



Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il tumore della vescica





Tabella 1. Figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'Accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Psiconcologo	UOC Oncologia Medica
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici Urologi	UOC Oncologia Medica UOC Urologia
	Oncologi Medici Urologi Radioterapisti Psiconcologi Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete <i>Rete Interna ai Centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai Centri</i> Formativa) Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica UOS Urologia UOC Radioterapia Day Hospital Ricovero Ordinario
ASSISTENZA	Farmacisti Personale infermieristico	Farmacia Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia UOC Urologia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Radioterapia UOC Anestesia (Terapia del dolore)



PREMESSA

Il cancro della vescica è il quarto tumore più comune negli uomini e l'ottavo più comune nelle donne. L'incidenza e la mortalità aumentano con l'età; l'età media alla diagnosi per il cancro alla vescica è 73 anni, l'incidenza è di 142 casi ogni 100.000 per gli uomini di età compresa tra 65-69 anni, e 296 per 100.000 se ultra 85enni; per le donne l'incidenza è di 33 casi per 100.000 nelle fasce di età 65-69 anni, e di 74 per 100.000 se ultra 85enni; la mortalità è di 7.7 decessi ogni 100.000 uomini e 2,2 decessi ogni 100.000 donne. Il rapporto maschi-femmine di 3 a 1. In provincia di Napoli, i dati AIRTUM aggiornati al 2009 mostrano una incidenza considerevolmente più alta rispetto alla media nazionale, con una incidenza nella fascia di età 65-69 anni di circa 300 casi per 100.000 abitanti e di 542 casi per 100 mila abitanti negli ultra 85enni. Le ragioni di tale aumento risiedono verosimilmente in un *milieu* peculiare, a cui contribuiscono fattori sociali e attinenti alla contaminazione ambientale di origine antropica (si pensi all'emergenza terra dei fuochi) e naturale (arsenico associato alla particolare geologia di origine vulcanica del territorio).

Il tumore della vescica è una neoplasia caratterizzata dall'evidente associazione con l'abitudine tabagica, che è prevalente nella popolazione italiana e, in misura maggiore rispetto alla media nazionale, nei cittadini della nostra Regione (vedasi studio PASSI dell'Istituto Superiore di Sanità). Circa il 70% dei nuovi casi sono tumori non invasivi (Ta, T1, o carcinoma in situ), mentre il restante 30% sono tumori muscolo-invasivi (T2-T4). La peculiare storia di malattia è caratterizzata da un andamento recidivante. Ad ogni recidiva le probabilità di un avanzamento di stadio aumentano, le possibilità di guarigione diminuiscono, e la mortalità cancro-specifica aumenta. In assenza di interventi di screening nella popolazione generale o in una popolazione ad alto rischio (es. forti fumatori in una certa fascia di età) di comprovata efficacia, appare fondamentale che tutti gli *stakeholders* coinvolti nella gestione socio-sanitaria della malattia producano uno sforzo corale per fornire un'assistenza del tutto affine alle più recenti acquisizioni tecnico-scientifiche e ai principi di equità ed efficienza.

I cardini su cui codesto documento è imperniato sono rappresentati dalla multidisciplinarietà e dal carattere *evidence-based* degli interventi diagnostico-terapeutici proposti. La figura 1 riassume le figure coinvolte nella fasi di Accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza al cittadino con diagnosi di sospetto o di certezza di tumore vescicale.

Seguiranno percorsi diagnostico-terapeutici differenziati a seconda delle fasi di malattia accertata o sospettata.



RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo nel caso di sospetta neoplasia vescicale
- Percorso diagnostico/terapeutico in pazienti con neoplasia vescicale non muscolo-invasiva
- Percorso diagnostico /terapeutico in pazienti con neoplasia vescicale muscolo-invasiva
- Percorso diagnostico /terapeutico in pazienti con malattia avanzata
- Follow-up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO IN CASO DI SOSPETTA NEOPLASIA VESCICALE

Nel sospetto clinico di patologia uroteliale vescicale, i pazienti afferiranno perchè indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o dall'urologo di I livello, presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)]. Della gestione diagnostico-terapeutica del caso si occuperà allora il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale vescicale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione.

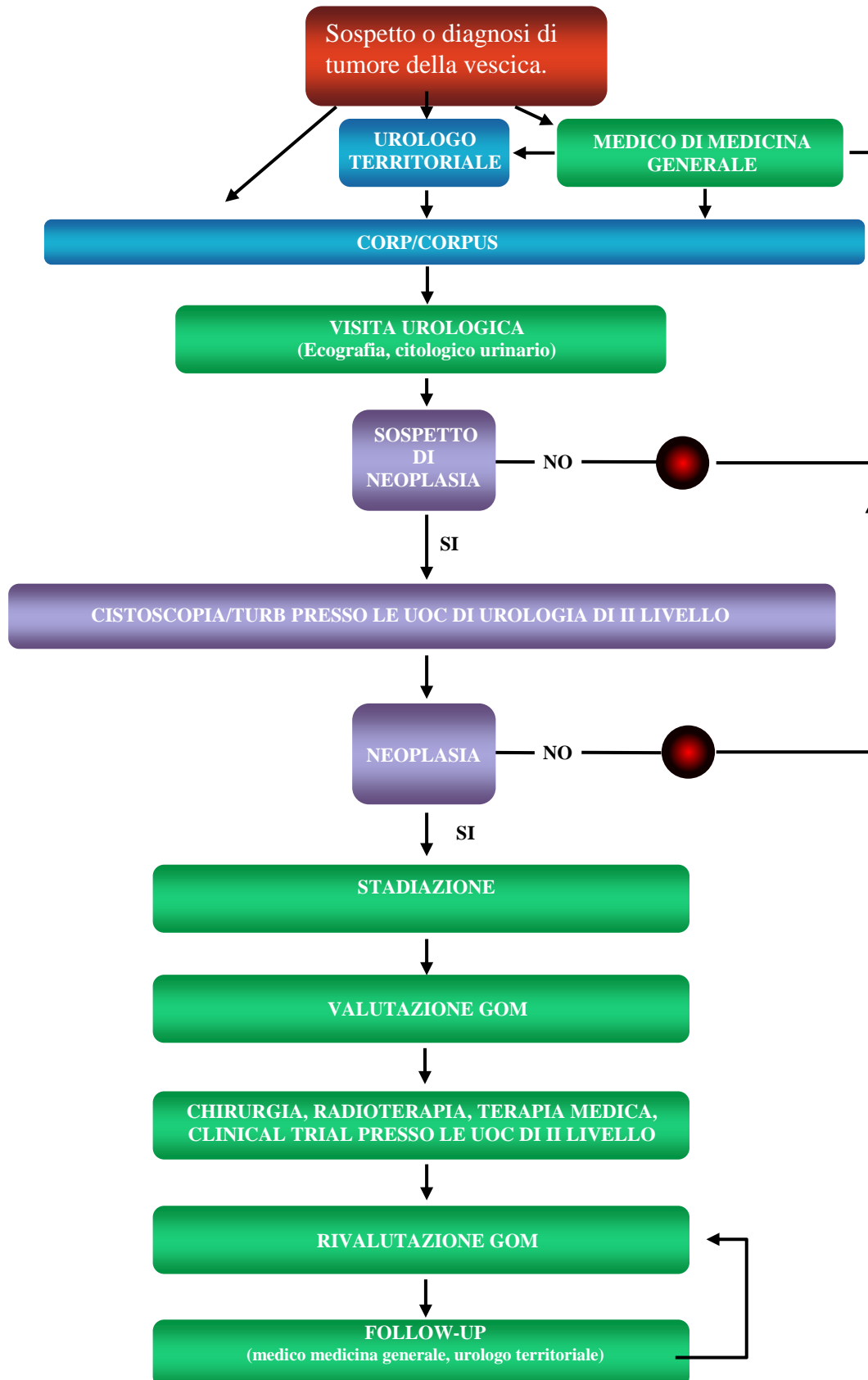
La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, urologo, radioterapista, radiologo, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare e psiconcologo).

L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione della cistoscopia e/o della resezione transuretrale vescicale (TURB) (figura 1) e degli eventuali esami strumentali di stadiazione in Rete interna alla struttura oppure di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

La TURB sarà effettuata nei Centri di Urologia di II livello della rete entro 30 giorni (Tabella 1).

La terapia e il follow-up sono dettate dallo stadio di malattia, come specificato di seguito.

Figura 1: Percorso diagnostico-terapeutico globale in caso di sospetto diagnostico o diagnosi di tumore vescicale



Stadiazione

Per la netta differenza in termini sia di trattamento che di prognosi la stadiazione delle neoplasie vescicali distingue fra tumori non muscolo-infiltranti (NMIBC) in cui il tumore è confinato all'epitelio di transizionale (Ta e Tis) o alla sottomucosa (T1) e tumori muscolo infiltranti (MIBC) in cui il tumore ha infiltrato o superato la tonaca muscolare (T2-T4).

La classificazione TNM 2002 è stata aggiornata nel 2009 con solo lievi variazioni relative allo status linfonodale.

Classificazione TNM 2009

T- Tumore primario

Tx	Materiale non sufficiente
T0	Non evidenza di malattia
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumore piatto
Ta	Non infiltrante la tonaca sottomucosa
T1	Infiltrante la tonaca sottomucosa
T2a	Infiltrante la prima metà della tonaca muscolare
T2b	Infiltrante la seconda metà della tonaca muscolare
T3a	Infiltrazione microscopica del grasso peri-vescicale
T3b	Infiltrazione macroscopica del grasso peri-vescicale
T4a	Infiltrazione organi vicini: prostata, vescicole seminali, utero, vagina
T4b	Infiltrazione parete pelvica e/o addominale

N-Linfonodi

Nx	Linfonodi non valutabili
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo di una stazione endopelvica (otturatori, iliaci interni, iliaci esterni, presacrali)
N2	Metastasi multiple di stazioni endopelviche
N3	Metastasi multiple di stazioni endopelviche

M- Metastasi a distanza

Mx	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Tab.1 – Classificazione TNM- WHO 2009

Definizione del grading della neoplasia

La classificazione WHO 2016 (19) riguardo al grading riproduce la classificazione WHO 2004 elimina il grado intermedio (G2) oggetto di controversie e distingue solo in alto e basso grado

WHO 1973	WHO 2004
Papilloma	Papilloma
TCC grado 1	PUNLMP
TCC grado 1	Carcinoma uroteliale grado di basso grado
TCC grado 2	Carcinoma uroteliale grado di basso o alto grado
TCC grado 3	Carcinoma uroteliale grado di alto grado

Tab.2 Differenze nella definizione del grading tra Classificazione WHO-1973 e WHO-2004

PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA VESCICALE NON MUSCOLO INVASIVA

Inquadramento diagnostico

Nel sospetto di patologia uroteliale vescicale l'indagine di prima istanza è l'ecografia che presenta un'accuratezza diagnostica del 80-95% ed una specificità molto elevata. Il sospetto ecografico viene normalmente approfondito con esame endoscopico. (Tabella 2).

L'uretrocistoscopia si esegue in genere regime ambulatoriale e con strumento flessibile. Un'accurata descrizione della posizione, dimensioni, numero e aspetto della neoplasia/e vescicale/i riscontrate così come eventuali anomalie di aspetto della mucosa vescicale devono essere riportate nel referto endoscopico.

La resezione endoscopica (TURBT) ha intento stadiativo, diagnostico e terapeutico. E' una procedura chirurgica che si propone l'asportazione della porzione esofitica del tumore, della sua base d'impianto e dei margini circostanti la base d'impianto. Affinché l'intento stadiativo sia garantito è necessario che nel tessuto asportato in corrispondenza della base d'impianto, sia presente tessuto muscolare. Le neoplasie <1 cm possono essere rimosse "en bloc". Per neoplasie > 1 cm è consigliabile resecare e raccogliere separatamente porzione esofitica e base d'impianto che andranno inviati separatamente all'anatomo-patologo affinché quest'ultimo possa descrivere lo stato della lamina propria e della parete muscolare della vescica nel campione, essenziali per una stadiazione accurata.

Poiché il carcinoma in situ (CIS) ha dimostrato di essere un fattore prognostico sfavorevole, le biopsie vescicali devono essere prelevate da ogni area sospetta quando presente o random su più punti della parete vescica. Biopsie dell'uretra prostatica dovrebbero essere eseguite in caso di tumore del collo o del trigono vescicale o in caso citologia positiva in assenza di aree sospette. .

Il programma di trattamento del cancro della vescica si basa sulle caratteristiche anatomo-patologiche della biopsia in relazione all'istotipo riscontrato, al grading e all'entità di invasione delle tonache sottostanti l'urotelio .

È necessario inoltre integrare la stadiazione anatomo-patologica con ulteriori studi di imaging come la tomografia assiale computerizzata (TAC) o la risonanza magnetica nucleare (RMN). Entrambe le

indagini sono in grado di valutare sia l'invasione extra-vescicale della neoplasia (T4) che l'interessamento macroscopico del grasso perivescicale (T3b) ma non l'estensione degli stadi iniziali (T1 e T2) la cui definizione è raggiunta con la sola resezione transuretrale.

Sia l'esame TAC che RMN sono in grado di individuare i linfonodi pelvici fino a 8 millimetri e i linfonodi-addominali ≥ 1 cm nonché le metastasi a distanza.

È importante sottolineare che, a causa di interferenze da post-TURBT per reazioni peri-vescicali, l'imaging è raccomandato prima dell'esecuzione della stessa in caso di sospetto di tumore identificato dall'esame ecografico o cistoscopico.

L'esame PET-FDG è in grado di determinare con sufficiente accuratezza l'impegno neoplastico dei linfonodi tramite la captazione da parte di questi, del radiofarmaco se interessati dalla malattia. Le evidenze attuali tuttavia non sono ancora sufficienti per considerare l'esame PET-FDG un'indagine di routine nella pratica clinica.

Tabella 2. Tempistiche dell'iter diagnostico

Condizione	Procedura	Tempi previsti di accesso
Ematuria con fattori di rischio per neoplasia vescicale (fumo, età, sesso, esposizione lavorativa)	citologia urinaria	1-7 giorni
	ecografia addome completo	1-7 giorni
	Uretrocistoscopia con eventuale mapping vescicale	7-14 giorni
Citologia urinaria positiva per cellule neoplastiche	Ecografia addome completo	1-7 giorni
	uretrocistoscopia con mapping vescicale	7-14 giorni
Lesione vescicale diagnosticata all'esame endoscopico	Ecografia addome completo	1-7 giorni
	TURB	30 giorni

Classificazione e gruppi prognostici

L' EORTC (European Organization for Research and Cancer Treatment) partendo da una meta-analisi di 2.596 pazienti ha sviluppato in *Scoring System* basato su 6 fattori prognostici predittivi , deducibili all'atto della TURBT da cui è derivata la classificazione in categorie di rischio. Tab.3

Tabella 3. Classificazione in categorie di rischio della malattia non muscolo invasiva

Gruppi di rischio	Caratteristiche
Tumori a basso rischio	Primo riscontro, lesione unica, Ta, G1, diametro <3 cm, assenza di carcinoma in situ (CIS)
Tumori a rischio intermedio	Tumori non ascrivibili alle altre due adiacenti categorie
Tumori ad alto rischio	T1, G3, CIS, Tumori Ta G1-G2, diametro > 3 cm, multifocali e recidivati (alla prima valutazione cistoscopica a 3 mesi)
Tumori ad altissimo rischio	T1, G3 + CIS, T1, G3 + CIS in uretra prostatica, T1 G3 multifocali, T1 G3 con diametro >3 cm, T1 G3 recidivanti Varianti istologiche poco frequenti LVI (Infiltrazione degli spazi linfovaskolari) BCG failure

Strategia terapeutica

La TURBT è il trattamento di scelta per il tumore della vescica non muscolo invasivo (NMIBC) seguita da instillazioni endovesicali in base alla stratificazione del rischio.

Il trattamento endovesicale ha lo scopo di completare l'eradicazione della neoplasia effettuata mediante TURBT, allungare l'intervallo libero tra TURBT e recidive e prevenire la progressione per stadio e grading.

La scelta della terapia endovesicale a scopo adiuvante alla resezione endoscopica, è correlata alla categoria di rischio di appartenenza (Tab 4)

Il ridotto numero di progressioni in neoplasie a basso grado ha permesso di introdurre forme di terapie personalizzate, supportate da molti esperti nonostante evidenze cliniche di basso livello.

Per esempio, fra le neoplasie appartenenti alla categoria a basso rischio di aspetto papillifero, < 1 cm, a piccola base d'impianto e citologia negativa può essere considerata una sorveglianza con citologia urinaria periodica (3-6 mesi) con cistoscopia periodica (3-6 mesi). Questo tipo di sorveglianza assume particolare significato in caso di pazienti anziani, con comorbidità, in trattamento con anticoagulanti e ad alto rischio di stress chirurgico.

Le tabelle 4 e 5 indicano l'iter terapeutico di una neoplasia non muscolo invasiva alla prima diagnosi e alla recidiva.

La tabella 6 evidenzia il follow-up.

Tabella 4. Terapia della malattia non muscolo invasiva alla prima diagnosi

Categoria di rischio	Approccio terapeutico	Tempi previsti di accesso
Tumori a basso rischio	Singola instillazione immediata di chemioterapia (entro 6 h dalla TURBT) con MMC o EPI o DOXO	
Tumori a rischio intermedio	Singola instillazione immediata di chemioterapia seguita da ulteriori instillazioni (Chemioterapia o BCG per 1 anno)	Entro 30 giorni dall'intervento
Tumori ad alto rischio	Instillazioni endovesicali di BCG per 1/3 anni	Entro 30 giorni dall'intervento
Tumori ad altissimo rischio	Dovrebbe essere considerata una cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Fallimento di BCG	E' raccomandata una cistectomia radicale	Entro 30 giorni

Tabella 5. Iter terapeutico della malattia non muscolo-invasiva alla recidiva

Condizione	Procedure	Tempi previsti di accesso
Recidiva dopo chemioterapia endovesicale	Chemioterapia endovesicale (se recidiva dopo 1 anno) BCG endovesicale (se recidiva < 1 anno)	Entro 30 giorni
Recidiva entro 1 anno dal BCG endovesicale	Cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Recidiva di basso grado dopo BCG endovesicale	Chemioterapia endovesicale oppure BCG endovesicale	Entro 30 giorni

Tabella 6. Follow-up della malattia non muscolo-invasiva

Procedura	Periodicità
Cistoscopia	<ol style="list-style-type: none"> 1) Malattia non muscolo-invasiva a basso rischio: Cistoscopia a 3 mesi dalla TURB. Se negativa cistoscopia dopo 9 mesi, quindi ogni anno per i successivi 5 anni 2) Malattia non muscolo-invasiva ad alto rischio: Cistoscopia a 3 mesi dalla TURB. Se negativa, cistoscopia ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 4 mesi il terzo e poi ogni 6 mesi fino al quinto anno e successivamente a cadenza annuale. 3) Malattia non muscolo-invasiva a rischio intermedio: Prima cistoscopia a 3 mesi, poi follow-up da adattare in maniera intermedia tra le due precedenti categorie di rischio sulla base dei fattori di rischio.
Esame citologico urinario + esame clinico.	<p>Ogni 3-6 mesi per i primi due anni poi:</p> <p><u>Basso rischio</u>: ogni 9 mesi fino al 5° anno</p> <p><u>Alto rischio</u>: ogni 6 mesi fino al 5° anno, ogni 12 mesi fino al 10° anno</p> <p><u>Rischio intermedio</u>: comportamento intermedio fra le due precedenti sulla base dei fattori di rischio.</p>
TC addome inferiore con mdc o RMN	Sono sconsigliati in assenza di indicazioni cliniche.



PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA VESCICALE MUSCOLO INVASIVA

Alla diagnosi circa il 30% dei tumori vescicali è muscolo infiltrante. Tra i pazienti trattati con cistectomia radicale il 57% ha malattia muscolo infiltrante già alla diagnosi mentre il 43% si presenta alla diagnosi con malattia non muscolo infiltrante che successivamente progredisce a malattia muscolo infiltrante nonostante i trattamenti effettuati per preservare la vescica. Il 25% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale presenta malattia metastatica ai linfonodi al momento della chirurgia, mentre si ritiene che 1/3 dei casi con tumore vescicale infiltrante, abbia metastasi non visibili al momento del trattamento del tumore primitivo.

Circa il 50% circa dei pazienti trattati con cistectomia radicale per carcinoma vescicale infiltrante, sviluppa ripresa di malattia locale o a distanza mentre il 10-15% dei pazienti si presenta con malattia metastatica all'esordio.

Inquadramento diagnostico

Alla diagnosi di malattia muscolo-invasiva eseguita mediante TURB, segue la stadiazione della stessa che prevede l'esecuzione di un esame TAC addome e pelvi con e senza mezzo di contrasto.

In caso di sospetto di lesioni extraddominali (encefaliche, scheletriche, toraciche), il GOM valuterà la necessità di effettuare ulteriori indagini diagnostiche di approfondimento.

Per i pazienti con malattia metastatica, si rende indispensabile la valutazione con esame TAC torace, addome e pelvi con e senza m.d.c. e scintigrafia ossea. Ulteriori approfondimenti diagnostici saranno indicati a seconda delle necessità. Ad esempio l'esame RMN può ritenersi necessario in caso di approfondimenti diagnostici del distretto encefalico o della pelvi o del fegato od in caso di controindicazione all'esame TAC.

L'esame PET-FDG è in grado di determinare con sufficiente accuratezza l'impegno neoplastico dei linfonodi o di lesioni sospette, tramite la captazione del radiofarmaco, se interessati dalla malattia. Le evidenze attuali tuttavia non sono ancora sufficienti per considerare l'esame PET-FDG un'indagine di routine nella pratica clinica.

Tabella 7. Stadiazione della malattia muscolo-invasiva

Condizione	Procedura	Tempi previsti di accesso
Diagnosi istologica di tumore della vescica muscolo infiltrante	TAC torace/addome/pelvi con e senza mezzo di contrasto iodato	Entro 15 giorni
	Scintigrafia ossea ed eventuali	Entro 15 giorni
	PET-TC total body con FDG in caso di elementi dubbi all'esame TAC	Entro 15 giorni

Strategia terapeutica

La cistectomia radicale (RC) con linfadenectomia estesa è generalmente considerato il trattamento standard per la malattia muscolo-invasiva con una sopravvivenza libera da progressione che oscilla tra il 66 al 68% ed una sopravvivenza a 5 anni che oscilla dal 50% al 60%. La linfadenectomia *super extended* (fino alla origine della mesenterica inferiore) dimostrerebbe un beneficio di sopravvivenza rispetto alla linfadenectomia standard (sino alla biforcazione iliaca).

Nei pazienti con malattia muscolo-infiltrante (cT2-T4, N0/N+,M0) è indicata la chemioterapia neoadiuvante a base di platino. L'indicazione è supportata dalla meta-analisi di 11 studi randomizzati con complessivi 3005 pazienti esaminati, che ha mostrato un incremento del 5% di OS a 5 anni e del 9% in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 5 anni rispetto alla sola chirurgia.

Il ruolo della chemioterapia adiuvante in pazienti sottoposti a cistectomia radicale per tumore della vescica pT3-pT4 e/o N+ è ancora oggetto di discussione.

Una meta-analisi aggiornata di nove studi randomizzati con 945 pazienti esaminati, ha provato un beneficio in OS [hazard ratio (HR) 0,77, 95% intervallo di confidenza (CI) 0,59-,99, P = 0.049] e in DFS (HR 0.66, 95% CI 0,45-0,91, p = 0,014) tra coloro che hanno ricevuto chemioterapia a base di cisplatino. Il beneficio DFS è risultato maggiormente evidente tra i pazienti con coinvolgimento linfonodale.

E' probabile che i pazienti ad alto rischio, come quelli con la malattia extra-vescicale e / o linfonodi positivi non sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, beneficino maggiormente della chemioterapia adiuvante. Tuttavia allo stato attuale la chemioterapia adiuvante a base di platino può essere presa in considerazione nei pazienti con carcinoma della vescica pT3-pT4 pN+, se non precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante.

Il trattamento non chirurgico (TURBT , radioterapia, chemioterapia) viene generalmente riservato ai pazienti che rifiutano la cistectomia, a quelli unfit per comorbidità alla chirurgia e a quelli che hanno malattia non resecabile. Vari studi hanno dimostrato che la percentuale di risposte aumenta all'aumentare delle strategie impiegate. L'associazione di TURBT, radioterapia e chemioterapia consente una percentuale di risposte del 65-85% nettamente superiore a ciascuna modalità singola.

Tabella 8. Strategia terapeutica della malattia muscolo-invasiva

Condizione	Procedura	Tempi previsti di accesso
Malattia muscolo-infiltrante (T2-T4, N0, M0)	Chemioterapia neoadiuvante (a base di platino) alla cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Stadio pT3-pT4 N0/N+ dopo cistectomia radicale	Prendere in considerazione eventuale chemioterapia adiuvante o arruolamento del paziente in studi clinici	Entro 45 giorni post-intervento
Controindicazioni alla cistectomia o rifiuto del paziente	Terapia trimodale (TURB, radioterapia, chemioterapia)	30 giorni

PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA

Circa il 50% dei paziente sottoposti a cistectomia radicale per carcinoma vescicale infiltrante, sviluppa ripresa di malattia locale o a distanza, il 10-15% circa dei pazienti si presenta invece con malattia metastatica all'esordio.

Lo standard attualmente per il trattamento della malattia uroteliale metastatica è rappresentato da schemi di chemioterapia contenenti cisplatino che risultano in grado di prolungare la sopravvivenza fino a 14 mesi.

Il trattamento di prima linea per pazienti fit per il cisplatino dovrebbe prevedere schemi come GC (Cisplatino + Gemcitabina), M-VAC (Metrotexate, Vinblastina, Doxorubicina e Cisplatino) o HD-MVAC. L'associazione GC risulta a parità di efficacia, risulta associata ad una minore tossicità con una mediana di sopravvivenza di 14,9 mesi e ad un tasso di risposte obiettive di 49%.

Circa un terzo dei pazienti con malattia metastatica o inoperabile risulta unfit per cisplatino per patologie cardiovascolari concomitanti o insufficienza renale. In questi casi il cisplatino è sostituito dal carboplatino. Tuttavia gli schemi contenenti carboplatino sembrano essere inferiori a quelli contenenti cisplatino e non possono essere raccomandati per i pazienti in prima linea fit al cisplatino.

I farmaci testati in seconda linea (paclitaxel, docetaxel, oxaliplatino, gemcitabina) hanno dimostrato una modesta efficacia e attività con tassi di risposta obiettiva compresi tra 0% ed ul 30%. La vinflunina, alcaloide della vinca di terza generazione, ha mostrato tassi di risposte del 18% ed un controllo di malattia nel 67% dei pazienti. In uno studio di fase III randomizzato tra vinflunina e terapia di supporto, la vinflunina ha mostrato una mediana di sopravvivenza statisticamente superiore alla terapia di supporto (6.9 vs 4.3 mesi) con percentuali di tossicità accettabili. Sulla base di questi dati, la vinflunina è stata approvata in Europa per il trattamento di seconda linea del carcinoma uroteliale della vescica. (Tabella 9)

Tabella 9. Strategia terapeutica per la malattia metastatica

Condizione	Procedura
Malattia metastatica I linea	Chemioterapia con schemi a base di cisplatino (carboplatino in caso di pazienti “unfit” per cisplatino)
Malattia metastatica II linea e successive	<ul style="list-style-type: none"> • Re-trattamento con cisplatino/carboplatino se ben tollerato e se progressione oltre i 12 mesi dal precedente trattamento. • Vinflunina • Arruolamento in studi clinici

FOLLOW-UP

Il follow-up per pazienti con malattia infiltrante è legata alle probabilità di ripresa della malattia e alle possibilità di trattamento al momento della ripresa di malattia.

Le indicazioni al follow-up sono basate esclusivamente sulla opinione di esperti e su studi retrospettivi. Allo stato non esiste accordo sulla migliore strategia da seguire nel follow-up e sul reale impatto del follow-up in termini di sopravvivenza.

Dopo i primi 5 anni di follow-up specialistico (raccomandato) si può prendere in considerazione l'affidamento del paziente presso il medico di medicina generale per eseguire i controlli. In caso di sospetta o accertata ripresa di malattia il paziente rientrerà nel circuito specialistico.

Tabella 10. Follow-up per la malattia muscolo-invasiva

Procedura	Raccomandazione	Qualità di evidenza	Forza della raccomandazione
Esame clinico e citologia urinaria	Ogni 3-6 mesi per i primi due anni, poi ogni 9 mesi fino al 5° anno	D	Positiva debole
Esami ematochimici	Emocromo, funzionalità renale ed epatica ogni 3-6 mesi per i primi due anni, poi ogni 9 mesi fino al 5° anno	D	Positiva debole
Imaging	TAC torace-addome e pelvi con m.d.c. secondo le seguenti modalità: <u>Stadio pT2N0</u> : ogni 6 mesi nei primi due anni ed annualmente per i successivi 3 anni. <u>Stadio pT3-4e/o pN+</u> : ogni 4 mesi per i primi due anni ed ogni 6 mesi per i successivi 3 anni	D	Positiva debole
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i pazienti non dovrebbero essere sottoposti ai seguenti esami: determinazioni dei marcatori tumorali, TAC-PET-FDG; ecografia addome, scintigrafia ossea	D	Positiva debole
Dopo i primi 5 anni	Il paziente può seguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante. In caso di sospetta o accertata ripresa di malattia il paziente rientrerà nel circuito specialistico.	D	Positiva debole

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN, EAU).

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per tumore della vescica avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico e/o TURB sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.