

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

Edizione 2020



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

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Psicooncologo	UOC Oncologia Medica	
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni	
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Urologi	UOC Urologia	
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Urologi	UOS Urologia	
	Radioterapisti	UOC Radioterapia	
	Psiconcologi	Day Hospital	
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete	Ricovero Ordinario	
	<i>Rete Interna ai Centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai Centri</i>	Formativa)	
		Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia	
	Personale infermieristico	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)	

Brevi note epidemiologiche

Fattori di rischio¹

I tumori della vescica vanno preliminarmente distinti in forme superficiali (Carcinomi in situ, Ta, T1) e forme infiltranti la tonaca muscolare ($\geq T2$). Tale distinzione, oltre che implicare diverse gestioni diagnostico-chirurgiche – cliniche, implica anche diverse modalità di registrazione da parte dei Registri Tumori. Il diverso comportamento nella registrazione dei tumori vescicali (assolutamente vincolante per le forme infiltranti, meno stringente per le forme incerte ed i CIS) determina una situazione di difficile confronto tra aree geografiche, tanto che le stime dell'Associazione Italiana Registri Tumori riferite all'insieme di tutti i tumori, sia per l'incidenza che per la sopravvivenza, vengono prodotte in duplice versione: con e senza tumori vescicali.

Più del 90% dei tumori vescicali è costituito da carcinomi uroteliali, che rappresentano il principale tumore di tutta la via escrettrice urinaria, dalla pelvi renale all'uretra.

Le neoplasie vescicali riconoscono diversi fattori di rischio, alcuni certi e altri potenziali. Tra quelli accertati il fumo di sigaretta e l'esposizione ad amine aromatiche rappresentano i più importanti: al tabacco sono infatti attribuiti i 2/3 circa del rischio complessivo nei maschi ed 1/3 nelle femmine; il rischio dei fumatori di contrarre questo tumore è da 4 a 5 volte quello dei non fumatori ed aumenta con la durata e l'intensità dell'esposizione al fumo nei due sessi; per contro, il rischio si riduce con la cessazione del fumo, tornando approssimativamente quello dei non fumatori, dopo circa 15 anni. Le esposizioni occupazionali costituiscono un altro significativo gruppo di fattori di rischio: fin dalla fine del XIX secolo è noto l'aumento di incidenza di carcinoma uroteliale tra gli occupati nelle industrie dei coloranti derivati dall'anilina; tra i rischi occupazionali risulta dimostrato anche il ruolo causale delle amine aromatiche (benzidina, 2-naftilamina); complessivamente circa il 25% di questi tumori vescicali è attualmente attribuibile ad esposizioni lavorative. Ulteriori fattori di rischio sono stati identificati nei composti arsenicali, inquinanti l'acqua potabile e classificati tra i cancerogeni di gruppo 1 dalla IARC nel 2004 (cancerogeni certi). Tra le forme meno frequenti di carcinomi vescicali si annoverano gli

¹ I numeri del cancro in Italia 2019 – AIOM - AIRTUM



adenocarcinomi e le forme squamose, queste ultime spesso in rapporto, in aree endemiche, ad infestazione da *Schistosoma haematobium*.

Il carcinoma uroteliale non è generalmente considerato tra le neoplasie a trasmissione familiare, pur in presenza di famiglie con elevata incidenza e di un rischio moderatamente più alto nei parenti di primo grado. Esiste invece un documentato aumento del rischio di carcinomi uroteliali, specie a carico del tratto superiore (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma colorettales ereditario non poliposico (sindrome di Lynch).

Incidenza

Il tumore della vescica rappresenta, nei maschi, la quarta neoplasia per frequenza, sia in Italia che in Campania. Il numero di nuovi casi annui di tumori della vescica (tutte le forme, infiltranti e non) in Italia è di 78,8 per 100.000 nei maschi e 15,4 per 100.000 nelle donne² con un numero di nuovi tumori attesi nel 2019 di 29.700 casi (24.000 uomini e 5.700 donne). La Campania presenta, un tasso di incidenza di 95,5 per 100.000 negli uomini e 15,9 per 100.000 nelle donne³, con un numero di 2.934 nuovi casi attesi nel 2019 (2.433 uomini e 511 donne). Il tumore della vescica, come quello polmonare, è uno dei tre tumori per i quali la Campania, relativamente ai maschi, presenta tassi di incidenza più alti rispetto all'Italia, insieme al tumore del polmone, entrambi strettamente correlati al fumo, ed all'epatocarcinoma. Su tali maggiori tassi di incidenza potrebbe in parte pesare anche la ricerca e registrazione sistematica anche dei tumori vescicali incerti ed in situ da parte dei Registri Campani (di recente istituzione e più stretta aderenza alle tecniche di registrazione).

Nel periodo 2003/2014 l'andamento temporale⁴ dei tumori della vescica, sia in Italia che in Campania, ha mostrato, nei maschi, un decremento annuo significativo, rispettivamente dello 0,9% e dello 0,7%; nelle femmine, sia in Italia che in Campania l'andamento è rimasto stabile nel tempo.

Mortalità

Il tasso annuo di mortalità in Italia per tumori della vescica è di 19,8 per 100.000 nei maschi e di 3,4 per 100.000 nelle donne² ed un numero di decessi rilevato nel 2015 di 5.788⁵ (4.545 maschi e

² Dati AIRTUM 2009/2013 - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

³ Dati Registro Tumori Regione Campania - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

⁴ I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019



1.243 donne); in Campania il tasso annuo di mortalità è di 30 per 100.000 nei maschi e di 4,3 per 100.000 nelle donne³ con un numero di decessi rilevato nel 2015 di 638⁵ (525 maschi e 113 donne).

Sia in Italia che in Campania il trend temporale di mortalità, nel periodo di osservazione 2003-2014⁴, è rimasto invariato.

Sopravvivenza

La sopravvivenza in Italia dei tumori della vescica⁶ a 5 anni dalla diagnosi è pari al 79%; in Campania si osserva una sopravvivenza più bassa di quella rilevata a livello nazionale, con una percentuale del 76.5% di pazienti sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi.

Percorsi diagnostico clinici dei pazienti residenti in Regione Campania

Nel triennio 2016/2018 sono stati trattati chirurgicamente per tumore infiltrante della vescica 1.335 pazienti⁷ residenti in Campania; le procedure chirurgiche cui si è fatto riferimento nelle analisi sono unicamente le procedure maggiori, quali la cistectomia. Di pazienti trattati chirurgicamente 913 (68,4% della casistica) sono stati trattati in 48 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 422 (31,6 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 102 diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha identificato soltanto 13 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete per la chirurgia dei tumori della vescica. (vedi mappa regionale)

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

⁵ Dati ISTAT 2015

⁶ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016

⁷ Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania – DCA 58 del 04/07/2019

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO IN CASO DI SOSPETTA NEOPLASIA VESCICALE

Nel sospetto clinico di patologia uroteliale vescicale, i pazienti afferriranno 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)]. L'invio al Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale vescicale avverrà solo per i casi accertati istologicamente.

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

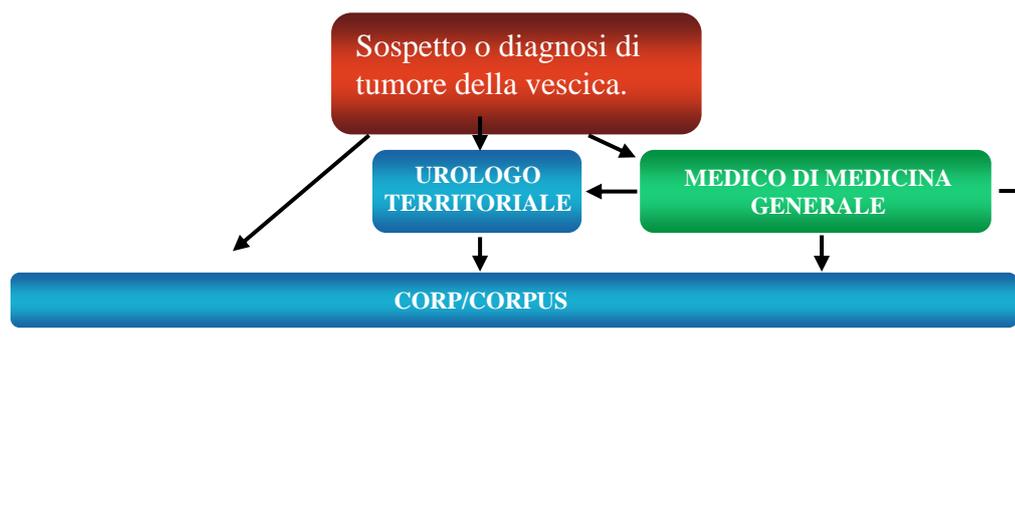
La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, urologo, radioterapista, radiologo, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare e psiconcologo).

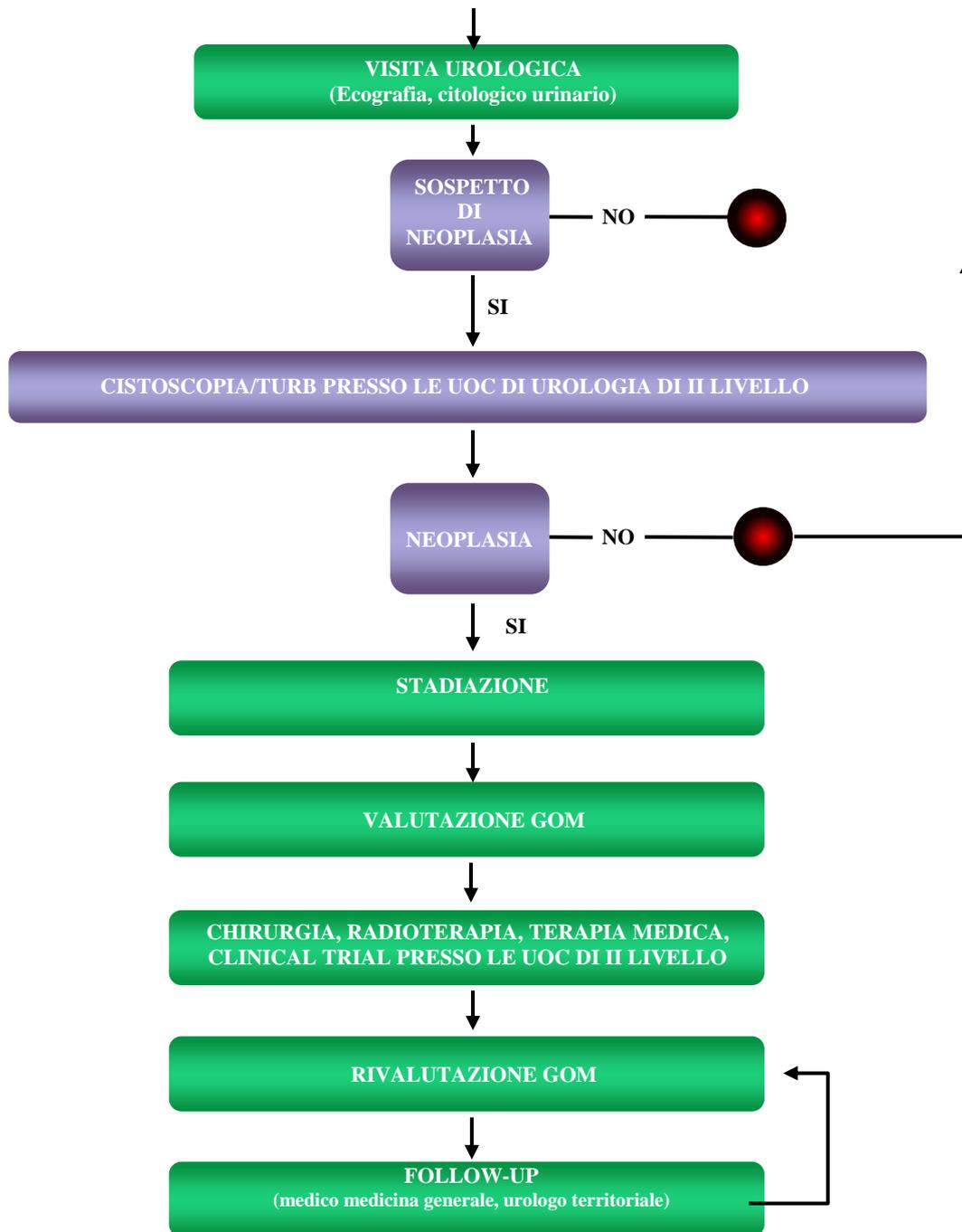
L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione della cistoscopia e/o della resezione transuretrale vescicale (reTURB) se necessaria (figura 1) e degli eventuali esami strumentali di stadiazione in Rete interna alla struttura oppure di indirizzare, su indicazione degli specialisti 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).

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

Tabella 1. Classificazione TNM 2017 (VIII Edizione)

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 stadiante 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 **cisplatino**. 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 (livello di evidenza debole), ha provato un beneficio in OS e in DFS tra coloro che hanno ricevuto chemioterapia a base di cisplatino. Il beneficio in DFS è risultato evidente tra i pazienti con T4 G3 e 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 cisplatino può essere presa in considerazione nei pazienti con carcinoma della vescica pT3-pT4 pN+, se non precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante.

Discorso analogo è da fare per il trattamento radioterapico adiuvante , ad oggi tale trattamento è proponibile ad i pazienti con un alto rischio di recidiva linfonodale o pelvica (\geq pT3 ; margini positivi e pN1 o <10 linfonodi asportati) , valutando caso per caso le problematiche relative all'irradiazione della neovescica a livello pelvico .

Il trattamento trimodale nel trattamento conservativo della neoplasia vescicale (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.

Tale approccio prevede una TURV massimale come fase iniziale seguita da radio e chemioterapia in concomitante. 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, N+ M0)	Chemioterapia neoadiuvante (a base di cisplatino) alla cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Stadio pT3-pT4 N0/N+ dopo cistectomia radicale	Prendere in considerazione eventuale chemioterapia adiuvante a base di cisplatino o arruolamento del paziente in studi clinici specie per i pazienti unfit al cisplatino	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 13-16 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, a parità di efficacia, è risultata associata ad una minore tossicità con una mediana di sopravvivenza di 14 mesi e ad un tasso di risposte obiettive di 49%.

Circa un terzo dei pazienti con malattia metastatica risulta unfit per cisplatino per patologie cardiovascolari concomitanti, insufficienza renale, età avanzata (over 80 anni) e problemi neurologici. In questi casi il cisplatino è sostituito dal carboplatino. Tuttavia gli schemi contenenti carboplatino sembrano essere inferiori (sopravvivenza di 8-12 mesi) a quelli contenenti cisplatino e non possono essere raccomandati per i pazienti in prima linea fit al cisplatino.

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)

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).

Altri 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 il 30%.

Il Pembrolizumab, inibitore di PD1 ha dimostrato di essere superiore alla chemioterapia come trattamento di seconda linea con una OS di 10.3 mesi vs 7.3 mesi. La sopravvivenza a 24 mesi è stata raggiunta nel 27% dei pazienti con il pembrolizumab verso il 14% con la chemioterapia.

Il farmaco è stato approvato anche in Italia come trattamento di seconda linea ma non è ancora rimborsabile in prima linea per i pazienti unfit al cisplatino con espressione PDL1 maggiore del 10%.

Promettenti sono i risultati con gli inibitori del Fattore di crescita fibroblastico (FGFR2-3).

Crescente è la letteratura sulle differenze biologiche e molecolari tra le neoplasie uroteliali.

La classificazione più utilizzata distingue le neoplasie in luminali, luminali papillari, luminali infiltrante, basale-squamoso e neuronale.

La classificazione potrà selezionare i pazienti ai quali offrire una diversa terapia (chemioterapia, immunoterapia, inibitori di FGFR2-3).

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 • Immunoterapia, inibitori di FGFR2-3

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.

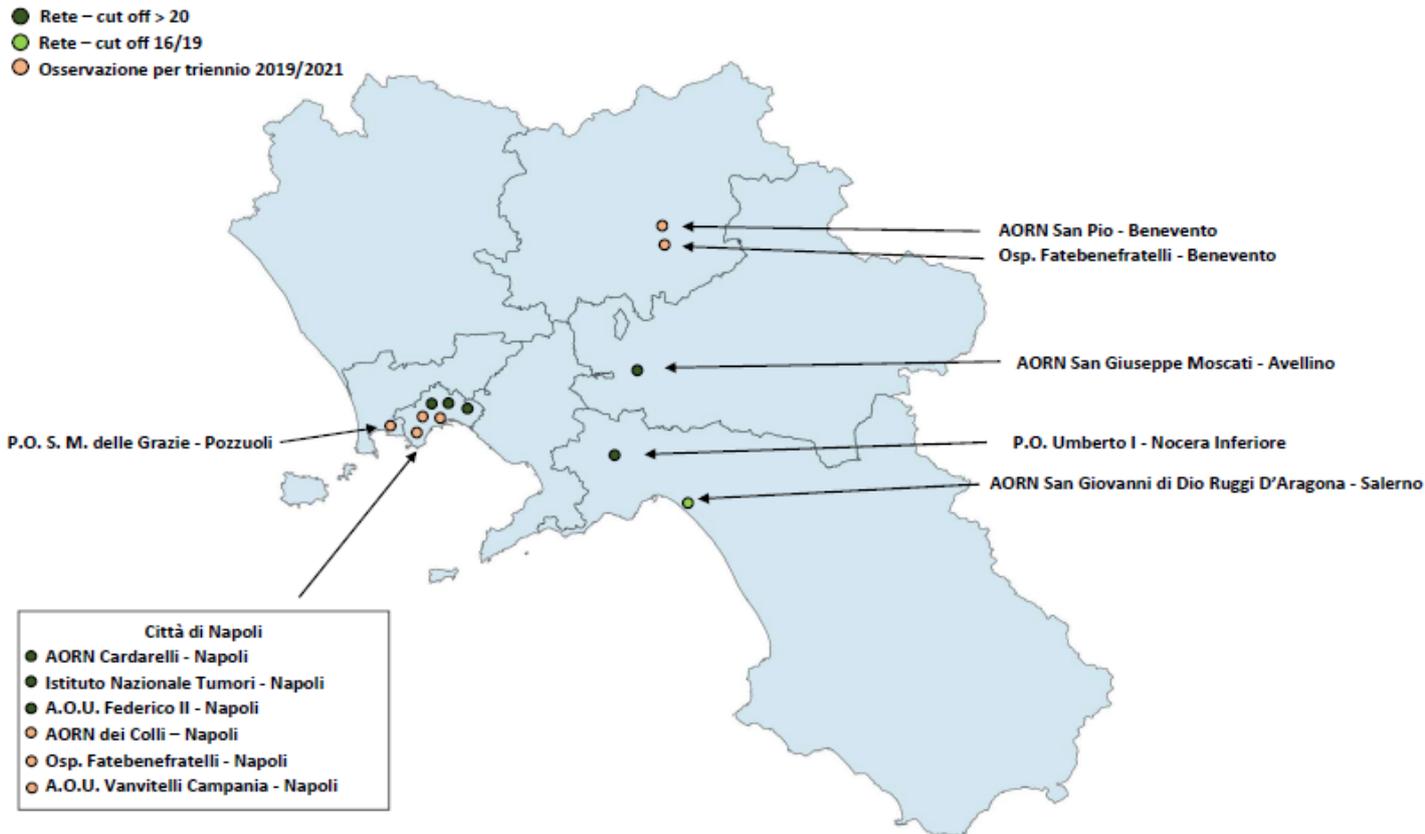
Tabella 10. Follow-up per la malattia muscolo-invasiva

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).

RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore maligno della Vescica

Strutture regionali abilitate ad entrare in rete



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 Campania.
- 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 Campania.
- 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

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	G Carteni, G Di Lorenzo, R. Tambaro, M Muto, S Perdonà
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

➤ PDTA Vescica	<ul style="list-style-type: none"> - riguardo la riabilitazione del pavimento pelvico, si suggerisce di adottare quanto previsto dal DL 883/78 ex articolo 44 - si suggerisce di prevedere lo stomoterapista per comunicare al paziente sulla necessità di confezionare una stomia - si suggerisce di definire il team multidisciplinare responsabile della riabilitazione del pavimento pelvico post cistectomia. - si suggerisce di utilizzare i criteri previsti nel DL 38/2010 per identificare in appropriatezza i percorsi di Cure Palliative domiciliari e/o accesso in Hospice - si auspica, attraverso lo strumento del PDTA, una promozione della cultura del rispetto del fine vita evitando trattamenti oncologici nella fase terminale della malattia e/o in contemporanea alle CP/Hospice
----------------	--