio ospedaliero o, laddove tale servizio non esiste, allo specialista geriatra territoriale per una valutazione dello stato di salute più approfondita determinato in base al CGA.

Quest’ ultima permette di discriminare questo gruppo di pazienti in 3 categorie:

- Pazienti “fit”, recuperabili per chirurgia radicale, o trattamento chemioterapico neoadiuvante per le situazioni localmente avanzate, o chemioterapico standard per la malattia metastatica
- Pazienti intermedi o “unfit”, eleggibili a terapia chirurgica palliativa (derivazione urinaria esterna senza cistectomia), radioterapia palliativa o a chemioterapia modificata rispetto allo standard (trattamenti settimanali, terapie orali)
- Pazienti fragili, eleggibili unicamente a terapia di supporto

E’ importante sottolineare che, dal momento che la maggior parte dei pazienti con sospetto o diagnosi di neoplasia vescicale vengono visti in prima istanza dall’urologo, il test di screening iniziale proposto dalla Rete Oncologica denominato G8 può essere somministrato da tale specialista o da personale infermieristico adeguatamente addestrato.

Tale organizzazione comporta, come previsto dal Gruppo di Lavoro Regionale di Oncologia Geriatrica, un programma di formazione indirizzato anche al settore paramedico.

Viene riportato di seguito il test di screening G8 progettato e validato dalla SIOG (International Society Of Geriatric Oncology) e adottato dalla Elderly Task Force dell’ EORTC.

### **7.3.2 Il questionario G8**

Compilabile da parte di: medico, infermiere o personale sanitario addestrato

Nota: questo strumento di screening include 7 argomenti del Mini Nutritional Assessment e l’età del paziente.

Punteggio: il punteggio totale si ottiene sommando i numeri corrispondenti alle singole risposte.

## **G8**

### **A**

#### **Argomenti**

L'apporto alimentare è diminuito negli ultimi tre mesi per il calo di appetito, problemi di digestione, difficoltà di masticazione o di deglutizione?

#### **Risposte possibili**

**0** : grave riduzione di apporto – **1** : moderata riduzione di apporto – **2** : normale apporto

### **B**

#### **Argomenti**

Calo di peso nel corso degli ultimi tre mesi?

#### **Risposte possibili**

**0** : calo > di 3 kg – **1** : non noto – **2** : calo di peso fra 1 e 3 kg – **3** : nessun calo di peso

### **C**

#### **Argomenti**

Mobilità

#### **Risposte possibili**

**0** : costretto a letto – **1** : in grado di scendere dal letto ma non di uscire – **2** : in grado di uscire



## **E**

### **Argomenti**

Problemi neuropsicologici

### **Risposte possibili**

**0** : demenza o depressione severa – **1** : demenza o depressione lieve – **2** : nessun problema psicologico

## **F**

### **Argomenti**

Body Mass Index (BMI) o Indice di Massa Corporea (peso in Kg/altezza elevata al quadrato)

### **Risposte possibili**

**0** : BMI < 19 – **1** : BMI 19 o 20 – **2** : BMI 21 o 22 – **3** : BMI > 23

## **H**

### **Argomenti**

Assume più di tre farmaci al giorno?

### **Risposte possibili**

**0** : si – **1** : no



## **P**

### **Argomenti**

In confronto ad altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?

### **Risposte possibili**

**0** : non altrettanto buono – **0,5** : non è noto – **1** : altrettanto buono – **2** : migliore

### **Argomenti**

Età

### **Risposte possibili**

**0** : > 85 – **1** : 80-85 – **2** : < 80

### **Punteggio totale (0-17)**

- Cut-off:  $\leq 14$
- Interpretazione:

0 –14 presenza di un profilo geriatrico a rischio

> 14 assenza di un profilo geriatrico a rischio.

In considerazione della limitata specificità del G8 recentemente sono stati pubblicati studi condotti allo scopo di valutare l'utilità di eventuali integrazioni al test originario.

Uno di questi in particolare, mediante una revisione della letteratura ha confermato la possibilità di identificare più accuratamente una situazione di fragilità con l'integrazione di quattro items dell'IADL. In un altro studio è stata evidenziata la validità di un test G8 modificato nel facilitare la selezione dei pazienti da avviare ad una completa VGM.

In particolare, rispetto al tradizionale G8, sono state suggerite integrazioni in merito alla polifarmacoterapia, da intendersi come il ricorso a sei e non a tre o più diversi farmaci al giorno. Inoltre, nella definizione dello stato funzionale è stata sottolineata l'importanza della presenza di un eventuale scompenso cardiaco o coronaropatia e/o di un precario performance status.

- Questo strumento è di rapidissima somministrazione (circa 5 minuti) e consente una valutazione più completa del test di Charlson o del CIRS in quanto esplora, oltre che le comorbidità, anche altri campi dello stato funzionale indispensabili per una valutazione più attenta.

Si propone quindi di utilizzare questo test, somministrato al CAS o presso la struttura che vede per prima il paziente, per la valutazione del paziente anziano e/o con comorbidità.

Questo test, utilizzando un cut off di 14, permette di discriminare l'assenza o la presenza di un profilo geriatrico a rischio, per cui i pazienti con punteggio maggiore di 14 potrebbero essere considerati integri e suscettibili di un iter diagnostico- terapeutico analogo al non anziano tramite una decisione diretta presso l'Urologia o una valutazione del GIC.

- I pazienti con punteggio minore o uguale a 14 dovrebbero, invece, essere inviati al geriatra o all'ambulatorio di oncogeriatría (dove presente) per una valutazione più approfondita.

#### **7.4 Iter diagnostico del paziente anziano con tumore vescicale muscolo invasivo**

Per quanto riguarda l'iter diagnostico esso sarebbe da correlare alle possibilità chirurgiche.

Un paziente anziano candidato a un trattamento radicale dovrebbe essere sottoposto allo stesso tipo di valutazione strumentale che si prevederebbe per un paziente non anziano, quindi dopo una resezione vescicale che confermasse la necessità di una cistectomia, dovrebbe eseguire una Uro-Tc, od in alternativa una PieloRM ed eventualmente una scintigrafia ossea total body in relazione alla situazione clinica specifica.

#### **7.5 Considerazioni conclusive sulla cistectomia nell'anziano**

In conclusione, la cistectomia nel paziente anziano risulta essere decisamente attuabile non essendo l'età cronologica di per sé un fattore escludente un trattamento radicale.

L'età cronologica dovrebbe essere correlata all'età biologica, per la definizione della quale esistono numerose scale di valutazione. In ambito di Rete Oncologica Piemontese si propone di utilizzare il Test G8 validato della SIOG e utilizzato dalla Elderly Task Force dell'EORTC.

Ugualmente l'iter diagnostico di un paziente candidato a cistectomia radicale non differisce in nulla da quello del paziente più giovane.

### **Bibliografia essenziale: Indicazioni diagnostico-terapeutiche nel paziente anziano e/o con comorbidità'**

1. Guidelines on muscolo-invasive and metastatic cancer EAU ( update march 2013).
2. Miller Dc, Taub DA, Dunn RL,et. al . The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cistectomy. J Urol 2003;169(1):1059.
3. Donat SM, Siegrist T, Cronin A,et al.. Radical cistectomy in octogenarians – Does morbidity outweigh the potential survival benefits? J Urol 2010;183(6):2171-7.
4. Monfardini S, Balducci L. A comprehensive geriatric assessment (CGA) is necessary for the study and the management of cancer in the elderly. Eur J Cancer 1999;35(13):1771-2.
5. Linn BS, Linn MW, Gurel L: Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc 1968;6:622-6.
6. Charlson ME, Pompei P, Ales Kl, et al. A new method of classifying prognostic co- morbidity in longitudinal studies. Development and validation. J Chron Dis 1987;40:373-83.
7. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al: Studies of illness in the aged. The index of the ADL, a standardized measure of biological and psychosocial funcion. JAMA 1963;185:914-19.
8. Lawton MP, Brody E. Assessment of older people. Self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1069;9(3):179-86.
9. Lamb SE, Jorstad-Stein EC, Hauer K, et al. Development of a common outcome data set for fall injury prevention trials: the prevention of Falls Network Europe Consensus. J Am Geriatr Soc 2005;53(9):1618-22.
10. Folstein MM, Folstein SE, Mc Hugh PR, et al. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical. J Psychiatr Res 1975;12 (3):189-98.
11. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a Geriatric Depression Screening Scale: a preliminary report. J Psychiatr Res 1982;17(1):37-49-

12. Mohile SG, Bylow K, Dale W, et al. A pilot study of the Vulnerable Elders' Survey-13 as compared to comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older prostate cancer patients receiving androgen ablation. *Cancer* 2007;109:802-10.
13. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: Comparison between Comprehensive Geriatric assessment and Vulnerable Elders Survey- 13. *J Clin Oncol* 2010;28:2046-50.
14. Soubeyran P et al. Validation of a screening test for elderly patients in oncology. *JCO* 2008;26:15 S.
15. Petit-Moneger A, Rainfray M, Soubeyran P, et al. Detection of frailty in elderly cancer patients: Improvement of the G8 screening test. *J Geriatr Oncol* 2016;7:99-107.
16. Martinez-Tapia C, Canoui-Poitrine F, Bastuji-Garin S et al. Optimizing the G8 Screening Tool for Older Patients With Cancer: Diagnostic Performance and Validation of a Six-Item Version. *Oncologist* 2016; 21: 188-95.

### **7.6 La radioterapia nel paziente anziano e/o con comorbidità**

Analogamente a quanto evidenziato per l'approccio chirurgico, anche la scelta del trattamento radiante dovrebbe far seguito ad un'attenta valutazione dello stato funzionale dell'anziano in base al percorso programmato (1-4).

Lo snodo iniziale di tale percorso prevede la possibilità di una selezione del paziente anziano con il test di screening G8 (Charlson comorbidity index) ed una successiva articolazione che se il paziente è integro, prevede un trattamento analogo al più giovane, se vulnerabile una terapia alternativa o il solo trattamento di supporto.

Pertanto nella pratica clinica, la decisione relativa al trattamento del paziente anziano dovrebbe essere effettuata caso per caso.

Devono essere esposti al paziente i pro e di contro dei diversi trattamenti. E' caldamente consigliata la valutazione della scelta in un ambiente multidisciplinare (5-8).

Tipo di paziente	Possibili trattamenti
Paziente operabile e eleggibile per un trattamento con cis-platino	Chemioterapia neo-adiuvante con schemi comprendenti cis-platino e successiva chirurgia Terapia trimodale (TURB + radioterapia + chemioterapia)
Paziente operabile e non eleggibile per un trattamento con cis-platino	Cistectomia radicale TURB + radioterapia radicale IMRT e chemioterapia concomitante con farmaci diversi dal cis-platino
Paziente inoperabile e eleggibile per un trattamento con cis-platino	TURB + radioterapia radicale e chemioterapia concomitante con cis-platino
Paziente inoperabile e ineleggibile per trattamento chemioterapico con cis-platino	TURB + radioterapia radicale e chemioterapia concomitante (5-fluorouracile + mitomicina, gemcitabina, etc.) TURB + sola radioterapia ad intento radicale

TURB, resezione transuretrale della vescica  
Galsky. J Geriatr Oncol 2015

### **Bibliografia: La radioterapia nel paziente anziano e/o con comorbidita'**

1. Hurria A, Cirrincione CT, Muss HB, Kornblith AB, Barry W, Artz AS, et al. Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401. J Clin Oncol 2011;29:1290-6
2. Isbarn H, Jeldres C, Zini L, Perrotte P, Baillargeon-Gagne S, Capitanio U, et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. J Urol 2009;182:70-7.
3. Surbone A, Kagawa-Singer M, Terret C, Baider L. The illness trajectory of elderly cancer patients across cultures: SIOG position paper. Ann Oncol 2007;18:633-8.
4. Clayman RH, Shipley WU, Galland-Girodet S, Niemierko A, Gray PJ, Paly J, et al. Outcomes of selective bladder preservation in the elderly treated with conservative surgery and chemoradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87(2 Suppl):S83.



5. Feng MA, McMillan DT, Crowell K, Muss H, Nielsen ME, Smith AB. Geriatric assessment in surgical oncology: a systematic review. *J Surg Res* 2015;193:265-72.
6. Galsky MD. How I treat bladder cancer in elderly patients. *J Geriatr Oncol* 2015;6:1-7.  
Terret C, Perol D, Albrand G, Droz JP. Quality of life in geriatric oncology: an evaluation of standard questionnaires in elderly men with urological malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77:201-9.
7. Terret C, Droz JP. Editorial. The perception and dissemination of geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;75:43-6.
8. Kouloulis V, Tolia M, Kolliarakis N, Siatelis A, Kelekis N. Evaluation of acute toxicity and symptoms palliation in a hypofractionated weekly schedule of external radiotherapy for elderly patients with muscular invasive bladder cancer. *Int Braz J Urol* 2013;39:77-82.

## **8. TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA**

**(O. Dal Canton, A. Mosca, F. Vignani)**

Dei pazienti con diagnosi di carcinoma vescicale, circa il 10-15% si presenta con malattia metastatica al momento della diagnosi, mentre dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale il 50 % sviluppa una ripresa di malattia locale o a distanza (1).

In epoca pre-chemioterapia la sopravvivenza mediana dei pazienti metastatici era di circa 6 mesi (2) e fino a poco tempo fa l'unico trattamento dimostrato in grado di migliorare la sopravvivenza era la chemioterapia sistemica, ad oggi sono noti dati di attività anche relativi ad agenti immunoterapici in questo setting di pazienti (3).

### **8.1 Chemioterapia di I linea in pazienti "fit" per cisplatino**

Il carcinoma uroteliale della vescica costituisce una malattia chemiosensibile (1,2).

Gli schemi di chemioterapia contenenti Cisplatino rappresentano lo standard nel trattamento del carcinoma vescicale metastatico fin dagli anni 80.

In particolare lo schema MVAC, comprendente la combinazione di Metotrexate, Vinblastina, Adriamicina e Cisplatino ha rappresentato lo schema di riferimento per molti anni, avendo dimostrato una superiorità in termini di percentuale di risposte globali e sopravvivenza globale sia rispetto al Cisplatino da solo, sia rispetto alla combinazione Cisplatino, Ciclofosfamide e Doxorubicina (CISCA), con una mediana di sopravvivenza di 12.5 mesi (1).

Lo standard terapeutico del carcinoma vescicale metastatico ha subito una sostanziale variazione quando nel 2000 sono stati pubblicati i risultati di un ampio studio di fase III che ha arruolato 405 pazienti con carcinoma vescicale localmente avanzato o metastatico e che ha confrontato lo schema MVAC con un regime di combinazione comprendente Gemcitabina e Cisplatino (GC) (4). Sebbene tale studio non fosse stato disegnato per dimostrare l'equivalenza dei due schemi, i risultati hanno permesso di evidenziare una sostanziale sovrapposibilità in termini di risposte complete, tempo alla progressione e sopravvivenza globale mediana.

La maggiore differenza tra i due regimi è stata evidenziata per quanto riguarda la tossicità con una significativa minore percentuale di neutropenia grado 3-4, neutropenia febbrile, sepsi, mucosite e alopecia nei pazienti trattati con lo schema Cisplatino-Gemcitabina (4), nonché minore mortalità chemioterapia-correlata, che per i pazienti sottoposti a MVAC raggiungeva il 3% (4).

L'analisi dei risultati a lungo termine, dopo un follow-up di 5 anni, ha confermato la sovrapposibilità dei 2 regimi in termini di sopravvivenza globale (5).

E' tuttavia opportuno sottolineare che lo schema M-VAC risulta meglio tollerato con l'aggiunta di fattori di crescita granulocitari che non sono stati utilizzati sistematicamente in questo studio.

Lo studio EORTC 30924, che ha arruolato 263 pazienti e ha confrontato lo schema M-VAC ad alta intensità di dose (HD-MVAC) con supporto di fattori di crescita granulocitari e l'M-VAC standard, ha dimostrato che l'HD-MVAC è significativamente meno tossico e più efficace dell'MVAC standard in termini di tasso di risposte senza però differenze in termini di sopravvivenza mediana (6,7).

Al fine di migliorare l'impatto terapeutico della combinazione Gemcitabina e Cisplatino (GC), tale schema è stato confrontato in alcuni studi con una tripletta di agenti chemioterapici.

In particolare lo studio di fase III EORTC 30987/Intergroup Study ha randomizzato 627 pazienti a ricevere Paclitaxel associato a Gemcitabina e Cisplatino (PCG) o GC avendo come obiettivo primario la sopravvivenza globale. Dopo un follow up mediano di 4.6 anni, la sopravvivenza globale mediana è stata di 15.8 mesi per i pazienti trattati con PCG vs 12.7 mesi per i pazienti trattati con GC ( $p = 0.075$ ). Anche la sopravvivenza libera da malattia (progression free survival, PFS) non è risultata superiore per i pazienti trattati con PCG ( $p = 0.11$ ). Il tasso di risposte obiettive è stato pari al 55.5% per lo schema PCG e del 43.6% per lo schema GC ( $p = 0.0031$ ). Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati, con una maggiore incidenza di piastrinopenia e sanguinamenti nel braccio di pazienti trattati con GC rispetto a quelli trattati con PCG (11.4% vs 6.8%) ed una maggiore incidenza di neutropenia febbrile nel braccio di pazienti trattati con PCG rispetto a quelli trattati con GC (13.2% vs 4.3%) (8).

Sebbene i dati ad oggi a nostra disposizione dimostrino che le combinazioni contenenti Cisplatino siano efficaci in pazienti con malattia in stadio avanzato indipendentemente dalla sede di metastasi, è noto che le risposte maggiormente significative si ottengono a livello linfonodale.

La sopravvivenza a lungo termine è infatti influenzata dalle sedi di localizzazione secondaria di malattia. Il 20.9% dei pazienti con sola malattia a livello linfonodale sono vivi a 5 anni rispetto al solo 6.8% con metastasi viscerali (2,5,6,7).

L'efficacia e la tollerabilità della chemioterapia in tale setting di pazienti tuttavia dipende anche dalla presenza o assenza di co-morbidità, quali malattie cardiache e alterazioni della funzione renale, e dalla stratificazione in classi di rischio del paziente basata sull'estensione della malattia e sulle condizioni cliniche del paziente. In generale sono state riportate sopravvivenze a lungo termine con gli schemi di combinazione solo in pazienti "good-risk", definiti tali in considerazione del buon performance status e dell'assenza di malattia viscerale o ossea. I pazienti "poor-risk", caratterizzati da basso performance status o da malattia viscerale, hanno dimostrato in vari studi una scarsa tolleranza ai regimi di combinazione con un numero di risposte complete esiguo (1).

Considerando tali dati è possibile concludere che gli schemi di chemioterapia contenenti Cisplatino sono in grado di prolungare la sopravvivenza fino a 14 mesi, permettendo di ottenere sopravvivenze a lungo termine in pazienti con sola malattia linfonodale e buon performance status.

Svariati studi hanno confrontato schemi contenenti Carboplatino con schemi che comprendevano il Cisplatino in pazienti con funzione renale adeguata e buon performance status (9-11).

Tali studi hanno chiaramente dimostrato una significativa superiorità dei regimi a base di Cisplatino in termini di percentuali di risposte e sopravvivenza (9-11). L'unico studio randomizzato di fase III di comparazione tra Carboplatino-Paclitaxel ed M-VAC ha evidenziato una percentuale di risposte del 28% per il braccio con Carboplatino. Lo studio è tuttavia stato chiuso precocemente per una significativa difficoltà nell'arruolamento e i dati preliminari relativi a 80 pazienti hanno evidenziato una sopravvivenza mediana di 13.8 mesi nel braccio con Carboplatino contro 15.4 mesi nel braccio con M-VAC (12).

**Raccomandazione clinica: il trattamento di prima linea per i pazienti “fit” per Cisplatino dovrebbe prevedere schemi chemioterapici come GC, M-VAC preferibilmente con somministrazione di fattori di crescita granulocitari in profilassi o HD-MVAC con fattori di crescita granulocitari.**

## **8.2 Chemioterapia di I linea in pazienti “non fit” per cisplatino**

Circa un terzo dei pazienti con malattia metastatica o inoperabile è considerato non idoneo a ricevere un trattamento a base di Cisplatino a causa di patologie cardio-vascolari concomitanti o alterazioni della funzionalità renale.

Fino al 50% dei pazienti con carcinoma vescicale è considerato non idoneo a ricevere chemioterapia contenente Cisplatino, a causa di performance status compromesso, funzionalità renale alterata o altre comorbidità (2).

Poiché esiste una notevole variabilità nella definizione dei pazienti “unfit” al trattamento con Cisplatino, è stata suggerita una definizione uniforme di non eleggibilità al trattamento con tale chemioterapico, utilizzata prevalentemente negli studi clinici.

Questa definizione comprende: (1) performance status ECOG  $\geq 2$ , (2) clearance della creatinina  $< 60$  mL/min, (3) riduzione dell'udito grado 2 secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), (4) neuropatia di grado  $\geq 2$  secondo CTCAE (13).

### 8.2.1 Combinazioni contenenti Carboplatino

Numerosi studi di fase II hanno valutato in pazienti “non fit” per cisplatino la sostituzione del Cisplatino con il Carboplatino, evidenziando tuttavia risultati inferiori in termini di efficacia (10, 14-16)

Il primo studio randomizzato di fase II/III in pazienti “unfit” per il trattamento con Cisplatino secondo i criteri suddetti è stato condotto dall’EORTC ed ha confrontato la combinazione Gemcitabina/Carboplatino (GCa) con la combinazione Metotrexate-Carboplatino-Vinblastina (M-CAVI) in 238 pazienti. La sopravvivenza mediana è stata di 9.3 mesi nel braccio trattato con GCa e di 8.1 mesi nel braccio trattato con M-CAVI, senza una differenza statisticamente significativa tra i 2 bracci [HR= 0.94 (95% CI, 0.72 – 1.22; p=0.64)].

La mediana di PFS è stata di 5.8 mesi nel braccio sottoposto a GCa e 4.2 mesi nel braccio trattato con M-CAVI (HR= 1.04; 95% CI, 0.80 – 1.35).

Sono state osservate tossicità severe (morte, piastrinopenia grado 4, tossicità renale grado 3- 4, neutropenia febbrile o mucosite) nel 9.3% dei pazienti trattati con GCa e nel 21.2% di quelli trattati con M-CAVI. (17).

Questo studio ha quindi dimostrato che entrambe le combinazioni sono attive, ma la combinazione M-CAVI risulta più tossica dell’associazione Carboplatino-Gemcitabina (17).

**Raccomandazione clinica: gli schemi contenenti Carboplatino sono inferiori a quelli contenenti Cisplatino in termini di risposte e di sopravvivenza, ma possono rappresentare una valida opzione terapeutica nel trattamento di pazienti “unfit” per cisplatino.**

### 8.2.2 Combinazioni non contenenti Carboplatino

La Gemcitabina ed il Paclitaxel sono stati studiati in varie combinazioni sia in prima che in seconda linea. Se si eccettua uno studio nel quale è stata riscontrata una notevole tossicità polmonare (18), questa combinazione risulta ben tollerata e con una percentuale di risposte tra il 38% ed il 60% (18- 25).

**Raccomandazione clinica: nei pazienti “non fit” per Cisplatino schemi di combinazione contenenti Taxani possono essere presi in considerazione.**

### **8.3 Chemioterapia di I linea nel paziente anziano**

Per quanto riguarda in particolare i pazienti anziani, un'analisi retrospettiva su 381 pazienti con malattia avanzata trattati con schemi a base di Cisplatino o Carboplatino ha dimostrato nei pazienti con età superiore a 70 anni una tossicità ematologica e renale leggermente superiore a quella riscontrata in pazienti più giovani. Tuttavia, stratificando per età e schema di trattamento, non si sono osservate significative differenze nel tasso di risposte globali tra i vari gruppi. La sopravvivenza mediana, anche se lievemente a favore degli schemi a base di Cisplatino (10.5 mesi vs 9.3 mesi) è risultata sovrapponibile (26).

Considerando tali dati, è possibile concludere che il profilo di tollerabilità nei pazienti anziani, con buon performance status, adeguata funzionalità renale e assenza di importanti patologie associate, è sovrapponibile al profilo di tollerabilità dei pazienti più giovani, e pertanto non esistono controindicazioni all'utilizzo di schemi a base di Cisplatino nei pazienti anziani in buone condizioni generali cliniche (cfr capitolo 8 "Indicazioni diagnostico-terapeutiche nel paziente anziano e/o con comorbidità).

### **8.4 Chemioterapia di II linea**

Le opzioni chemioterapiche di II linea per i pazienti con carcinoma vescicale metastatico, in progressione alla I linea contenente Platino, sono ancora oggi molto limitate. Fino a qualche anno fa esistevano solo dati relativi a studi di fase II e nessun farmaco era approvato dagli Enti Regolatori quale trattamento di scelta in II linea. Nel 2009 è stato pubblicato l'unico studio di fase III randomizzato attualmente esistente, con Vinflunina verso terapia di supporto, con la successiva approvazione della Vinflunina quale terapia citostatica di II linea (27).

I farmaci testati in passato in studi di fase II in seconda linea (Paclitaxel, Docetaxel, Oxaliplatino, Topotecan, Lapatinib, Gefitinib) hanno dato risposte globali tra lo 0% ed il 13% (1,28). Risposte superiori si sono ottenute con l'utilizzo della Gemcitabina, che però viene somministrata nella maggior parte dei pazienti in prima linea in associazione con il cisplatino (1).

La Vinflunina è un inibitore dei microtubuli di nuova generazione: in un trial di fase II ha permesso di ottenere un tasso di risposte del 18% ed un controllo di malattia nel 67%.

Tale farmaco è stato pertanto oggetto di uno studio randomizzato di fase III di seconda linea, che ha arruolato 370 pazienti a ricevere Vinflunina o sola terapia di supporto (27). Nella popolazione intent-to-treat la differenza, tra i due bracci di trattamento, in sopravvivenza globale non è risultata statisticamente significativa [6.9 mesi per Vinflunina vs 4.6 per la terapia di supporto. (HR = 0.88; 95% CI, 0.69- 1.12; p = 0.287)]. Nei 357 pazienti trattati tuttavia la mediana di sopravvivenza è risultata statisticamente superiore nel gruppo sottoposto a terapia con Vinflunina (6.9 vs 4.3 mesi). Le tossicità di grado 3-4 sono state neutropenia (50%), neutropenia febbrile (6%), anemia (19%), fatigue (19%), e stipsi (16%).

Sulla base di questi dati la Vinflunina è stata approvata in Europa ed in Italia per il trattamento di II linea del carcinoma uroteliale della vescica.

Il Pemetrexed in un primo studio di fase II in pazienti pretrattati aveva dimostrato un tasso di risposte promettente (28%) ed un profilo di tossicità accettabile con la supplementazione di vitamina B12 e di acido folico (29). Purtroppo questi risultati non sono stati confermati da un successivo studio, forse per variabili legate alla selezione dei pazienti (30).

Con la combinazione di Paclitaxel e Gemcitabina in seconda linea si sono ottenuti tassi di risposta tra il 38 ed il 60% in relazione alla risposta al primo trattamento e all'intervallo libero da progressione dopo il primo trattamento (12,18,31). Nessuno studio randomizzato ha però valutato il reale valore di questa combinazione in seconda linea.

Le linee guida NCCN versione 5.2018 raccomandano come opzioni di chemioterapia possibili in pazienti in progressione dopo trattamento con derivati del platino: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina o pemetrexed (32).

**Raccomandazione clinica: in pazienti in progressione di malattia dopo trattamento con derivati del Platino un trattamento con Vinflunina o Taxani può essere preso in considerazione. E' necessario tuttavia sottolineare che considerando i recenti risultati ottenuti con gli agenti immunoterapici (vedi capitolo 8.5) la chemioterapia sarà da considerare dopo un trattamento immunoterapico (quando l'immunoterapia sarà rimborsabile in Italia), o in pazienti non suscettibili di immunoterapia.**

## **8.5 Agenti immunoterapici**

Ad oggi esistono dati di attività di inibitori di checkpoint immunitari in pazienti affetti da tumore uroteliale localmente avanzato o metastatico in progressione dopo trattamento di I linea con Sali di Platino o nei pazienti “non fit” per Cisplatino (3).

Per quanto riguarda pazienti in progressione dopo trattamento di I linea con Sali di Platino lo studio di fase III KEYNOTE-045 ha confrontato l’impiego di Pembrolizumab (un anticorpo monoclonale diretto contro PD-1) con agenti chemioterapici di II linea (Docetaxel, Paclitaxel o Vinflunina).

L’obiettivo primario dello studio è stato raggiunto: in pazienti non selezionati per il biomarcatore PD-L1 l’OS mediana è risultata pari a 10,3 mesi nel braccio di trattamento con Pembrolizumab e 7,4 mesi nel braccio di trattamento con chemioterapia (HR 0,73, P= 0,002) (33).

Sempre in pazienti in progressione dopo trattamento di I linea con Sali di Platino lo studio di fase III IMvigor211 ha confrontato un anticorpo monoclonale diretto contro PD-1, Atezolizumab, con agenti chemioterapici di II linea (Docetaxel, Paclitaxel o Vinflunina).

L’obiettivo primario dello studio non è stato raggiunto: Atezolizumab non ha dimostrato un vantaggio in termini di OS mediana nella popolazione intention to treat rispetto al trattamento di confronto (OS: 8,6 mesi vs 8,0 mesi, P= 0,038) (34).

Per quanto concerne la popolazione di pazienti “unfit” per cisplatino, Pembrolizumab è stato studiato in uno studio di fase II (KEYNOTE-052) ottenendo tassi di risposta obiettiva del 29%, PFS mediana di 2,3 mesi e OS mediana 11 mesi (35).

La stessa tipologia di paziente è stata arruolata nella coorte 1 dello studio IMvigor 210, in tale studio l’impiego di Atezolizumab ha ottenuto tassi di risposta obiettiva del 22,7%, PFS mediana di 2,7 mesi e OS mediana 15,9 mesi (36).

Sulla base dei risultati suddetti EMA ha approvato l’impiego di Pembrolizumab ed Atezolizumab nei pazienti affetti da tumore uroteliale localmente avanzato o metastatico in progressione dopo trattamento di I linea con Sali di Platino o in I linea nel paziente “unfit” per cisplatino.