

## Linee guida

# TUMORI dell'UROTELIO

Edizione 2018



---

**Gruppo di Lavoro**

<b>Coordinatore</b>	Sergio Bracarda	Oncologia, Ospedale S. Maria - Terni
<b>Segretario</b>	Mimma Rizzo	Oncologia Traslazionale, ICS Maugeri - Pavia
<b>Estensori</b>	Valentina Baldazzi	Oncologia, Ospedale San Giuseppe - Empoli
	Claudia Caserta	Oncologia, Ospedale S. Maria - Terni
	Renzo Colombo	Urologia, Ospedale San Raffaele - Milano
	Angela Gernone	Oncologia, Policlinico di Bari
	Lucia Mangone	Responsabile Registro Tumori Reggiano – Reggio Emilia
	Francesca Marrocolo	Oncologia, Ospedale San Donato - Arezzo
	Ilario Menchi	Radiodiagnostica, Ospedale Careggi - Firenze
	Franco Morelli	Oncologia, Casa Sollievo della Sofferenza - S. Giovanni Rotondo (FG)
	Andrea Necchi	Oncologia, Istituto Nazionale Tumori di Milano
	Carlo Patriarca	Anatomia Patologica, Ospedale S. Anna - Como
	Francesco Pierconti	Anatomia Patologica, Università Cattolica Sacro Cuore - Roma
	Giuseppe Sanguineti	Radioterapia, INT Regina Elena - Roma
	Giuseppe Simone	Urologia, IFO - Roma
	Alessandro Volpe	Urologia, Ospedale Maggiore della Carità - Novara
<b>Revisori</b>	Fabio Calabrò	AIOM Oncologia, San Camillo Forlanini - Roma
	Vito Lorusso	AIOM Oncologia, IT Giovanni Paolo II - Bari
	Giovanni L. Ceresoli	AIOM Oncologia, Humanitas Gavazzeni - Bergamo
	Rodolfo Hurle	SIURO Urologia, Humanitas Gavazzeni - Bergamo
	Vincenzo Seretta	SIU Urologia, Policlinico P. Giaccone - Palermo
	Guido Martignoni	SIAPEC Anatomia Patologica, Università di Verona
	Stefano Arcangeli	AIRO Radioterapia, AO San Camillo - Roma

## Indice

1. Epidemiologia .....	8
1.1 Epidemiologia.....	8
1.2 Fattori di rischio .....	8
1.3 Diagnosi precoce e Screening .....	10
1.4 Epidemiologia Neoplasie dell'Alta Via Escretrice .....	11
2. Inquadramento diagnostico .....	13
2.1 Segni e Sintomi .....	14
2.2 Citologia urinaria .....	14
2.3 Diagnostica per immagini .....	15
2.4 Diagnostica endoscopica.....	16
2.5 Stadiazione e <i>Grading</i> .....	16
3. Anatomia Patologica .....	20
3.1 Istologia.....	20
3.2 Fattori prognostici istologici .....	20
4. Trattamento della Malattia Non-Muscolo Infiltrante (Ta, T1).....	26
4.1 Resezione endoscopica trans-uretrale (TUR-BT) .....	28
4.2 Re-TUR (Seconda resezione endoscopica transuretrale).....	29
4.3 Sommario: categorie di rischio clinico e relative indicazioni terapeutiche per la malattia non-muscolo infiltrante.....	30
4.4 Approcci alternativi alla resezione endoscopica nelle neoplasie vescicali recidive di basso grado (Tumori a rischio intermedio) .....	32
4.4.1 <i>Vigile osservazione</i> .....	32
4.4.2 <i>Chemioterapia endovesicale ablativa con schema di somministrazione intensivo</i> .....	32
4.4.3 <i>Elettrofolgorazione ambulatoriale</i> .....	32
4.5 Terapie Endovesicali Adiuvanti.....	33
4.5.1 <i>Neoplasie vescicali a basso grado, basso tasso di recidiva (neoplasia primitiva, solitaria, Ta, &lt; 3 cm, assenza di CIS)</i> .....	34
4.5.2 <i>Neoplasie vescicali a basso grado, alto tasso di recidiva (neoplasia recidiva, plurifocale/ &gt;3 cm, assenza di CIS)</i> .....	35
4.5.3 <i>Neoplasie vescicali ad alto grado, alto tasso di recidive ma limitato tasso di progressione (neoplasie alto grado primitive, singole, &lt; 5 cm di diametro in assenza di CIS e invasione linfovascolare)</i> .....	35
4.5.4 <i>Neoplasie vescicali ad alto grado, alto tasso di recidive e elevato tasso di progressione (neoplasie alto grado recidive in presenza di CIS associato, presenza di invasione linfovascolare e positività dell'uretra prostatica)</i> .....	36
4.6 Recidiva dopo terapie endovesicali con BCG .....	37
4.7 Terapia del CIS.....	37
5. Trattamento della Malattia Muscolo Infiltrante (T2-T4).....	41
5.1 Chirurgia dell'Alta Via Escretrice.....	42
5.2 Cistectomia Radicale .....	45
5.3 Trattamenti Peri-Operatori .....	47
5.4 Trattamento integrato di Bladder-Sparing.....	58
5.5 Altri trattamenti .....	63

---

6. Terapia della Malattia Uroteliale Metastatica .....	66
6.1 Chemioterapia di Prima Linea: Pazienti "fit" per cisplatino .....	67
6.2 Chemioterapia di Prima Linea: Pazienti "unfit" per cisplatino .....	68
6.3 Chemioterapia di Seconda Linea.....	70
6.4 Chirurgia della malattia residua dopo chemioterapia .....	71
7. Cure palliative.....	75
Appendice: Tabelle GRADE evidence profile .....	76

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è verde, mentre è in arancione nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
<b>B</b> 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	<b>Positiva debole</b>

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

### *Livelli di Evidenza SIGN*

<i>1</i>	<i>Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT</i>
<i>1 ++</i>	<i>Rischio di bias molto basso.</i>
<i>1 +</i>	<i>Rischio di bias basso.</i>
<i>1 -</i>	<i>Rischio di Bias elevato -&gt; i risultati dello studio non sono affidabili.</i>
<i>2</i>	<i>Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.</i>
<i>2 ++</i>	<i>Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.</i>
<i>2 +</i>	<i>Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.</i>
<i>2 -</i>	<i>Rischio di Bias elevato -&gt; i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.</i>
<i>3</i>	<i>Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.</i>
<i>4</i>	<i>Expert opinion.</i>

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "fiducia" nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; NON riflettevano l'importanza clinica della stessa e NON erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

*Qualità Globale delle Evidenze SIGN*

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

## (2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

## 1. Epidemiologia

### 1.1 Epidemiologia

In Italia nel 2017 sono stati registrati 27.000 nuovi casi di tumore della vescica (21.700 tra gli uomini e 5.300 tra le donne), pari al 7% di tutti i tumori incidenti [1]. Il trend di incidenza in Italia é in diminuzione in maniera significativa negli uomini (-1,1% per anno) e stabile nelle donne (+0,3% per anno).

Al momento della diagnosi il 70% circa dei tumori uroteliali è di tipo superficiale (non infiltra cioè la tonaca muscolare) mentre il restante 30% si presenta già con infiltrazione della tonaca muscolare. Dei pazienti trattati con cistectomia radicale, il 57% circa ha una malattia infiltrante la muscolatura già al momento della diagnosi, mentre il restante 43% sviluppa questa condizione in un momento successivo, nonostante i trattamenti effettuati [2].

**Età:** il tumore della vescica è il quarto tumore per frequenza negli uomini con percentuali pari a 6%, 10% e 12% nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 anni e 70+ anni, rispettivamente. Nelle donne la neoplasia è meno frequente ed è responsabile dell'1% di tutti i tumori femminili nelle stesse fasce di età [1].

**Area Geografica:** l'incidenza negli uomini mostra i valori più elevati nelle regioni del sud (tasso standardizzato pari a 83.2 per 100.000 abitanti) rispetto al nord e centro Italia (78.6 e 66.9 per 100.000, rispettivamente); nelle donne l'incidenza è molto più bassa e mostra valori più omogenei nelle aree esaminate (14.9 al nord, 12.4 al centro e 12.7 al sud) [1].

**Mortalità:** nel 2014 in Italia ci sono stati 5.610 decessi per tumore della vescica, pari al 3% dei decessi per tumore: 4369 negli uomini (4,4%) e 1241 nelle donne (1,5%). Il trend di mortalità é in lieve calo negli uomini (-1% per anno) ed in lieve aumento nelle donne (+1,4% per anno) [1].

**Sopravvivenza:** il tumore della vescica (nel suo complesso, superficiale ed infiltrante) mostra una sopravvivenza a 5 anni pari a 79%, senza significative differenze di genere (80% negli uomini, 78% nelle donne) [3]. Esiste, invece, un gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 96% nei giovani (< 45 anni) e si riduce con il passare degli anni fino ad arrivare a valori pari al 66% nei 75+. A differenza di molte sedi tumorali, per la vescica non si evidenzia nessun gradiente nord-sud: la sopravvivenza è pari al 80%-81% al nord e 78%-79% al centro-sud negli uomini e 77%-79% al nord e 75%-79% al centro-sud nelle donne.

**Prevalenza:** nel 2016 in Italia sono state stimate 296.000 persone vive con una pregressa diagnosi di tumore della vescica (240.000 uomini e 56.000 donne). I tassi di prevalenza per 100.000 abitanti, sono mediamente più elevati al nord rispetto al sud sia negli uomini che nelle donne, anche se nel sesso maschile sono le regioni del centro che presentano i valori più bassi (587 casi per 100.000). Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi si osserva nella fascia di età 75+ (1984 casi per 100.000 abitanti).

### 1.2 Fattori di rischio

Diversi fattori di rischio sono chiamati in causa nell'eziologia del tumore della vescica: tra questi i più importanti sono il fumo di sigaretta e l'esposizione ad amine aromatiche [4]. Al fumo di tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle donne [5], il rischio dei fumatori di contrarre questo tumore è da 4 a 5 volte superiore rispetto a quello dei non fumatori ed aumenta sia con la durata che con il numero di sigarette fumate, in entrambi i sessi [6]. Il rischio si riduce con la cessazione del fumo tornando dopo circa 15 anni a quello dei non fumatori. Le esposizioni occupazionali costituiscono un altro significativo gruppo di fattori di rischio. Già dal secolo scorso era noto l'aumentata incidenza di neoplasie vescicali fra i lavoratori delle industrie dei coloranti derivati dalla anilina [7].

Evidente nella cancerogenesi anche il ruolo delle amine aromatiche (benzidina, 2-naftilamina). Globalmente circa il 25% di questi tumori è attribuibile ad esposizioni lavorative [8]. Era noto anche il rischio derivante dall'uso di fenacetina, analgesico derivato dall'anilina, oggi sostituito dal paracetamolo, privo di tossicità renale. Un elenco dei fattori di rischio classificati come cancerogeni certi o possibili è riportato in **Tabella 1**: tra i fattori di rischio del tumore della vescica la IARC considera cancerogeni con *sufficiente evidenza* (il ruolo del caso, di distorsioni e di confondimento possono essere esclusi con ragionevole certezza) la produzione di alluminio, di amine aromatiche, le benzidine, la produzione della gomma ecc. Sono invece considerati agenti cancerogeni con *limitata evidenza* (il ruolo del caso, distorsioni e confondimento non possono essere esclusi con ragionevole certezza negli umani), il caffè, l'industria tessile manifatturiera ed alcune professioni come parrucchieri e barbieri.

**Tabella 1. Preventable exposures associated with human cancers, as identified by the International Agency for Research on Cancer\*.**

Cogliano VJ. Preventable exposure associated with human cancers. JNCI 2011

Carcinogenic agents with sufficient evidence in humans	Agents with limited evidence in humans
Aluminum production; 4-aminobiphenyl; arsenic and inorganic arsenic compounds; auramine production; benzidine; chlornaphazine; cyclophosphamide; magenta production; 2-naphthylamine; painting; rubber production industry; Schistosoma haematobium; tobacco smoking; ortho-toluidine; X radiation, gamma radiation	4-Chloro-ortho-toluidine; coal tar pitch; coffee; dry cleaning; engine exhaust, diesel; hairdressers and barbers (occupational exposure); printing processes; soot; textile manufacturing
*This table does not include factors not covered in the IARC Monographs, notably genetic traits, reproductive status, and some nutritional factors	

### Nota sul Fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta è sicuramente il più importante fattore di rischio per i carcinomi vescicali e dell'alta via escretrice nella popolazione generale, con una chiara relazione causa-effetto: in Europa è responsabile del 43% dei tumori negli uomini e del 26% nelle donne [9]. Una meta-analisi relativa a 57.145 tumori della vescica, ha dimostrato un rischio relativo per i fumatori pari a 3.14 (IC 95% 2.53-3.75), che scende a 1.83 (IC 95% 1.52-2.14) negli ex-fumatori [9] (**Livello di evidenza: 2++**).

Il rischio aumenta all'aumentare del numero di sigarette fino a 15/die (50 pacchetti/anno) dopo di che si raggiunge una sorta di saturazione che porta ad una relazione dose-risposta non lineare [10]. Per contro il rischio si riduce con la cessazione del fumo, tornando dopo circa 15 anni da questa, approssimativamente quello dei non fumatori [11].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Nella popolazione generale la cessazione del fumo dovrebbe essere presa in considerazione come forma di prevenzione primaria.	<b>Positiva forte</b>

Nei pazienti con pregressa diagnosi di tumore non muscolo invasivo della vescica il fumo e l'esposizione cumulativa a questo fattore di rischio sono associati a recidiva e progressione di malattia mentre la cessazione del fumo a lungo termine può ridurre questi eventi [12].

In generale i pazienti oncologici fumatori (compresi quelli con tumori uroteliali della vescica), mostrano tassi di mortalità più elevati, trattamenti meno efficaci ed aumentato rischio di complicanze e secondi tumori rispetto ai non fumatori. Pertanto interventi preventivi e dissuasivi dal fumo da parte di urologi ed oncologi, sia con counseling che con trattamenti farmacologici andrebbero sempre effettuati [13], meglio se durante il periodo

perioperatorio [14]. Per quanto riguarda il fumo passivo, una recente review ha evidenziato una debole associazione in entrambi i sessi [OR= 1.13 (CI 95% 0.98-1.30)] [15].

### **Esposizione ad agenti chimici occupazionali**

Numerosi studi recenti hanno confermato associazioni tra fattori occupazionali e tumore sia della vescica che dell'alta via escretrice: due metanalisi [16,17] hanno riportato una maggior esposizione a fattori occupazionali nel sesso maschile, in particolare per lavorazione di tabacco, produzione di gomma, uso di coloranti, tessili, vernici e prodotti chimici. Grazie allo sviluppo di leggi per la tutela dei lavoratori, queste sostanze contribuiscono oggi in maniera minima alla incidenza di carcinoma vescicale, come confermato da uno studio condotto in vari paesi europei tra il 1976 ed il 1996 [18].

### **Infezioni urinarie croniche**

Nell'Africa del Nord e in Asia orientale gran parte dei carcinomi vescicali sono causati dalla Schistosomiasi, responsabile di circa il 10% dei carcinomi vescicali nei paesi in via di sviluppo e del 3% dei casi globali [19]. Una recente review conferma un'associazione positiva con cistiti croniche e infezioni da Schistosoma che, in paesi endemici come l'Egitto, può essere responsabile del 70% dei tumori vescicali [20]. In letteratura è riportata anche un'associazione positiva tra infezione da papilloma virus (HPV) e tumore della vescica [OR 2.84 (IC 95% 1.39-5-5.80)] [21].

### **Predisposizione genetica**

Uno studio su larga scala ha identificato nel corredo genetico di popolazioni europee alcuni geni predisponenti allo sviluppo di carcinoma uroteliale [22]: i fattori genetici in generale sono responsabili del 7% dei tumori vescicali [23].

### **Altri fattori di rischio**

Un aumentato tasso di secondi tumori vescicali è stato teorizzato in pazienti sottoposti a radioterapia per neoplasie prostatiche, un recente studio su 1743 pazienti trattati con radioterapia [24] per neoplasie prostatiche non ha tuttavia evidenziato un aumentato rischio di sviluppare carcinomi vescicali.

E' stata descritta un'associazione fra tumori della vescica, obesità e consumo di insaccati (RR=1.22) [23], mentre l'assunzione di Vitamine A, D, E, di folati e selenio sembra associata ad un rischio ridotto (RR= 0.61 per il selenio, 0.84 per i folati) [24]. Anche l'attività fisica rappresenta un fattore protettivo per il tumore della vescica (RR=0.86) come pure il consumo di frutta (RR=0.77) e vegetali (RR=0.83). Alcuni studi hanno rilevato un ruolo potenzialmente cancerogeno anche nell'introito di acque ad elevato contenuto di cloro e arsenico [25, 26]. Tra i farmaci, l'impiego di ciclofosfamide è stato correlato allo sviluppo di carcinoma vescicale infiltrante con un periodo di latenza di 6-13 anni. Tale aumento è indipendente dallo sviluppo di cistite emorragica legata al trattamento stesso ed è confermato anche da una più recente review [20]. Un'associazione tra uso di pioglitazone e insorgenza di cancro della vescica è stata riscontrata in numerosi studi [27]. L'EMA, analizzati i dati disponibili è giunta alla conclusione che il pioglitazone resta una "valida opzione terapeutica per alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2, ma che vi è un lieve aumento di casi di carcinoma vescicale". Necessita, quindi, una "accurata selezione dei pazienti con revisione periodica dell'efficacia e sicurezza del trattamento nel singolo paziente". In particolare tale terapia non andrebbe iniziata in soggetti con neoplasia vescicale o con una storia di neoplasia della vescica o con ematuria macroscopica non indagata.

## **1.3 Diagnosi precoce e Screening**

Programmi di diagnosi precoce, suggeriti per popolazioni ad alto rischio come i forti fumatori o i lavoratori con rischio occupazionale, non hanno evidenziato benefici. Uno screening potrebbe essere effettuato con indagini non invasive anche se mancano dati conclusivi sulla riduzione di mortalità per carcinoma vescicale in seguito a programmi di screening [28, 29]. Un lavoro più recente sull'utilizzo di miRNA circolanti nel plasma e nelle

urine, come potenziale marker per lo screening di forme non invasive del cancro della vescica ha mostrato risultati incoraggianti. L'alta riproducibilità, specificità e sensibilità dei livelli di miRNA nei fluidi ne suggerisce un potenziale uso, ma anche la necessità di impiegare tecnologie altamente sensibili e standardizzate e di selezionare centri rigorosi per la loro attuazione [30].

## 1.4 Epidemiologia Neoplasie dell'Alta Via Escretrice

In Italia nel 2017 sono stati registrati 2.000 nuovi casi di tumore delle vie escrettrici (1.400 tra gli uomini e 600 tra le donne), pari a meno dell'1% di tutti i tumori incidenti [1].

In letteratura i tumori delle alte vie escrettrici rappresentano il 5-10% delle neoplasie uroteliali [31]: anche in Italia le percentuali confermano questi dati: 6% negli uomini e 10% nelle donne, che sembrano mostrare una più elevata incidenza di T3 e un Grading più alto rispetto agli uomini [32]. Il trend di incidenza dei tumori delle vie escrettrici appare in lieve calo negli uomini (-0,2% per anno) ed in lieve aumento nelle donne (+1,4% per anno).

**Area Geografica:** a differenza della vescica, l'incidenza dei tumori delle vie escrettrici appare più omogenea sia negli uomini (4,8 al nord, 4,6 al centro e 3,7 al sud) che nelle donne (1,7, 1,4 e 1,1 rispettivamente).

**Mortalità:** non è possibile stimare il numero di decessi delle vie escrettrici in Italia poiché le schede di morte ISTAT non distinguono tra rene e vie escrettrici.

**Sopravvivenza:** il tumore delle vie escrettrici vescica mostra una sopravvivenza a 5 anni pari al 60% (62% uomini e 56% donne) [31]. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni è pari all'84% nei giovani (< 45 anni) e si riduce con il passare degli anni fino ad arrivare a valori pari al 44% nei 75+. Esiste un lieve gradiente nord-sud: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 61% al nord e 59% al sud.

**Fattori di rischio:** i fattori di rischio elencati per il tumore della vescica, sono responsabili anche dei tumori delle vie escrettrici. In particolare fumo di sigaretta [9], esposizione ad arsenico e fattori occupazionali sono associati a una elevata incidenza dei tumori dell'alta via escrettrice [16, 17]. Un peso maggiore sembra andare all'assunzione di acido aristolochico, utilizzato per le sue proprietà purgative e diuretiche e a fattori genetici: il 10% circa dei tumori delle alte vie escrettrici sembra infatti da correlare alla presenza di una sindrome di Lynch (carcinoma colo-rettale ereditario non poliposico) [31].

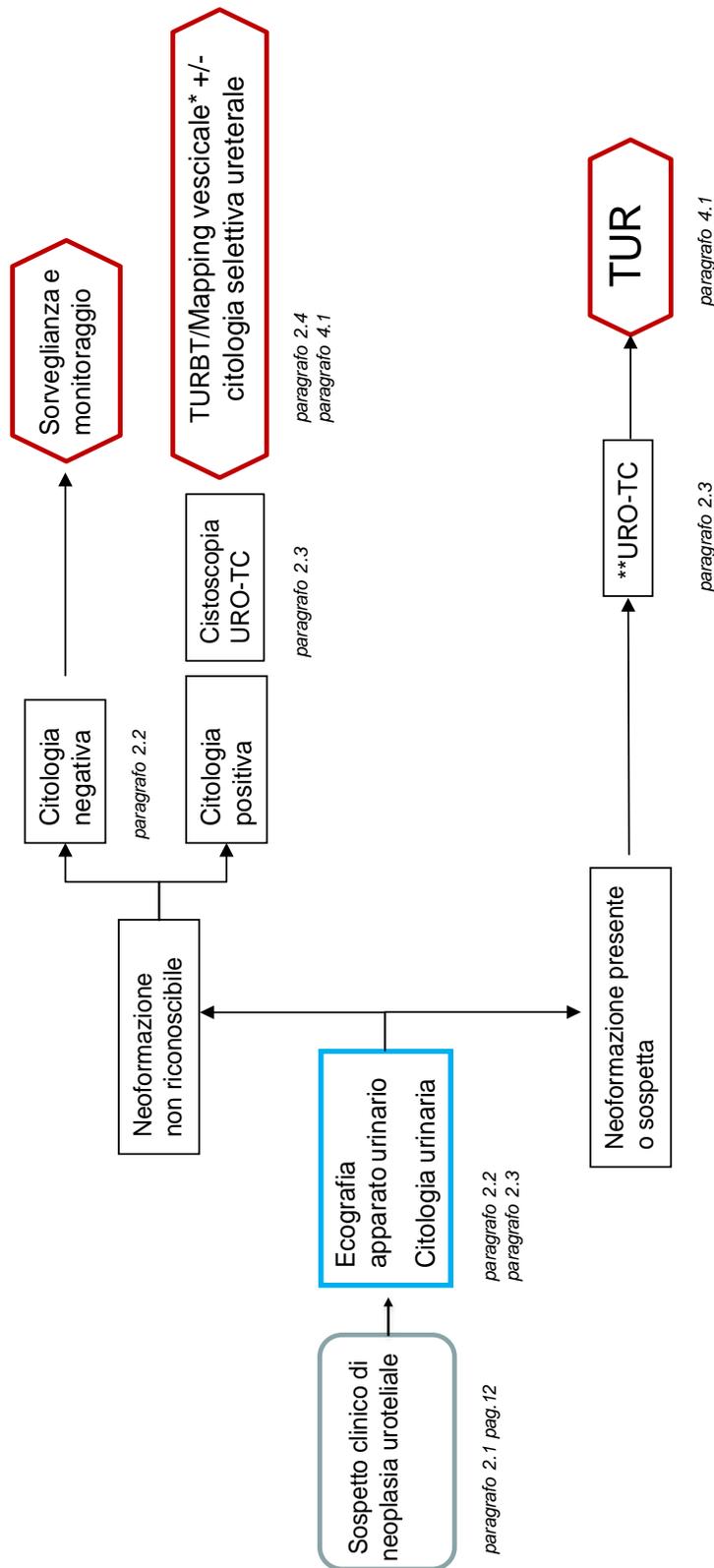
## Bibliografia Capitolo 1. Epidemiologia

1. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM. I numeri del cancro in Italia, 2017. Il Pensiero Scientifico Editore. Settembre 2017
2. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017 Jan; 71 (1): 96-108
3. AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiologia e Prevenzione*. Suppl. 1 n. 2. Marzo-aprile 2017
4. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:7-14
5. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Press, Lyon, 2004
6. Puente D, Hartge P, Greiser E, et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes & Control* 2006; 17:71-9
7. Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Renh (1849-1930) pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J Urol* 2001; 19:151-3
8. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. *Cancer Pract* 2002; 10:311-22
9. Frits HM van Osch, Sylvia HJ Jochems, Frederik-Jan van Schooten. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *International Journal of Epidemiology*, 2016, 857-870
10. Godschalk RW, van Schooten FJ, Bartsch Ha. A critical evaluation of DNA adducts as a biological markers for human exposure to polycyclic aromatic compounds. *Biochem Mol Biol Int* 2003; 36: 1-11.
11. Puente D, Hartge P, Greiser E, Cantor KP, King WD, González CA, Cordier S, Vineis P, Lynge E, Chang-Claude J, Porru S, Tzonou A, Jöckel KH, Serra C, Hours M, Lynch CF, Ranft U, Wahrendorf J, Silverman D, Fernandez F,

- Boffetta P, Kogevinas M. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes Control*. 2006 Feb;17(1):71-9.
12. Simonis K, Shariat SF, Rink M. Urothelial Cancer Working Group of the Young Academic Urologists (YAU) Working Party of the European Association of Urology (EAU). Smoking and smoking cessation effects on oncological outcomes in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 2014 Sep;24(5):492-9.
  13. Karam-Hage M, Cinciripini MP, and Gritz ER. Tobacco Use and Cessation for Cancer Survivors: An Overview for Clinicians. *Cancer J Clin*. 2014 ; 64(4): 272–290
  14. Nayan S, Gupta MK, Strychowsky JE. Smoking Cessation Interventions and Cessation Rates in the Oncology Population: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngology– Head and Neck Surgery* 149(2) 200–211 © American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation 2013.
  15. Lee PN, Thornton AJ, Hamling JS. Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 80 (2016) 134-163.
  16. Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D et al. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2015;1(9):1282-1290.
  17. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F et al. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008 Sep;(218):64-78
  18. Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, Ranft U, Gonzalez CA, Vineis P et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes.Control*. 2003;14(10):907-14
  19. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030-44
  20. Ferris J, Berbel O, Alonso-López J et al. Environmental non-occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp*. 2013 Oct;37(9):579-86
  21. Shigehara K, Sasagawa T, Kawaguchi S et al. Etiologic role of human papillomavirus infection in bladder carcinoma. *Cancer*. 2011 May 15;117(10):2067-76
  22. Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P, et al. European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 2011. Nov;20(21): 4268-81.
  23. Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* (2016) 31:811–851.
  24. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jul 1;83(3):953-9.
  25. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2011 Jun;128(11):2695-708.
  26. Christoforidou EP, Riza E, Kales SN et al. Bladder cancer and arsenic through drinking water: a systematic review of epidemiologic evidence. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2013;48(14):1764-75.
  27. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016 Mar 30;352:i1541
  28. PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute. Bladder and Other Urothelial Cancers Screening (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Bethesda (MD): (US); feb 22, 2017.
  29. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Screening with urinary dipsticks for reducing morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010007.
  30. Liu X, Liu X, Wu Y et al. MicroRNAs in biofluids are novel tools for bladder cancer screening. *Oncotarget*. 2017 Mar 8.
  31. Soria F, Shariat SF, Lerner SP et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*. 2017 Mar;35(3):379-387.
  32. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology*. 2010 Feb;75(2):321-7

## 2. Inquadramento diagnostico

**FIGURA 1. FLUSSO DIAGNOSTICO**



\* PDD (resezione endoscopica con induttori di fluorescenza), preferibile se disponibile;  
\*\* da effettuarsi o meno, in relazione alla presumibile categoria di rischio clinico.

## 2.1 Segni e Sintomi

La macroematuria è il principale, e spesso unico, segno iniziale di malattia osservabile nei pazienti con neoplasia uroteliale vescicale.

Le forme superficiali (Ta-T1) raramente si manifestano con soli disturbi di tipo irritativo (urgenza minzionale, pollachiuria, stranguria) che sono, al contrario, di frequente riscontro nei pazienti con carcinoma in situ.

Le neoplasie insorgenti in prossimità del collo vescicale o coinvolgenti l'uretra possono inoltre causare ritenzione acuta d'urina. Da notare che entità e caratteristiche dell'ematuria non correlano con dimensioni o stadio clinico della neoplasia.

La presenza di algie pelviche e di idroureteronefrosi possono essere invece indicativi di una malattia localmente avanzata [1].

## 2.2 Citologia urinaria

L'esame citologico del sedimento urinario rimane ad oggi l'unico marcatore utilizzato universalmente nella pratica clinica per la diagnosi delle neoplasie uroteliali e il follow-up delle neoplasie vescicali di alto grado. Si tratta di un esame di basso costo, non invasivo, caratterizzato da alta sensibilità nei tumori di alto grado (84%), bassa sensibilità nei tumori a basso grado (16%) e alta specificità (84-100 %) [2].

L'esito dell'indagine è strettamente condizionato alla corretta preparazione e corretto allestimento del sedimento cellulare urinario, numero di cellule esfoliate, esperienza dell'esaminatore ed eventuale presenza di infezioni del tratto urinario, calcoli o pregresse instillazioni intravescicali [3].

Adeguatezza e corretta conservazione del campione urinario sono fattori imprescindibili per una corretta diagnosi citologica. 30 mL sembra essere il volume ottimale per ridurre al minimo il numero di campioni inadeguati subottimali, mentre un volume inferiore a 10 mL riduce in maniera significativa la possibilità di diagnosticare un carcinoma uroteliale di alto grado [4]. Si consiglia di utilizzare fissativo alcolico nella raccolta del campione urinario al fine di evitare la degradazione della cellule e quindi la validità dell'esame stesso.

Il campione urinario, adeguatamente raccolto e appropriatamente conservato, deve essere accompagnato da una dettagliata descrizione della storia clinica del paziente e delle terapie precedentemente effettuate o in atto.

Nel tempo, sono stati valutati numerosi altri tests urinari per cercare di migliorare la sensibilità della citologia nelle forme tumorali di basso grado; nessuno di questi marcatori è stato, tuttavia, ad oggi validato per la diagnosi o il follow-up delle neoplasie uroteliali [3].

In **Tabella 2 e 3** è riportata la nuova proposta per l'allestimento e la refertazione della citologia urinaria, a tutt'oggi consigliata ma non obbligatoria, di recente pubblicazione [5].

**Tabella 2. Sistema di allestimento suggerito per la citologia urinaria [5].**

	Urine Spontanee	Urine strumentali
<b>Raccolta</b>	Fissativo su base alcoolica	/
<b>Allestimento</b>	Convenzionale/Strato sottile	Convenzionale/Strato sottile
<b>Numero Campioni</b>	3	/
<b>Volume ottimale</b>	30 ml	/
<b>Adeguatezza</b>	/	N° cellule uroteliali x10HpF*

\* 20 cellule uroteliali ben preservate in 10 HpF (Thin Prep) "campione ottimale";

10-20 cellule uroteliali ben preservate in 10 HpF (Thin Prep) "campione soddisfacente ma limitato per bassa cellularità";

<10 cellule uroteliali ben preservate (Thin Prep) "campione non diagnostico"

**Tabella 3. Sistema di refertazione suggerito per la citologia urinaria [5].**

Inadeguato
Negativo per carcinoma uroteliale di alto grado (NHGUC)
Cellule uroteliali atipiche (AUC)
Sospetto per carcinoma uroteliale di alto grado (SHGUC)
Carcinoma uroteliale di alto grado (HGUC)
Neoplasia uroteliale di basso grado (LGUN)
Altre patologie interessanti la vescica (primarie o secondarie)

## 2.3 Diagnostica per immagini

Nel sospetto clinico di patologia uroteliale, l'indagine di prima istanza, nell'ambito della diagnostica per immagini, è l'**ecografia** che presenta un'accuratezza globale compresa tra l'80 e 95 % [6,7] accompagnata peraltro da specificità molto elevata. I limiti di questa metodica risiedono nella difficoltà a rilevare lesioni piatte all'interno della vescica e nell'impossibilità di studiare adeguatamente l'alta via escretrice della quale dimostra tuttavia agevolmente l'eventuale dilatazione a monte. Il sospetto ecografico viene normalmente approfondito con esame endoscopico.

Il persistere del sospetto clinico (ematuria monosintomatica) o il riscontro di una citologia urinaria positiva dopo esame endoscopico negativo, deve indirizzare verso l'esecuzione di una **Uro-TC** (Tomografia Computerizzata associata all'effettuazione di scansioni urografiche), esame che ha sostituito a tutti gli effetti l'Urografia tradizionale [8] che non trova in questo contesto più alcuna indicazione. La corretta esecuzione della Uro-TC prevede, con le attuali apparecchiature, la somministrazione di soli 80-100 cc di mezzo di contrasto e l'esecuzione di sole tre fasi (fase diretta di impregnazione - ca 40''- e di eliminazione o fase urografica propriamente detta), con conseguente risparmio di dose. Ulteriore miglioramento può essere ottenuto con altre tecniche come, ad esempio, lo *split bolus* [9,10]. Con questo esame si può studiare l'intero apparato escretore uroteliale, il parenchima renale, e si può definire bene le dimensioni e l'estensione dell'eventuale neoplasia, oltre all'eventuale interessamento linfonodale o di altri organi. Va precisato, che in termini di stadiazione locale la TC riesce a documentare solo l'interessamento macroscopico del grasso perivescicale (T3b; vedi **Tabella 4**) e degli organi vicini, mentre non è in grado di valutare l'estensione degli stadi iniziali (T1 e T2 a e b; vedi **Tabella 4**). Aspetto della stadiazione che non è normalmente richiesto alla diagnostica per immagini ma viene definito, a livello vescicale, con la resezione transuretrale (TUR) che ottiene in un singolo tempo il risultato terapeutico immediato (resezione), il *grading* istologico e il dato stadiante (estensione locale).

Quando richiesta, l'indagine di elezione per valutare l'estensione locale è la **Risonanza Magnetica (RM)** che fornisce informazioni diagnostiche sostanzialmente sovrapponibili alla TC con la quale sostanzialmente condivide i livelli di accuratezza. I possibili vantaggi della RM consistono nella possibilità di definire, e quindi distinguere tra di loro, anche con il solo esame diretto, i differenti tessuti e organi che in TC hanno uguale densità e dunque risultano indistinguibili. Questo aspetto, se associato allo studio dinamico con mezzo di contrasto, può aiutare a definire con maggior precisione la stadio locale e secondo alcuni autori a discriminare le flogosi postchirurgiche dalla ripresa di malattia [10]. Per quanto attiene l'interessamento linfonodale entrambe le metodiche (TC ed RM) sono in grado di valutare l'aumento volumetrico dei linfonodi e definirne una morfologia (rotonda o allungata) che aiuti a ipotizzarne un eventuale interessamento neoplastico.

La **PET-TC con FDG** (Fluoro-Desossio-Glucosio) è l'unica metodica per immagini in grado di determinare con sufficiente accuratezza l'impegno neoplastico dei linfonodi tramite loro captazione, se interessati da malattia, del radiofarmaco. Le evidenze attualmente disponibili non sono tuttavia ancora sufficienti per considerare la PET-TC un'indagine di routine nella pratica clinica (non dimostrazione di *clinical utility*) [11].

## 2.4 Diagnostica endoscopica

### Uretrocistoscopia

La uretrocistoscopia (diagnostica o di follow-up), che in genere precede nell'iter diagnostico la Uro-TC, si esegue generalmente in regime ambulatoriale e con strumento flessibile. nel referto dell'endoscopia devono essere riportate, un'accurata descrizione della posizione, dimensioni, numero, aspetto (papillare o solido) della/e neoplasia/e vescicale/i riscontrate così come di eventuali anomalie di aspetto della mucosa vescicale. E' consigliabile impiegare una mappa vescicale con indicazione di sede e dimensioni delle lesioni.

Nel sospetto di CIS è suggerita l'associazione con citologia urinaria da concomitante lavaggio vescicale [12,13].

### Uretrocistoscopia a fluorescenza (PDD)

La cistoscopia fotodinamica con acido hexaminolevulinico (HAL) può essere impiegata per eseguire biopsie guidate nei casi con citologia urinaria positiva e imaging negativo e nel follow-up dopo TUR di neoplasie non muscolo invasive ad alto grado.

La cistoscopia in fluorescenza ha mostrato, in vari studi, una maggior sensibilità nell'identificare lesioni esofitiche e soprattutto lesioni piatte (rispetto a cistoscopia standard in luce bianca) [14]. I limiti principali della metodica sono rappresentati da consistente tasso di falsi positivi e costi (farmaco ed equipaggiamento tecnico).

### Cistoscopia in narrow-band imaging (NBI)

Alcuni studi ne hanno documentato un aumentato *detection rate* (rispetto alla cistoscopia standard in luce bianca), in particolare per la diagnosi ex-novo di lesioni non muscolo invasive di piccole dimensioni e nel follow-up dopo TUR [15].

### Resezione vescicale endoscopica (TUR-BT): per descrizione dettagliata, vedi Paragr. 4.1.

Ogni lesione vescicale di natura istologicamente non definita merita di essere rimossa. La diagnosi istologica è affidata alla resezione endoscopica della lesione stessa (TUR). L'intervento di resezione endoscopica oltre ad un intento diagnostico, ha anche un intento stadiativo e terapeutico (*vedi Paragr. 4.1*). Le biopsie a freddo delle lesioni vescicali con intento puramente diagnostico non sono consigliabili.

## 2.5 Stadiazione e Grading

In considerazione della netta differenza in termini sia di terapia che di prognosi, la stadiazione clinica delle neoplasie vescicali si propone in prima istanza di distinguere tra neoplasie non muscolo invasive (in cui la malattia è confinata all'epitelio transizionale, stadi Ta e Tis sec.TNM, o alla sottomucosa, stadio T1 sec. TNM) dalle neoplasie con invasione della tonaca muscolare o superamento della stessa (stadi T2-T4 sec. TNM).

La classificazione TNM 2002, è stata aggiornata nel 2009 con solo lievi variazioni relative allo status linfonodale [16, 17].

Nel 2017 la pubblicazione da parte dell'AJCC del TNM VIII° edizione non ha comportato sostanziali modifiche (**Tabella 4**). Si è però posta maggiore attenzione ai carcinomi insorti su diverticoli (circa il 2% dei carcinomi uroteliali vescicali) [18]. I diverticoli vescicali sono per lo più acquisiti e per definizione non sono rivestiti da muscolatura propria. Pertanto i carcinomi invasivi su diverticolo sono stadiati come pT1 o come pT3 [19].

**Tabella 4- Classificazione TNM 2017 (VIII edizione)**

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

**N - linfonodi**

<b>Nx</b>	Linfonodi non valutabili
<b>N0</b>	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
<b>N1</b>	Metastasi in un singolo linfonodo di una stazione endopelvica (otturatori, iliaci interni, iliaci esterni, presacrali)
<b>N2</b>	Metastasi a due o più linfonodi endopelvici
<b>N3</b>	Metastasi a linfonodi localizzati prossimalmente all'arteria iliaca comune

**M - Metastasi a distanza**

<b>Mx</b>	Metastasi a distanza non valutabili
<b>M0</b>	Assenza di metastasi a distanza
<b>M1</b>	Presenza di metastasi a distanza

**Definizione del grading della neoplasia: WHO 2004 [20] e WHO 2016 [21]**

Rispetto alla precedente classificazione del 1973, le classificazioni più recenti introducono la neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità (PUNLMP).

La classificazione WHO 2016 [21], riguardo al *grading* riproduce la classificazione WHO 2004 [20], elimina il grado intermedio (G2) oggetto di controversie nella classificazione del 1973, e distingue le neoplasie esclusivamente in basso grado e alto grado (**Tabella 5**).

**Tabella 5. Differenze nella definizione del *grading* tra classificazione WHO 1973 vs 2004 vs 2016.**

WHO/AFIP 1973	WHO 2004 e WHO 2016
Papilloma	Papilloma
TCC grado 1	PUNLMP
TCC grado 1	Carcinoma uroteliale di basso grado
TCC grado 2	Carcinoma uroteliale di basso o alto grado
TCC grado 3	Carcinoma uroteliale di alto grado

Esistono dunque evidenze cliniche che le classificazioni WHO/AFIP 1973 e WHO 2004-2016 non siano equivalenti sia in termini clinici prognostici che predittivi [22-23].

Nonostante la migliore definizione istologica dei bassi gradi e l'introduzione del concetto di PUNLMP (neoplasia a basso potenziale di malignità), la riproducibilità della nuova classificazione sembra essere solo moderatamente superiore rispetto alla precedente, almeno dal punto di vista statistico, a causa di una documentata e non trascurabile variabilità inter e intra-osservatore.

Dal punto di vista clinico appare opportuno mantenere in referto entrambe le classificazioni onde consentire, particolarmente nei carcinomi uroteliali T1 una migliore stratificazione prognostica. Infatti, quasi tutti i pT1 vengono classificati dai patologi come carcinomi uroteliali di alto grado sec WHO 2016, mentre secondo la classificazione del 1973 da 1/3 alla metà casi viene ricondotto a G2 e il resto a G3 [22-24] con una più accurata definizione prognostica.

## Bibliografia Capitolo 2. Inquadramento diagnostico

- Shirodkar SP, Lokeshwar VB. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics: where do we stand? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 Jul;8(7):1111-23.
- Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33, 66 e25-31.
- Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(Suppl 1):35-63.
- VandenBussche CJ, Rosenthal D, Olson M.T. Adequacy in voided urine cytology specimens: the role of volume and repeat void upon predictive values for high-grade urothelial carcinoma. *Cancer Cytopathology* 2016;124:174-180
- Rosenthal D, Wojcik EM, Kurtycz DFI, *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*, Springer 2016
- Dibb MJ, Noble DJ, Peh WC, Lamm CH, Yip KH, Tam PC. Ultrasonographic analysis of bladder tumors *Clin Imagin* 2001 25 (6) :416-20
- Pavlica P.,Gaudiano C,Barozzi L. Sonography of the bladder *World J Urol* 2004 Nov; Nov :22(5):328-34.
- Amis ES. Epitaph for Urogram *Radiology* (3) 1999 Dec;213(3): 585-601
- Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006;16(12):1670-1686
- Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2003 180(4):1045-1054
- WooS, Shh CH ,Kim SY et al Diagnostic performance of MFRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis *Eur J Rad* 2017; 95:46-55.
- Huang L, Kong Q, Liu Z et al. The diagnostic value of MR imaging in differentiating T staging of bladder cancer: a meta-analysis *Radiology* 2018 ; 286:502-11.
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur urol* 2017 71; 447-618.
- Kołodziej A1, Krajewski W1, Matuszewski M1 et al. Review of current optical diagnostic techniques for non-muscle-invasive bladder cancer. *Cent European J Urol.* 2016;69(2):150-6.
- Denziger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Filbeck T. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69(4):675-679.

16. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012;110:E680–7.
17. Sobin DH, Wittekind Ch, eds. In: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002. pp. 199-202.
18. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C *TNM classification of malignant tumours*, 7th edition. New York: Wiley-Liss, 2010
19. Walker NF, Gan C, Olsburgh J et al. Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours. *Nat Rev Urol* 2015 11, 383-90.
20. The 2004 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by J. Eble et al. IARC Lyon 2004.
21. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC, Lyon 2016
22. Otto W, Denzinger S, Fritsche HM et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011; 107: 404
23. Pellucchi F, Freschi M, Colombo R. Oncological predictive value of the 2004 World Health Organisation grading classification in primary T1 non-muscle-invasive bladder cancer. A step forward or back? *BJU Int*. 2015 Feb;115(2):267-73.
24. Van Rijn BW, Musquera M, Liu L, et al. Molecular and clinical support for a four-tiered grading system for bladder cancer based on the WHO 1973 and 2004 classifications. *Mod Pathol*. 2015 May;28(5):695-705.

### 3. Anatomia Patologica

Il carcinoma a cellule uroteliali (la passata definizione di carcinoma a cellule transizionali è scoraggiata) rappresenta il più comune (>90%) tipo istologico di neoplasia vescicale [1].

Viene suddiviso in neoplasie uroteliali non infiltranti (la tonaca muscolare propria) e carcinomi uroteliali infiltranti. Al momento della prima diagnosi il 70% circa dei tumori della vescica è composto da neoplasie uroteliali non infiltranti [2].

#### 3.1 Istologia

##### Neoplasie uroteliali non infiltranti (Ta)

Sono neoplasie dotate di architettura papillare, vengono sottoposte a una gradazione cito-architetturale [1] che porta alle seguenti categorie:

- **Neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale maligno:** tale diagnosi è riservata a quelle rare lesioni con una delicata istologia papillare, estremamente ordinata e con atipie citologiche molto modeste.
- **Carcinoma uroteliale papillare di basso grado:** La diagnosi può essere formulata nel caso di lesioni papillari con aspetto, di solito, ramificato e citologia atipica, benché ancora ordinata.
- **Carcinoma uroteliale papillare di alto grado:** Questa diagnosi va riferita a neoplasie papillari con architetture grossolane e caratterizzate da disordine delle polarità nucleari e da evidenti atipie.

Questo grading classificativo WHO 2016 [1], che riprende il precedente [3], è ampiamente adottato a livello ufficiale internazionale [4,5]. E' tuttavia appropriato che il referto possa essere integrato con la classificazione G1-G3 [6].

A parte va considerato il **carcinoma uroteliale in situ (CIS)**, in quanto per definizione privo di architettura papillare e *per definizione di alto grado*.

#### 3.2 Fattori prognostici istologici

<b><u>BOX 1. Prognosi delle neoplasie uroteliali non infiltranti</u></b>	
<b>Neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale maligno (PUNLMP):</b>	- è una lesione con un concreto rischio di recidiva (fino al 50%) ma pressoché priva di capacità di progressione [7]. In alcune serie sono, tuttavia, segnalate progressioni nel 4% dei casi [8].
<b>Carcinoma uroteliale papillare di basso grado:</b>	- è una lesione molto più comune della precedente e caratterizzata da recidiva nel 50% dei casi e progressione nel 10% [8].
<b>Carcinoma uroteliale papillare di alto grado:</b>	- il rischio di recidiva è del 60% e la progressione si ha nel 30% [9].

##### Carcinoma uroteliale infiltrante (T > o uguale a T1)

Si definisce in tal modo un carcinoma che infiltro al di sotto della membrana basale. Permangono spesso in superficie vestigia di architetture papillari tozze. La quasi totalità di queste neoplasie è di alto grado, alcuni consigliano comunque di riportare in referto il *grading* perché eccezionalmente si osservano carcinomi uroteliali di basso grado infiltranti; molto meno rari (circa 1/3 dei casi) sono i carcinomi infiltranti G2 sec. la classificazione AFIP 1973.

Il carcinoma uroteliale infiltrante di alto grado ha una certa propensione a sviluppare istologie divergenti (c.d. differenziazioni, soprattutto squamose e ghiandolari e associazioni con carcinomi a piccole cellule) che vanno riportate in referto e che sono spesso presenti in forma combinata al carcinoma uroteliale convenzionale.

*Si rammenti infine che nelle TUR il patologo deve sempre riportare in referto la presenza/assenza di muscolo detrusore nel materiale inviato. In sua assenza è opportuno definire il caso come Tx (vedi **BOX 2**).*

L'urologo deve sempre fornire materiale adeguato alla stadiazione (TUR ed eventuale reTUR stadiativa). Per lesioni di piccole dimensioni possono essere considerate modalità di resezione *en bloc* (vedi **BOX 3**) che consentono una più agevole e precisa stadiazione da parte del patologo.

### **BOX 2. Prognosi del carcinoma uroteliale infiltrante (T > o uguale a T1)**

I fattori prognostici istologici del carcinoma uroteliale infiltrante vanno ricercati nei seguenti elementi, da riportare in referto:

<p><b>Stadio T1 ed eventuale sub-staging del T1</b> (vedi <b>BOX 4</b>) ad indicare la presenza (ed entità) di infiltrazione del connettivo sottoepiteliale [11].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– il nuovo TNM 2017 (VIII ed.) sottolinea con livello di evidenza II l'opportunità di riportare in referto la concomitante presenza di CIS, sottolineando come tale dato si associ a multifocalità e ad aumentato rischio di invasività del carcinoma uroteliale di alto grado e rappresenti inoltre un indicatore prognostico negativo;</li> <li>– in tali casi è opportuno inoltre distinguere se il CIS sia presente nelle aree immediatamente adiacenti alla neoplasia (estensione laterale) o sia a distanza come focus separato.</li> </ul>
<p><b>Invasione vascolare (LVI):</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– soprattutto nel caso di lesioni T1, è opportuno venga riportata in referto [12] come invasione vascolare assente/presente;</li> <li>– anche il nuovo TNM 2017 (VIII ed.) sottolinea, con livello di evidenza III, l'opportunità di riportare in referto la LVI (presente nel 10% circa dei casi).</li> </ul>
<p><b>Grading</b>, secondo la classificazione del 1973:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– da 1/3 alla metà dei casi viene ricondotto a G2 e il resto a G3 [13,14];</li> <li>– con una più accurata definizione prognostica. Infatti, come evidenziato da una recente metanalisi, completa benchè priva di un adeguato soppeso del ruolo della reTUR, i tassi di recidiva risultano maggiori nei T1G3 rispetto ai T1 G2 (68% vs 50%) ed analogamente i tassi di progressione (28% vs 12% nei T1G3 vs T1G2).</li> </ul>
<p><b>Stadio T2</b>, cosiddetto carcinoma uroteliale muscolo invasivo:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– e' evidente che l'identificazione di un carcinoma uroteliale muscolo invasivo richiede un'adeguata TUR ed eventuale reTUR stadiativa.</li> </ul>
<p><b>Varianti istologiche:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– oltre alle sopracitate e frequenti differenziazioni divergenti di tipo squamoso, adenocarcinoso, o associazione con carcinoma a piccole cellule, il carcinoma uroteliale invasivo può raramente presentarsi in altre varianti (vedi <b>BOX 5</b>), alcune delle quali (carcinoma uroteliale nested, carcinoma uroteliale plasmocitoide, carcinoma uroteliale micropapillare, carcinoma uroteliale sarcomatoide, carcinoma uroteliale a cellule giganti) associate a impatto prognostico peggiorativo [14].</li> </ul>
<p><b>PD-L1 status:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– e' in via di definizione l'opportunità di fornire un dato di espressione immunoistochimica di PD-L1 su materiale d'archivio dei pazienti con malattia metastatica eleggibili a trattamenti immunoterapici</li> </ul>

### CIS (Carcinoma In Situ)

In oltre il 90% dei casi il carcinoma uroteliale in situ (CIS) si osserva in associazione, contemporanea o successiva, allo sviluppo di neoplasie uroteliali papillari e/o invasive [1], alle quali la compresenza di CIS conferisce maggiori capacità di progressione [10]. Si tratta di una lesione piatta, priva di strutture papillari, composta da cellule citologicamente maligne e spesso non-coese.

Nell' esame istologico devono essere riportare, a seconda che si tratti di campioni provenienti da TUR o cistectomia radicale, le seguenti caratteristiche:

#### Campioni provenienti da TUR:

1. Istotipo o varianti
2. Grado
3. Estensione del livello d'infiltrazione (*staging*)
4. Presenza/assenza di muscolatura propria nel campione
5. Eventuale presenza di CIS
6. Eventuale presenza di invasione vascolare linfoematica
7. Compresenza di cistite (BCGite)

**Campioni provenienti da cistectomia radicale** è necessario siano descritte le seguenti caratteristiche:

1. Numero e grandezza delle lesioni neoplastiche
2. Morfologia delle lesioni (papillare, sessile, piatta)
3. Istotipo o varianti
4. *Grading*
5. *Staging* (in caso di cistoprostatectomia accurata descrizione dell'eventuale interessamento prostatico).
6. Presenza di CIS
7. Presenza d'invasione vascolare ematica o linfatica
8. Compresenza di cistite (BCGite)
9. Margini di resezione uretrali e ureterali
10. Numero di linfonodi metastatici e numero di linfonodi asportati
11. Margini radiali
12. pTNM

<b>BOX 3</b>	
<b>La resezione <i>en bloc</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– può essere adottata nelle lesioni di piccole dimensioni (&lt; di 1 cm secondo le linee guida internazionali, dopo adeguata esperienza ampliabile a 2 cm [14]) e deve comprendere alla base fasci di muscolatura propria;</li> <li>– se correttamente eseguita, questa modalità di resezione consente al patologo di fornire la profondità di infiltrazione e di definire i margini della TUR.</li> </ul>

<b>BOX 4</b>	
Il nuovo TNM 2017 non ha introdotto in tabella il <b><i>sub-staging del T1</i></b> , ma ne raccomanda l'utilizzo fortemente con livello di evidenza II:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– E' dunque altamente consigliabile fornire una stima semi-quantitativa dell'entità di infiltrazione del connettivo sottoepiteliale.</li> <li>– Si suggerisce la scelta di misure micrometriche di entità di invasione, come riportate in letteratura, perché dotate di maggiore applicabilità e riproducibilità.</li> </ul>

**BOX 5****Principali Varianti Istologiche:**

- carcinoma uroteliale c.d. *nested*;
- carcinoma uroteliale microcistico;
- carcinoma uroteliale micropapillare;
- carcinoma uroteliale simil linfoepitelioma;
- carcinoma uroteliale plasmocitoide;
- carcinoma uroteliale sarcomatoide;
- carcinoma uroteliale a cellule giganti;
- carcinoma uroteliale a differenziazione trofoblastica;
- carcinoma uroteliale ricco in lipidi;
- carcinoma uroteliale a cellule chiare.

NOTA: è importante precisare in quale percentuale la variante è rappresentata

**Bibliografia Capitolo 3. Anatomia Patologica**

1. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC, Lyon 2016
2. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34.
3. The 2004 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by J. Eble et al. IARC Lyon 2004
4. TNM 2010 VII ed. Cancer Control. Union for International. Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours.
5. Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures 2004 (AFIP Atlas of Tumor Pathology 4th Series). Washington DC
6. Tumours of the Male Genital System 1973 (AFIP Atlas of Tumor Pathology 2th Series). Washington DC
7. Herr HW(1), Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1201-5; discussion 1205. Epub 2007 Aug 14.
8. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol*. 2004 Aug;46(2):170-6.
9. Gontero P(1), Gillo A, Fiorito C, et al. Prognostic factors of 'high-grade' Ta bladder cancers according to the WHO 2004 classification: are these equivalent to 'high-risk' non-muscle-invasive bladder cancer? *Urol Int*. 2014;92(2):136-42. doi: 10.1159/000351961. Epub 2013 Sep 25.
10. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*. 2009;73(6):1313-7.
11. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):643-50. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6967. Epub 2015 Jan 5.
12. Cho KS, Seo HK, Joung JY, et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol*. 2009 Dec;182(6):2625-30
13. Otto W, Denzinger S, Fritsche HM et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011; 107: 404
14. Pellucchi F, Freschi M, Colombo R. Oncological predictive value of the 2004 World Health Organisation grading classification in primary T1 non-muscle-invasive bladder cancer. A step forward or back? *BJU Int*. 2015 Feb;115(2):267-73.

**BOX 6. Sottotipi molecolari**

Il carcinoma della vescica muscolo invasivo (MIBC, Muscle-Invasive Bladder Cancer) è considerato genomicamente instabile con carico mutazionale elevato; circa il 50% dei casi di MIBC recidivano dopo chirurgia [1-4]. La morfologia e la classificazione patologica nei MIBC possono risultare sub-ottimali nel selezionare la migliore opzione terapeutica disponibile [5]; l'identificazione a tal fine di marcatori molecolari di mancata risposta è essenziale.

Dati recenti suggeriscono che determinate mutazioni, specialmente dei geni ERCC2, ERBB2 e dei geni di riparazione del DNA, potrebbero predire la risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante (NAC, neoadjuvant chemotherapy); i risultati del trial clinico COXEN potranno aiutare l'oncologo nella decisione terapeutica [6].

Il carcinoma uroteliale muscolo invasivo è stato recentemente suddiviso in sottogruppi molecolari utilizzando una piattaforma multipla genomica e trascrittomico (RNA) in diverse popolazioni di pazienti, allo scopo di individuare biomarcatori di risposta alla NAC [4, 5, 7]. In base all'espressione di RNA i tumori sono stati classificati in basali, luminali e luminali infiltrati con ulteriori sotto-classificazioni specifiche in base al sistema utilizzato. Il sottotipo claudin-low (bassa espressione di claudina) è inserito tra i basali ed è caratterizzato dalla perdita della differenziazione epiteliale e da elevata immuno-infiltrazione [4, 5, 7, 8].

Il gruppo di Wezel ha pubblicato una panoramica della tassonomia attuale dei sottotipi molecolari nei carcinomi uroteliali provenienti da 5 banche dati indipendenti, che anche se differenti tra di loro presentano similitudini dei clusters nei confronti dell'invasione, prognosi e risposta alla chemioterapia e all'immunoterapia [4].

Si elencano le 5 diverse classificazioni molecolari riportate da Wezel; quella di Seiler e della TCGA hanno armonizzato tutte le precedenti e sono le più citate :

Classificazione UNC (University North Carolina: luminali-basali-claudin low) [4]

Classificazione MDA (MD Anderson Cancer Center: luminali-p53-like, basale) [4]

Classificazione Lund (Università di Lund: Uro A, genomicamente instabili, infiltrati, SCC-like, UroB) [4]

Classificazione di Seiler (luminali, luminali infiltrati, basale, claudin low). L'autore ha valutato in uno studio retrospettivo 343 pazienti con diagnosi di MIBC su TURB (cT2-4a, N0, M0) prima della NAC, utilizzando la classificazione molecolare per assegnare ogni singolo campione ad un sottotipo. Pazienti con tumore basale, che ricevevano 3 cicli di NAC a base di platino, avevano una OS a 3 anni del 77.8% (95% CI 67.2-90.0%;  $p < 0.001$ ) in confronto al 49.2% (95% CI, 39.5-61.2%;  $< 0.001$ ) nella coorte di 476 pazienti che non ricevevano NAC [5].

Classificazione TCGA (Atlante Genomico del Cancro: Luminale I, luminale II, basale III e claudin low IV). Gli autori hanno pubblicato un'analisi globale su 412 RNA di MIBC, che ha consentito l'identificazione di subsets con differente stato epitelio-mesenchimale. 58 geni sono risultati mutati in maniera significativa mediante attività APOBEC e sono stati definiti 8 gruppi di mutazioni con sopravvivenza a 5 anni del 75% [8].

Il TCGA attribuisce il 60% delle forme al sottogruppo luminale, il 35 % al sottogruppo basale/squamoso e il 5% al sottotipo "neuronale".

Il sottogruppo luminale si suddivide in:

a) luminale-papillare, poco responsivo alla NAC, può presentare la mutazione per il gene FGFR (fibroblast growth factor receptor) sensibile al trattamento con Erdafinib, come valutato in uno studio di fase II e già autorizzato dall'FDA [4, 8];

b) luminale-infiltrato poco responsivo alla NAC ma sensibile agli inibitori dei checkpoint immunologici (anti-PD-L1, PD-1, CTLA-4), il cluster II sembra beneficiare dall'atezolizumab con un tasso di risposta globale del 34%, come riportato nel Trial IMvigor 210 [4, 8].

Il sottogruppo basale comprende anche le forme squamose che sono sensibili alla NAC, nello studio CheckMate 275 i pazienti con questo profilo molecolare (cluster III) sembrano beneficiare dal trattamento nivolumab con un tasso di risposta del 30% [4, 8].

I tumori claudin-low presentano l'outcome peggiore a prescindere dal trattamento con NAC.

Il sottotipo “neuronale” è a prognosi infausta e si caratterizza per una buona risposta alla NAC con etoposide e cisplatino [8].

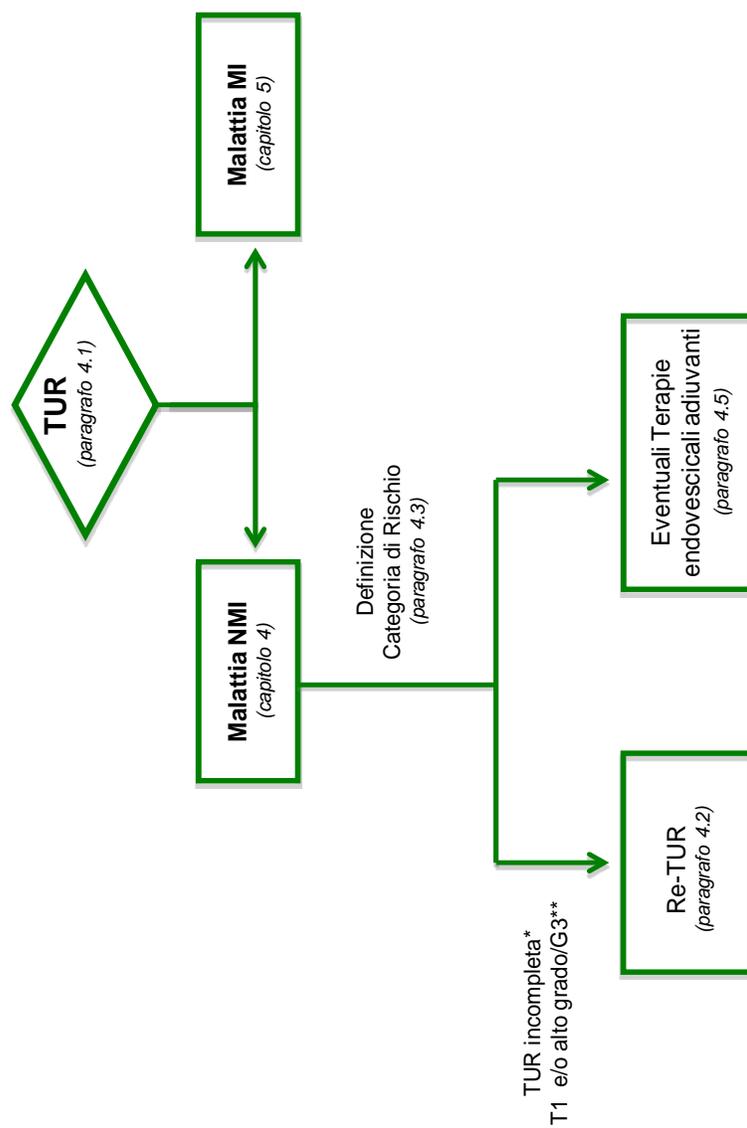
I bias di questi studi sono legati al disegno retrospettivo, l'analisi risulta falsificata dal confronto tra coorti di pazienti provenienti da studi differenti condotti in epoche diverse. Si rende necessaria la validazione della classificazione molecolare in studi prospettici con una coorte di pazienti più numerosa, per aggiungere valore alla stadiazione TNM e personalizzare il trattamento.

#### **Bibliografia BOX6. Sottotipi molecolari**

1. Bajorin DF, Herr HW. Kuhn's paradigms: are those closest to treating bladder cancer the last to appreciate the paradigm shift? *J Clin Oncol* 2011; 29: 2135-7
2. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2171-7
3. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015; 67: 241-9
4. Wezel F, Vallo S, Roghmann F. Do we have biomarkers to predict response to neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and immunotherapy in bladder cancer? *Trans Androl Urol* 2017; 6: 1067-1080
5. Seiler R, Al Deen Ashab H, Erho N et al: Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017, 72: 544-554
6. Grenendijk FH, de Jong J, Fransen van de Putte EE et al: ERBB2 mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2016; 69 384-8
7. Choi W, Porten S, Kim S et al: Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer cell* 2014; 25: 152-65
8. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H et al: Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017, 171 (3): 540-556

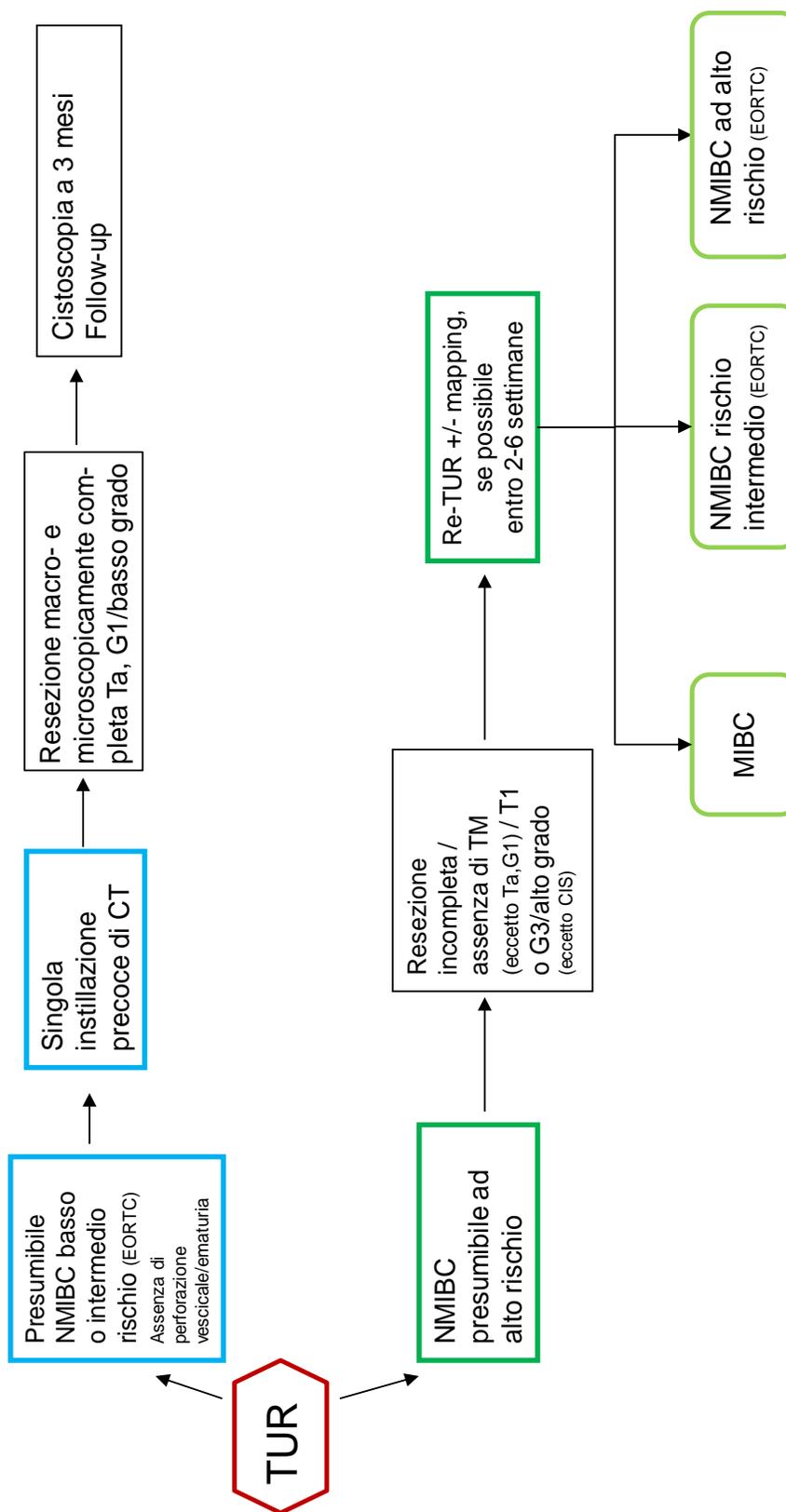
#### 4. Trattamento della Malattia Non-Muscolo Infiltrante (Ta, T1)

**FIGURA 2. FLUSSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
MALATTIA NON MUSCOLO INFILTRANTE**



\* TUR incompleta: prima resezione macroscopicamente non completa, assenza di tonaca muscolare nel campione;  
\*\* Adozione supplementare del WHO 1973 (G1-G3) in quanto più affidabile per le neoplasie di alto grado.

**FIGURA 3. FLUSSO TERAPEUTICO  
MALATTIA NON MUSCOLO INFILTRANTE (parte 1)**



#### 4.1 Resezione endoscopica trans-uretrale (TUR-BT)

La resezione endoscopica oltre all'intento diagnostico e di stadiazione della neoplasia (*vedi Paragrafo 2.4*), rappresenta l'approccio terapeutico di primo livello di tutte le neoplasie vescicali non muscolo invasive.

L'intervento prevede la rimozione completa della neoplasia, inclusa la base di impianto e i margini circostanti la base della porzione esofitica.

Una revisione sistematica di 7 studi randomizzati di fase III ha evidenziato come l'esperienza del chirurgo e la qualità della TUR, oltre ai già conosciuti fattori prognostici per rischio di recidiva (quali numero e diametro delle neoplasie), possono avere un impatto sul tasso di malattia residua/recidiva alla prima cistoscopia postoperatoria [1] (**Livello di Evidenza: 2+**). E' consigliabile condurre l'intervento in anestesia loco-regionale:

- **Neoplasie di dimensioni > 2cm:** resecare e raccogliere separatamente porzione esofitica e base di impianto con relativi margini perilesionali, evitando, per quanto possibile, eccessivi danni da elettrocauterizzazione (*L'invio separato dei campioni al patologo migliora la qualità del referto istologico. L'utilizzo del resettore bipolare, riduce i danni da elettrocauterizzazione e rende più affidabile la lettura istologica dei preparati*) [2].
- **Neoplasie di dimensioni < 2cm:** possono essere rimosse "en bloc" includendo in un unico campione parte esofitica e tonaca muscolare corrispondente alla base di impianto (*questo approccio fornisce informazioni istologiche affidabili sulla estensione di malattia e garantisce la radicalità della resezione e dovrebbe essere quindi adottato ogni volta che caratteristiche e sede della neoplasia lo consentano*) [3,4] (**Livello di Evidenza: 3**).

**Biopsie Random:** le neoplasie vescicali sono spesso multifocali e possono associarsi a CIS. In pazienti al primo episodio di malattia o con recidiva non muscolo invasiva dopo TUR non è in genere indicato eseguire biopsie random alla ricerca di CIS o di aree di displasia in assenza di un reale sospetto [5] (**Livello di evidenza: 4**).

**Le biopsie random, su mucosa vescicale apparentemente normale trovano indicazione:**

- quando le citologie spontanee o da lavaggio vescicale siano positive per cellule tumorali maligne, in presenza di una neoplasia la cui parte esofitica non sia di aspetto papillare;
- in presenza di aree fluorescenti nel corso di uretrocistoscopia con sostanze fotosensibilizzanti (PDD);
- in presenza di neoplasie localizzate sul trigono e sul collo vescicale, particolarmente in presenza di neoplasie multiple. In questi casi è indicato eseguire prelievi bioptici con il resettore anche in uretra prostatica dato il rischio consistente di un coinvolgimento neoplastico della mucosa uretrale o dei dotti prostatici;
- nel caso di recidive di malattia in pazienti con pregresso CIS.

#### **BOX. Resezione endoscopica con induttori di fluorescenza (PDD)**

*La resezione endoscopica con PDD potrebbe migliorare identificazione e resezione delle neoplasie non muscolo invasive influenzando favorevolmente il tasso di recidive a breve termine [6,7] (**Livello di Evidenza: 1-**). Un recente studio prospettico randomizzato non ha tuttavia documentato una superiorità della TUR in PDD rispetto alla TUR in luce bianca seguite da instillazione precoce di chemioterapico in pazienti a basso/intermedio rischio di recidiva. [8] (**Livello di evidenza: 1-**).*

*Una recente revisione sistematica di studi di confronto tra resezione endoscopica in luce bianca e in PDD ha documentato un impatto clinicamente positivo della resezione in PDD sulla progressione della malattia. La progressione di malattia non costituiva tuttavia l'endpoint primario in nessuno degli studi considerati [9] (**Livello di Evidenza: 2**).*

## 4.2 Re-TUR (Seconda resezione endoscopica transuretrale)

Una neoplasia residua istologicamente documentata dopo TUR per neoplasie Ta, T1 è stata riscontrata nel 33-53% [12]. La persistenza non riconosciuta di malattia residua può compromettere l'efficacia della profilassi e impattare sulla progressione della neoplasia nel medio e lungo termine. Una rimozione radicale della neoplasia va quindi perseguita in tutti i casi di neoplasia non muscolo invasiva, soprattutto se di alto grado, destinata ad un trattamento conservativo.

Uno studio prospettico su 114 pazienti trattati con re-TUR per tumori Ta-T1 ha evidenziato come la re-TUR sia in grado di ridurre la percentuale di recidive rispetto ai controlli storici. Ciò vale in particolare per le neoplasie ad alto rischio (T1, alto grado) per le quali la re-TUR ha un dimostrato impatto favorevole sulla storia naturale, aumentando l'intervallo libero da recidive e il tasso di progressione [13] (**Livello di Evidenza: 3**). Sulla base di questi dati non si è del tutto certi della necessità di effettuare una Re-TUR nei Ta di basso grado.

La presenza di neoplasia residua alla re-TUR è un fattore prognostico negativo di recidiva e progressione. In uno studio prospettico, 210 pazienti con neoplasie T1 sono stati randomizzati a ricevere una re-TUR tra la seconda e la sesta settimana dopo la prima resezione o nessuna ulteriore resezione. Ad un follow up mediano di 66 mesi, la sopravvivenza mediana libera da recidiva è stata di 47 mesi nel gruppo trattato con re-TUR e di soli 12 mesi nell'altro gruppo. La sopravvivenza libera da progressione è stata di 73 mesi nel gruppo 1 e di 53.5 mesi nel secondo gruppo [14] (**Livello di evidenza: 1+**).

Rispetto alla re-TUR in luce bianca, quella con PDD può allungare l'intervallo libero da malattia [15], ma non è ancora chiaro se possa influire sulla storia naturale della malattia.

Un recente studio retrospettivo multicentrico di coorte su 2451 pazienti affetti da N-MIBC di alto grado trattati con BCG, ha documentato un effetto favorevole della re-TUR sul tasso di recidive e di progressione solo nei casi in cui la tonaca muscolare era assente alla prima resezione endoscopica [16] (**Livello di Evidenza: 3**).

**In sintesi, la re-TUR (seconda resezione trans-uretrale) è raccomandata in caso di:**

- 1) **prima resezione non completa** per dimensioni, numero o sede della/e neoplasie;
- 2) **assenza di tonaca muscolare** (o presenza di tonaca muscolare in quantità insufficiente) nei campioni della prima resezione;
- 3) **neoplasia T1 e/o di alto grado** alla prima resezione (eccetto il CIS):

**Obiettivi della re-TUR, accertare una:**

- eradicazione completa della neoplasia
- corretta stadiazione e consentire una ottimizzazione del programma terapeutico e del follow-up

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nei pazienti sottoposti a prima TUR per carcinomi uroteliali con le seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>prima resezione macroscopicamente non completa</i></li> <li>- <i>assenza di tonaca muscolare nel campione (eccetto per i casi di CIS primario)</i></li> <li>- <i>neoplasie stadio T1e/o G3/alto grado</i></li> </ul> dovrebbe essere presa in considerazione una re-TUR da effettuarsi preferibilmente tra la seconda e la sesta settimana.	<b>Positiva forte</b>

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti sottoposti a prima TUR per carcinomi uroteliali non muscolo invasivi Ta/T1, G3/alto grado e tonaca muscolare presente e indenne può essere presa in considerazione una re-TUR tra la seconda e la sesta settimana dopo la prima TUR	Positiva debole

#### 4.3 Sommario: categorie di rischio clinico e relative indicazioni terapeutiche per la malattia non-muscolo infiltrante

##### BOX. N-MIBC, le originarie categorie di rischio clinico sec. EORTC

L'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sulla base di una meta-analisi su 2.596 pazienti, ha sviluppato uno *Scoring System*, basato su **6 fattori predittivi** deducibili al momento della TUR, da cui sono derivate delle Tabelle di Rischio (**Tabella 5**) [1]:

- *numero delle neoplasie*
- *dimensioni delle neoplasie*
- *precedente tasso di recidive*
- *stadio della neoplasia (T)*
- *presenza di CIS concomitante*
- *grado della neoplasia (G) (identificato con la classificazione del 1973)*

Le originarie categorie di rischio clinico sec. EORTC prevedono le seguenti corrispondenze:

**Basso Rischio:** lesione unica, primaria, Ta, G1, diametro < 3 cm

**Rischio Intermedio:** Ta-T1, G1-2, recidivi, multifocali, diametro > 3 cm

**Alto rischio:** T1, G3, CIS

Per la categoria ad alto rischio i più importanti fattori prognostici sono rappresentati da:

- concomitante presenza di un CIS (incremento del rischio di progressione dal 29% al 74% a 5 anni)
- neoplasia recidiva/residua già alla prima valutazione cistoscopica a 3 mesi dalla TUR (incremento del rischio di progressione dall'8.7% al 25.6% a 5 anni).

Il **CIS isolato**, cioè non concomitante a neoplasie vegetanti, non rientra nelle tabelle di rischio EORTC ma esiste un consenso unanime che esso configuri una patologia ad alto rischio di progressione e mortalità cancro-specifica. Complessivamente il tasso di progressione del CIS a 5 anni dalla prima diagnosi, se non sottoposto ad adeguato trattamento supera il 50%. La maggior parte degli studi in letteratura si riferisce tuttavia al CIS associato a neoplasie in stadio  $\geq T1$ , i dati prognostici relativi al CIS puro sono quindi al momento da ritenersi poco attendibili.

Attenzione particolare andrebbe prestata ai pazienti con neoplasie T1,G3 sviluppatasi all'interno di diverticoli vescicali, in considerazione dell'assenza di tessuto muscolare nella parete diverticolare.

**Tabella 5. Rischio di recidiva e progressione a 1 e 5 anni da TUR secondo categoria di rischio EORTC [1].**

Categoria di rischio	Probalità Recidiva a 1 anno	Probabilità Recidiva a 5 anni	Probabilità Progressione a 1 anno	Probabilità Progressione a 5 anni
Basso	15%	31%	0,2%	0,8%
Intermedio	24-38%	46-62%	1%	6%
Alto	61%	76%	5-17%	17-45%

L'introduzione della classificazione per grading WHO 2004 (riconfermato dalla WHO 2016) che distingue esclusivamente tra neoplasie a basso e alto rischio e la sua recente validazione critica ha condotto ad una revisione delle categorie di rischio originarie.

I criteri clinici alla base della nuova classificazione per categoria di rischio delle neoplasie vescicali non muscolo invasive sono:

- **le neoplasie a basso grado** hanno un riconosciuto rischio trascurabile di progressione (< 5%). Le recidive di un tumore a basso grado sono nella maggior parte dei casi (> 90%) esse stesse a basso grado. Esiste tuttavia una differenza tra le lesioni a basso grado per quanto riguarda la tendenza alla recidiva.
- **le neoplasie ad alto grado** hanno un comportamento prognostico difforme includendo neoplasie ad alto tasso di recidiva ma limitato tasso di progressione e neoplasie ad alto tasso sia di recidiva che di progressione.

In base ai risultati degli studi clinici di validazione del grading, la nuova classificazione (WHO-2004 e 2016) sarebbe altrettanto affidabile della precedente (WHO-1973) per le neoplasie di basso grado ma meno affidabile per quelle di alto grado. E' quindi consigliabile accostare alla classificazione WHO 2004/2016 la classificazione 1973.

Un update della classificazione di rischio clinico che tiene conto dei risultati clinici della validazione della classificazione per grading WHO-2004 è stata accolta dalle linee guida della European Urological Association nel 2015 e confermata per il 2017 per il consistente impatto atteso sulla terapia [8] (**Tabella 6**).

**Tabella 6. Linee Guida EAU: classificazione del rischio clinico [8].**

Nuove Categorie di Rischio	Definizione
Neoplasie a basso rischio	Primo riscontro, solitario, Ta, G1/basso grado, < 3 cm, no CIS
Neoplasie a rischio intermedio	Ta/T1, G1,G2/basso grado recidivi o > 3 cm, no CIS
Neoplasie ad alto rischio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ta/T1, G3/alto grado</li> <li>• Ta,G1G2, plurifocali, ricorrenti, &gt; 3cm</li> <li>• CIS</li> </ul>
Sottogruppi a rischio molto alto	T1,G3/alto grado associato a CIS, plurifocali e/ o ricorrenti. T1G3/alto grado esteso all'uretra prostatica Ta/T1 alto grado ad istotipo misto/ invasione linfovascolare
	T1, G3/alto grado, CIS refrattario a BCG

#### **4.4 Approcci alternativi alla resezione endoscopica nelle neoplasie vescicali recidive di basso grado (Tumori a rischio intermedio)**

Il limitato tasso di progressione delle neoplasie vescicali a basso grado ha giustificato l'introduzione nella pratica clinica di alcune terapie personalizzate alternative alla TUR. Questi approcci sono supportati ad oggi da evidenze cliniche di basso livello ma da un elevato consenso da parte di esperti.

##### **4.4.1 Vigile osservazione**

In pazienti con neoplasia a basso grado, recidiva di dimensioni < 1 cm, di aspetto papillifero, a piccola base di impianto e citologia negativa può essere considerata una sorveglianza attuata rigorosamente con citologia urinaria e cistoscopia (ogni 3-6 mesi) [17,18]

La sorveglianza assume particolare interesse nei pazienti anziani, ad elevato tasso di comorbidità, in terapia anticoagulante e in pazienti particolarmente esposti ai rischi dello stress chirurgico (pazienti fragili).

Nei pazienti in sorveglianza, la resezione endoscopica è raccomandabile quando la neoplasia superi 1 cm di diametro massimo, nei casi di plurifocalità, alla comparsa di ematuria o di positività della citologia urinaria.

##### **4.4.2 Chemioterapia endovescicale ablativa con schema di somministrazione intensivo**

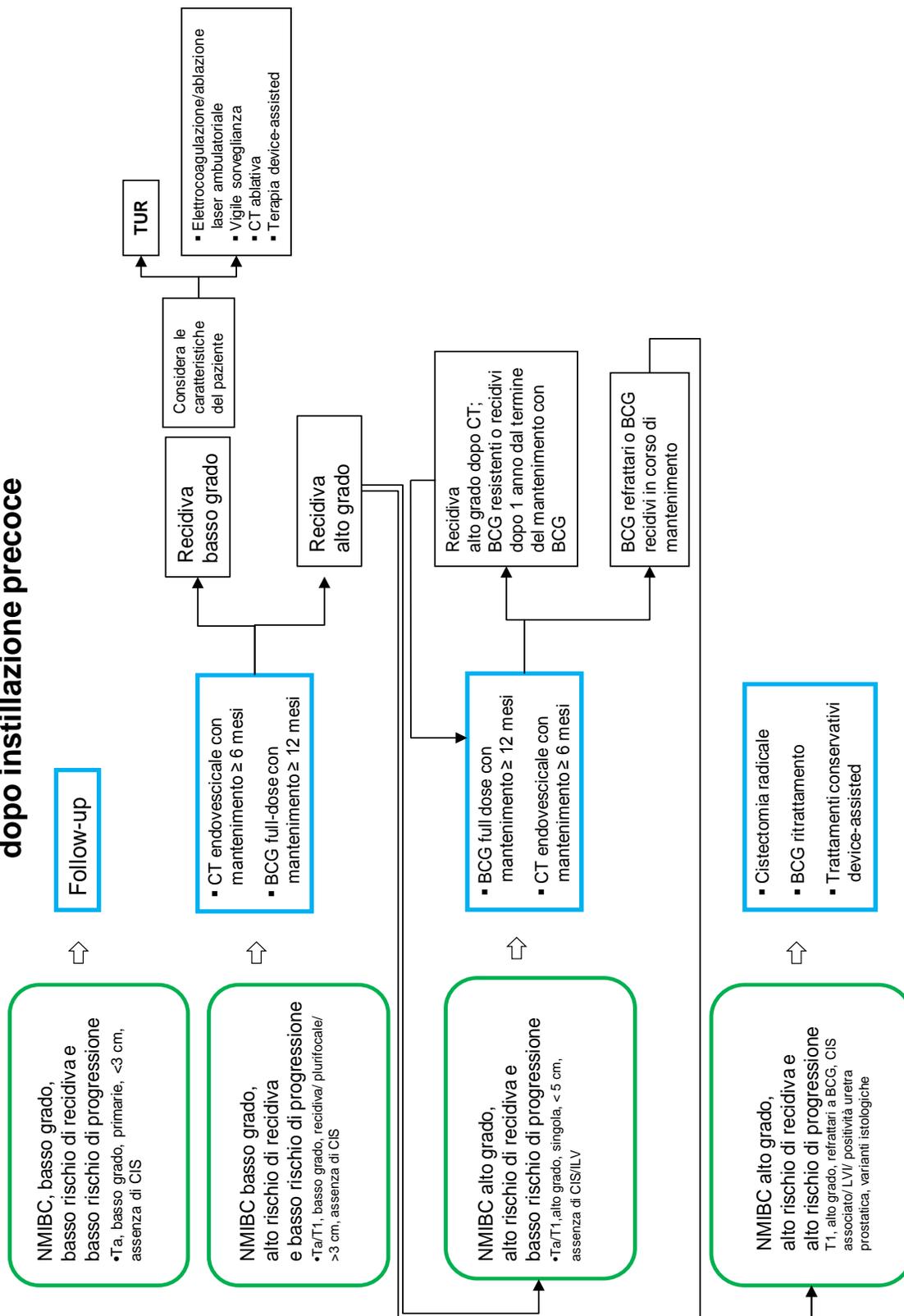
Recenti osservazioni, anche da studi prospettici randomizzati, documentano l'elevato potere ablativo della chemioterapia endovescicale somministrata con schema intensivo (una instillazione ogni 72 ore per 2 settimane). Un elevato tasso di risposte complete (fino al 70%) e la limitata tossicità aggiuntiva supportano questa procedura in pazienti con neoplasie di dimensioni <1 cm di aspetto papillifero, recidive e citologia urinaria negativa [19,20]

##### **4.4.3 Elettrofulgorazione ambulatoriale**

Il trattamento di elettrocauterizzazione o fotocoagulazione laser è proponibile in regime ambulatoriale o di *day-surgery* per l'ablazione di neoplasie di dimensioni < 1 cm e citologia urinaria negativa. Pur in presenza di una limitata documentazione sull'*outcome* oncologico, questa procedura è sostenuta da un elevato consenso da parte della comunità urologica e gode di una estesa utilizzazione nella pratica clinica [21-23]

4.5 Terapie Endovesicali Adiuvanti

**FIGURA 4. FLUSSO TERAPEUTICO  
MALATTIA NON MUSCOLO INFILTRANTE (parte 2)  
dopo instillazione precoce**



- Il trattamento endovesicale adiuvante si prefigge i seguenti scopi:**
- completamento dell'eradicazione della neoplasia dopo TUR
  - riduzione del tasso delle recidive
  - allungamento dell'intervallo libero tra TUR e recidiva
  - prevenzione della progressione per stadio e grado della malattia

La scelta della terapia adiuvante dopo resezione endoscopica dovrebbe essere correlata alla più recente classificazione delle categorie di rischio (EAU 2017).

**Tabella 7 – Approccio terapeutico sulla base della categoria di rischio clinico – LG EAU [8].**

Categoria di rischio	Definizione	Approccio terapeutico
<b>Neoplasie a basso rischio</b>	primo riscontro, solitario, Ta, G1/basso grado, < 3 cm, no CIS	<b>Instillazione endovesicale precoce</b> di chemioterapico. Le linee guida EAU raccomandano entro 24 ore dalla TURBT, preferibilmente entro 6 ore
<b>Neoplasie a rischio intermedio</b>	Ta/T1, G1,G2/basso grado, plurifocali, recidivi o > 3 cm, no CIS	Instillazione endovesicale precoce di chemioterapico seguita da ulteriori instillazioni endovesicali di: <ul style="list-style-type: none"> <li>- chemioterapico per 6-12 mesi</li> <li>- BCG full-dose per 12 mesi</li> </ul>
<b>Neoplasie ad alto rischio</b>	Ta/T1, G3/alto grado T1, multipli e/o ricorrenti, >3cm CIS	Instillazioni endovesicali di BCG full-dose per almeno 12 mesi  Cistectomia radicale
<b>Neoplasie a rischio molto alto</b>	T1,G3/alto grado associato a CIS, multipli e/o ricorrenti T1,G3/alto grado in uretra prostatica, istotipi misti, invasione linfovaskolare  T1,G3/alto grado refrattari a BCG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cistectomia radicale</li> <li>- Rettrattamento con BCG full-dose in mantenimento</li> <li>- Terapie device-assisted</li> </ul>

#### **4.5.1 Neoplasie vescicali a basso grado, basso tasso di recidiva (neoplasia primitiva, solitaria, Ta, < 3 cm, assenza di CIS)**

##### **Singola, immediata instillazione di chemioterapia post-operatoria**

In una meta-analisi su 7 studi randomizzati per un totale di 1.476 pazienti (follow-up mediano di 3.4 anni), una singola somministrazione precoce di chemioterapico dopo TUR ha ridotto la percentuale di recidive dell'11,7% (dal 48.4% dopo sola TUR al 36.7% dopo TUR e chemioterapia precoce). *Il vantaggio della singola instillazione precoce si manifesta sostanzialmente durante i primi 24 mesi dalla TUR.*

Il vantaggio è stato osservato sia per neoplasie singole che multifocali, anche se la maggior parte dei casi inseriti negli studi (80%) aveva una forma singola. Il maggiore beneficio è atteso quando l'instillazione è effettuata *entro le prime 6 ore* dalla TUR [24] (**Livello di evidenza: 1+**).

Nella meta-analisi non sono state dimostrate differenze fra i vari chemioterapici [25, 26] (**Livello di Evidenza: 1+**). Uno recente studio condotto su circa 3000 pazienti randomizzati a ricevere una instillazione post-operatoria immediata (entro 24 ore dalla TUR o dilazionata a 2 settimane) ha documentato una riduzione del rischio di recidive in tutte le categorie di rischio clinico a favore della instillazione precoce (43% vs 46% nel basso rischio; 20% vs 32% nel rischio intermedio; 28% vs 35% a 3 anni di follow-up nell'alto rischio) [27] (**Livello di evidenza: 1+**).

#### **4.5.2 Neoplasie vescicali a basso grado, alto tasso di recidiva (neoplasia recidiva, plurifocale/ >3 cm, assenza di CIS)**

Dato l'elevato tasso di recidive si ritiene insufficiente l'instillazione singola precoce e si raccomanda un trattamento adiuvante addizionale con chemio o immunoterapico.

##### 4.5.2.1 Ciclo di instillazioni endovesicali con chemioterapico

Una meta-analisi EORTC/MRC (Medical Research Council) su 1609 pazienti trattati in 8 studi randomizzati, ha evidenziato una riduzione del rischio di recidiva del 38% ad 1 anno nel gruppo di pazienti trattati con chemioterapia endovesicale dopo TUR rispetto a quelli trattati con sola TUR con una differenza assoluta del 13-14% del numero di pazienti con recidiva. La stessa meta-analisi ha dimostrato che la chemioterapia adiuvante può influenzare la recidiva ma non la progressione di malattia [28] (**Livello di evidenza: 1+**).

Benchè alcune evidenze cliniche consiglino un mantenimento a lungo termine (non < ai 6 mesi), il farmaco e il timing ottimale per la chemioterapia adiuvante sono ancora da definire [29] (**Livello di evidenza: 4**).

##### 4.5.2.2 Ciclo di instillazioni endovesicali con BCG

Una metanalisi che ha incluso 2820 pazienti reclutati in 9 studi aventi come endpoint il confronto tra efficacia di BCG e MMC in pazienti con N-MIBC prevalentemente a rischio intermedio ha documentato una superiorità statisticamente significativa del BCG, se somministrato con mantenimento di almeno 12 mesi, nella riduzione del tasso di recidive (32%), al costo di una maggiore tossicità (locale e sistemica). Nello stesso studio, il trattamento con BCG e mantenimento si è dimostrato superiore a MMC nel ridurre il rischio di recidiva anche in pazienti ricorrenti dopo chemioterapia endovesicale [30] (**Livello di Evidenza: 1+**)

Uno studio EORTC di fase III ha incluso 837 pazienti con rischio intermedio/alto, randomizzati a ricevere dopo la TUR: BCG, BCG+isoniazide o epirubicina. Questo studio, con mantenimento di BCG per 36 mesi, ha dimostrato un allungamento del tempo alla prima recidiva e un miglioramento della sopravvivenza globale e malattia-specifica nel gruppo trattato con BCG [31] (**Livello di evidenza: 1+**).

Nei pazienti a rischio intermedio (rischio globale di recidiva del 50% e di progressione a malattia muscolo invasiva 5%-8%) la scelta fra chemioterapia o BCG va effettuata considerando sia la maggior tossicità che la potenziale maggiore efficacia del BCG in mantenimento. Considerando il limitato rischio di progressione, la chemioterapia endovesicale con mantenimento per 6-12 mesi è quindi consigliabile in prima istanza.

Nei casi di basso grado recidivati dopo chemioterapia endovesicale è consigliabile ricorrere a trattamento alternativo con BCG per possibile efficacia [32] (**Livello di evidenza: 1+**).

#### **4.5.3 Neoplasie vescicali ad alto grado, alto tasso di recidive ma limitato tasso di progressione (neoplasie alto grado primitive, singole, < 5 cm di diametro in assenza di CIS e invasione linfovaskolare)**

##### **Immunoterapia endovesicale con BCG**

Due meta-analisi hanno documentato la superiorità del trattamento con BCG rispetto a chemioterapia con MMC anche nella riduzione del rischio di progressione a forma muscolo invasiva [33,34]. Nella prima meta-analisi

[33] (**Livello di evidenza: 1+**) sono stati analizzati i dati relativi a 1277 pazienti trattati con BCG e 1133 pazienti trattati con MMC nell'ambito di 9 studi clinici.

Benché nei singoli studi non sia stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nel confronto tra i due trattamenti, l'analisi combinata dei 5 studi in cui si adottava la terapia di mantenimento ha documentato la superiorità del BCG nella riduzione del rischio di progressione (OR= 0.66; 95% CI 0,47 – 0.94; p=0.02).

La seconda meta-analisi [34] (**Livello di evidenza: 1+**) ha analizzato i dati di 4863 pazienti inclusi in 24 studi clinici, trattati con BCG o con qualunque altro trattamento dopo TUR e ha dimostrato una riduzione del rischio di recidiva del 27% a favore del BCG nei soli pazienti che abbiano fatto un mantenimento. La scheda ottimale di mantenimento con BCG rimane ancora da definire. Una recente revisione sistematica della letteratura ha mostrato risultati simili con manteniment long-term (36 mesi) e short-term (12 mesi), confermando tuttavia che il mantenimento è significativamente superiore alla sola induzione. Numerosi bias inerenti gli studi inclusi nella meta-analisi (differenti classificazioni di rischio clinico, differente livello di attribuzione degli effetti collaterali, differenti BCG strain) limitano il livello di evidenza della revisione (**Livello di evidenza: 1-**) [35].

Tre studi randomizzati (**Livello di evidenza: 1++**) hanno dimostrato in tumori a rischio intermedio e alto rischio la superiorità del BCG nella prevenzione della recidiva rispetto a epirubicina ed interferone [36] e MMC [33]. Un recente studio randomizzato dell'EORTC GU Group ha dimostrato nel lungo termine, una significativa riduzione delle metastasi a distanza e un allungamento della sopravvivenza globale e cancro-specifica in casi trattati con BCG rispetto ad epirubicina [37] (**Livello di evidenza: 1++**). Un'altra metanalisi, pur documentando un vantaggio per il BCG, non ha tuttavia confermato differenze statisticamente significative in termini di progressione e sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con MMC [30] (**Livello di evidenza: 1+**).

Controindicazioni maggiori all'utilizzo di BCG sono rappresentate da: intervallo < 2 settimane dall'intervento, presenza di macroematuria e/o febbre, rischio di cateterismo traumatico e presenza di infezioni urinarie.

Alcune procedure device-assisted hanno documentata attività in pazienti a rischio intermedio e alto anche già trattati con chemio o immunoprofilassi con limitati eventi avversi o effetti collaterali sistemici. In un recente studio prospettico randomizzato in pazienti ad intermedio e alto rischio, il trattamento di termochemioterapia endocavitaria a radiofrequenza (RITE) è risultato efficace quanto il BCG nella riduzione del tasso di recidiva ma con maggiore tossicità locale [38] (**Livello di Evidenza: 1+**). In uno studio prospettico randomizzato, la somministrazione sequenziale di BCG e MMC mediante EMDA (Electromotive Drug Administration) si è dimostrata efficace nel trattamento delle neoplasie non invasive ad alto rischio [39] (**Livello di Evidenza: 1+**). Queste metodiche possono quindi considerarsi come potenziali alternative al BCG anche se ad oggi fortemente limitate dalla ridotta disponibilità di tecnologia e dal maggior costo.

Nei pazienti ad alto rischio di recidiva (> 50%) e limitato rischio di progressione a malattia muscolo invasiva, il trattamento con BCG full-dose in mantenimento è quindi consigliato come prima istanza.

#### **4.5.4 Neoplasie vescicali ad alto grado, alto tasso di recidive e elevato tasso di progressione (neoplasie alto grado recidive in presenza di CIS associato, presenza di invasione linfovaskolare e positività dell'uretra prostatica)**

Per le neoplasie che presentano queste caratteristiche cliniche la cistectomia radicale rappresenta l'opzione terapeutica raccomandata, in prima istanza o dopo primo fallimento alla terapia con BCG. I potenziali rischi di una cistectomia dilazionata rispetto alla cistectomia in prima istanza devono essere discussi con il paziente tenendo in considerazione che studi retrospettivi indicano un elevato tasso di sopravvivenza cancro specifica (80%) nei pazienti sottoposti a cistectomia precoce sia pure a spese di una riduzione della qualità di vita.[40, 41] Pazienti selezionati intolleranti o refrattari a BCG, previa valutazione multidisciplinare, possono essere considerati per inclusione in trials clinici.

#### 4.6 Recidiva dopo terapie endovesicali con BCG

Si considerano fallimenti del trattamento con BCG i casi con:

- *persistenza istologicamente documentata di malattia dopo un ciclo di BCG (resistenza a BCG)*
- *persistenza o ripresa documentata di malattia di alto grado dopo 2° ciclo di BCG (refrattarietà a BCG)*
- *insorgenza di recidiva di malattia in corso di terapia di mantenimento (recidiva dopo BCG)*
- *insorgenza di CIS entro 3 mesi dal termine del ciclo di induzione*

Nei pazienti con neoplasia persistente a 3 mesi, un ciclo addizionale di BCG si è dimostrato in grado di ottenere una risposta completa addizionale in oltre il 50% dei casi [43] (**Livello di evidenza: 3**).

Le neoplasie con persistenza di malattia dopo 2 cicli di BCG (refrattarie) si associano ad un rischio molto elevato di progressione a forma invasiva (30%-80% dei casi). Nei casi refrattari a BCG pertanto, la cistectomia è consigliata come opzione elettiva.

Negli ultimi anni, diversi studi hanno analizzato, con risultati discordanti, il possibile ruolo di trattamenti endovesicali di salvataggio dopo fallimento con BCG [44]. Recenti studi clinici hanno documentato i possibili vantaggi di un trattamento di termochimioterapia in radiofrequenza (RITE) in casi di neoplasia a rischio intermedio/alto in assenza di coinvolgimento dell'uretra prostatica dopo fallimento con BCG, riportando elevati tassi di risposte complete e di conservazione della vescica a 2 anni (>70%) [45].

#### 4.7 Terapia del CIS

La documentazione istologica di un CIS in associazione a tumori Ta/T1, costituisce un fattore negativo di di recidiva e di progressione. Per il CIS concomitante a lesioni esofitiche valgono quindi le stesse indicazioni formulate per le neoplasie ad alto rischio. Una meta-analisi su 700 pazienti trattati in 9 studi randomizzati ha confrontato il trattamento con BCG rispetto a MMC, epirubicina o adriamicina. Ad un follow-up mediano di 3,6 anni è stata evidenziata una riduzione del rischio di recidiva del 59% e del rischio di progressione del 27% per i casi trattati con BCG [46] (**Livello di evidenza: 1+**).

Valutazioni retrospettive relative a pazienti con CIS trattati con terapie endovesicali, hanno documentato un 48% di risposte complete dopo chemioterapia endovesicale e un 72%-93% di risposte complete dopo trattamento con BCG [47,48] (**Livello di Evidenza: 3**). Fino al 50% dei pazienti trattati con BCG tuttavia è destinato a sviluppare una recidiva ad alto rischio di progressione.

Nei pazienti con solo CIS refrattario a BCG, un trattamento con termochimioterapia endovesicale (RITE) ha dimostrato elevati tassi di risposte complete precoci (<80%) ma limitata durata della risposta (<50% a due anni) [49]. Nei pazienti con CIS (puro o associato a Ta/T1) è consigliabile in prima istanza il trattamento con BCG. Nei casi con CIS refrattario dopo due cicli di BCG dovrebbe essere considerata la cistectomia radicale [50].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>A</b>	I pazienti sottoposti a TUR per neoplasie non infiltranti a basso grado, basso rischio di recidiva e di progressione dovrebbero essere sottoposti a singola instillazione endovesicale con chemioterapico entro le prime 24 ore.	<b>Positiva forte</b>
<b>B</b>	Nei pazienti con neoplasia non muscolo invasiva a basso grado, alto rischio di recidiva e ridotto rischio di progressione, può essere considerata in prima istanza un trattamento chemioterapico endovesicale adiuvante con scheda di mantenimento di almeno 6 mesi.	<b>Positiva debole</b>

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Nei pazienti con neoplasia non muscolo invasiva a basso grado, alto rischio di recidiva e ridotto rischio di progressione, può essere considerato un trattamento endovesicale con BCG con scheda di mantenimento di almeno 12 mesi, in prima istanza o in caso di recidiva dopo chemioterapia	<b>Positiva debole</b>
<b>A</b>	Nei pazienti con neoplasia non muscolo invasiva ad alto grado dovrebbe essere presa in considerazione una terapia con BCG a dose piena con scheda di mantenimento di almeno 12 mesi	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	Nei pazienti con neoplasia non muscolo invasiva ad alto grado in presenza di uno più fattori prognostici negativi può essere presa in considerazione come trattamento di prima intenzione la cistectomia radicale	<b>Positiva debole</b>

#### **Bigliografia Capitolo 4. Trattamento della malattia non muscolo infiltrante**

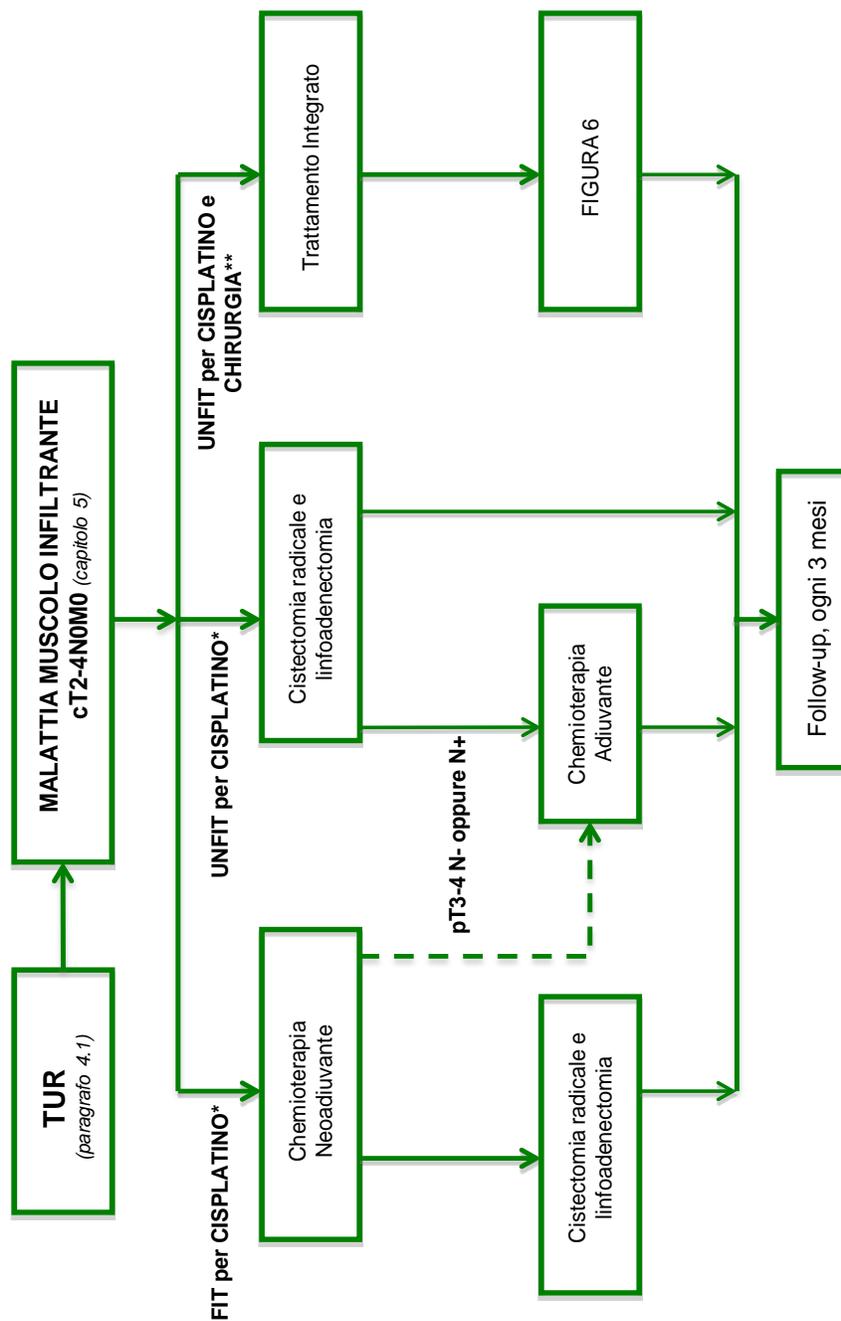
1. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. *Eur Urol.* 2002;41(5):523-31.
2. Osman Y, Harraz AM. A Review Comparing Experience and Results with Bipolar Versus Monopolar Resection for Treatment of Bladder Tumors. *Curr Urol Rep.* 2016;17(3):21.
3. Ukai R, Hashimoto K, Iwasa T, Nakayama H. Transurethral resection in one piece (TURBO) is an accurate tool for pathological staging of bladder tumor. *Int J Urol.* 2010 Aug;17(8):708-14.
4. Bach T, Muschter R, Herrmann TR, et al. Technical solutions to improve the management of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma: summary of a European Association of Urology Section for Uro-Technology (ESUT) and Section for Uro-Oncology (ESOU) expert meeting and current and future perspectives. *BJU Int.* 2015 Jan;115(1):14-23.
5. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumours: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999 Apr;35(4):267-71.
6. Mariappan P, Rai B, El-Mokadem I, et al. Real-life experience: early recurrence. Real-life Experience: Early Recurrence With Hexvix Photodynamic Diagnosis-assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour vs Good-quality White Light TURBT in New Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology* 2015 Aug;86(2):327-31.
7. Rink M, Babjuk M, Catto JW, et al. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol.* 2013 Oct;64(4):624-38.
8. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, et al. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2013 Dec;112(8):1096-104.
9. Gakis G, Fahmy O. Systematic Review and Meta-Analysis on the Impact of Hexaminolevulinate- Versus White-Light Guided Transurethral Bladder Tumor Resection on Progression in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer.* 2016 Jul 27;2(3):293-300.
10. Xiong Y, Li J, Ma S, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS One.* 2017 Feb 13;12(2).
11. Kang W, Cui Z, Chen Q, et al. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017 Apr 4;8(14):23880-23890.
12. Lazica DA, Roth S, Brandt AS, et al. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor: a 4.5-year period at a single university center. *Urol Int.* 2014;92(2):131-5.
13. Ramírez-Backhaus M, Domínguez-Escrig J, Collado A, et al. Restaging transurethral resection of bladder tumor for high-risk stage Ta and T1 bladder cancer. *Curr Urol Rep.* 2012 Apr;13(2):109-14.

14. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, et al. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol.* 2010 Aug;58(2):185-90.
15. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. BJU. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *Int.* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
16. Gontero P, Sylvester R, Pisano et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin. *BJU Int.* 2016 Jul;118(1):44-52.
17. Hurler R, Pasini L, Lazzeri M, et al. Active surveillance for low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: mid-term results from the Bladder cancer Italian Active Surveillance (BIAS) project. *BJU Int.* 2016 Dec;118(6):935-939.
18. Hernández V, Llorente C, de la Peña E, et al Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *I. Urol Oncol.* 2016 Apr;34(4):165.
19. Colombo R, Rocchini L, et al. Neoadjuvant short-term intensive intravesical mitomycin C regimen compared with weekly schedule for low-grade recurrent non-muscle-invasive bladder cancer: preliminary results of a randomised phase 2 study. *Eur Urol.* 2012 Nov;62(5):797-802.
20. Decaestecker K, Lumen N, Ringoir A, Oosterlinck W. Ablative Intravesical Chemotherapy for Small Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Study. *Urol Int.* 2016;96(1):14-9.
21. Green DA, Rink M, Cha EK, et al. Cost-effective treatment of low-risk carcinoma not invading bladder muscle. *BJU Int.* 2013 Mar;111(3 Pt B):E78-84.
22. Al Hussein Al Awamlh B, Lee R, et al. A cost-effectiveness analysis of management of low-risk non-muscle-invasive bladder cancer using office-based fulguration. *Urology.* 2015 Feb;85(2):381-6
23. Wong KA, Zisengwe G, Athanasiou T, et al. Outpatient laser ablation of non-muscle-invasive bladder cancer: is it safe, tolerable and cost-effective? *BJU Int.* 2013 Sep;112(5):561-7.
24. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90.
25. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol.* 2016 Feb;69(2):231-44.
26. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol.* 2013 Sep;64(3):421-30.
27. Bosschietter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol* 2018 Feb;73(2):226-232.
28. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol.* 1996 Dec;156(6):1934-40.
29. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials.. *Eur Urol.* 2008 Apr;53(4):709-19.
30. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56.
31. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al.; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder.. *Eur Urol.* 2010 May;57(5):766-7.
32. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004 Mar;93(4):485-90.
33. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):90-5.

34. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004 Apr;63(4):682-6.
35. Huang Z, Liu H, Wang Y, Zhang C, Xu T. Determining optimal maintenance schedules for adjuvant intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017 Aug;33(8):1379-1387. Review.
36. Marttila T, Järvinen R, Liukkonen T, et al.; FinnBladder Group. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Versus Combination of Epirubicin and Interferon- $\alpha$ 2a in Reducing Recurrence of Non-Muscle-invasive Bladder Carcinoma: FinnBladder-6 Study. *Eur Urol*. 2016 Aug;70(2):341-7.
37. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genitourinary group study 30911. *Eur Urol*. 2014 Oct;66(4):694-701.
38. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2016 Jun;69(6):1046-52.
39. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jan;7(1):43-51.
40. Fradet Y, Aprikian A, Dranitsaris G, Siemens R, Tsihlias J, Fleshner N. Does prolonging the time to bladder cancer surgery affect long-term cancer control: a systematic review of the literature. *Can J Urol* 2006; 13 (Suppl 3): 37-47
41. J. Alfred Witjes, Thierry Lebret, Eva M. Compérat, Nigel C. Cowan, Maria De Santis, Harman Maxim Bruins, Virginia Hernández, Estefania Linares Espinós, James Dunn, Mathieu Rouanne, Yann Neuzillet, Erik Veskimäe, Antoine G. van der Heijden, Georgios Gakis, Maria J. Ribal, Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, *European Urology*, 2017, 71, 3, 462
42. Pembrolizumab in patients with BCG-Unresponsive, high risk NMIBC [clinicaltrials.gov Identifier: NCT02625961](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02625961) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02625961>. Accessed March 8, 2017.
43. Steinberg RL, Thomas LJ, O'Donnell MA. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Treatment Failures in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: What Truly Constitutes Unresponsive Disease. *Bladder Cancer*. 2015 Oct 26;1(2):105-116.
44. Ahn JJ, McKiernan JM. New agents for bacillus Calmette-Guérin-refractory bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2013 May;40(2):219-32.
45. van Valenberg H, Colombo R, Witjes F. Intravesical radiofrequency-induced hyperthermia combined with chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016 Jun;32(4):351-62.
46. de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, et al. Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer--Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). *J Urol*. 2005 Feb;173(2):405-9.
47. Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guérin without maintenance. *J Urol* 2002 Jun;167(6):2408-12.
48. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008 Apr;15(4):309-13.
49. Witjes AJ, Hendricksen K, et al. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo working party. *World J Urol*. 2009 Jun;27(3):319-24.
50. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. Kaasinen E, Wijkström H, Rintala E, et al. *Scand J Urol*. 2016 Oct;50(5):360-8.

## 5. Trattamento della Malattia Muscolo Infiltrante (T2-T4)

**FIGURA 5. FLUSSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
MALATTIA MUSCOLO INFILTRANTE**



\* FIT per cisplatino: ECOG PS 0-1, clearance della creatinina > 60 mg/ml/min, assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico;  
\*\* vedi FIGURA 6.

## 5.1 Chirurgia dell'Alta Via Escretrice

### Chirurgia Conservativa

La chirurgia conservativa può essere presa in considerazione nei tumori a basso rischio, giudicati suscettibili di resezione/ablazione completa, indipendentemente dallo stato funzionale del rene controlaterale. In tumori ad alto rischio, invece, la chirurgia conservativa non ha indicazioni se non in condizioni imperative (paziente monorene o insufficienza renale severa) [1] (**Livello di Evidenza: 4**).

L'ureteroscopia con ablazione endoscopica può essere eseguita per pazienti con tumori a basso rischio nelle seguenti condizioni [2-5]:

- disponibilità di generatore laser e pinze per biopsia
- consenso informato del paziente sulla necessità di una stretta sorveglianza
- ottenimento di una resezione completa del tumore.

La procedura percutanea può essere presa in considerazione in caso di tumori a basso rischio delle cavità renali, ad esempio offrendola a pazienti con lesioni situate in calici non raggiungibili efficacemente con l'ureteroscopia flessibile [6,7].

La resezione ureterale segmentaria con ampi margini consente una adeguata stadiazione patologica; contestualmente può essere eseguita una linfadenectomia regionale.

La resezione ureterale distale con uretero-neo-cistostomia è indicata in tumori dell'uretere distale a basso rischio non rimuovibili endoscopicamente in modo radicale oppure in tumori ad alto rischio in pazienti monorene o con insufficienza renale. La resezione ureterale segmentaria iliaca o lombare è solitamente associata ad un più alto tasso di fallimento rispetto a quella distale. Non esiste alcuna indicazione ad eseguire la pielectomia o nefrectomia parziale in presenza di carcinoma uroteliale della via escretrice superiore [8-9].

L'instillazione anterograda con BCG o mitomicina C nel tratto urinario superiore tramite nefrostomia percutanea con sistema aperto a tre valvole a 20 centimetri è tecnicamente fattibile dopo trattamento conservativo. Possono essere utilizzate anche l'instillazione retrograda di BCG o mitomicina attraverso uno stent ureterale oppure attraverso uno stent doppio J. Occorre, tuttavia, tenere in conto che lo stent doppio J spesso non raggiunge la pelvi renale [10-11]. L'indicazione ad eseguire tale trattamento rimane controversa, l'esecuzione molto complessa e non esente da complicanze, e lo scarso impiego clinico limita di fatto la possibilità di verificarne su larga scala l'efficacia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	La chirurgia conservativa può essere presa in considerazione in caso di <ul style="list-style-type: none"> <li>- tumore unifocale e &lt; 1 cm</li> <li>- neoplasia di basso grado</li> <li>- non sospetta infiltrazione all'uro-TC</li> </ul>	<b>Positiva debole</b>

### Nefroureterectomia Radicale

La nefroureterectomia radicale con escissione di pastiglia vescicale (*Radical NephroUretere cystectomy*, RNU) è il trattamento convenzionale dei tumori ad alto rischio, indipendentemente dalla sede della neoplasia, del tratto urinario superiore. La procedura deve rispettare i principi oncologici, che consistono nell'evitare una contaminazione attraverso l'entrata nel tratto urinario durante la resezione del tumore. Deve essere eseguita anche la resezione dell'uretere distale e del suo ostio vescicale a causa del significativo rischio di recidiva locoregionale.

Diverse tecniche sono state riconsiderate per semplificare la resezione dell'uretere distale, compresi *stripping*, resezione transuretrale dell'uretere intramurale e intussuscezione; l'approccio endoscopico è associato ad un rischio più elevato di successiva recidiva vescicale [12-14].

La nefroureterectomia laparoscopica è procedura sicura in mani esperte quando vengono rispettati severi criteri oncologici. Le precauzioni da adottare per diminuire il rischio di disseminazione tumorale sono le seguenti:

- evitare ogni accidentale violazione della integrità del tratto urinario;
- realizzare la nefroureterectomia laparoscopica in un sistema chiuso: evitare la morcellazione del tumore e usare un *endobag* per estrarre il tumore;
- rimozione in blocco di rene ed uretere con la pastiglia vescicale;
- la nefroureterectomia laparoscopica nei tumori T3/T4 e/o N+ deve associarsi sempre alla linfadenectomia secondo il template sotto descritto.

Dati recenti mostrano una tendenza a risultati oncologici equivalenti dopo nefroureterectomia laparoscopica ed open [15-22]. Un approccio *robot-assisted* può essere preso in considerazione, anche se sono presenti pochi dati in letteratura a riguardo [23].

La dissezione linfonodale è di sicuro interesse stadiante, controverso invece rimane il suo significato terapeutico. Tuttavia, il template linfonodale può avere maggior impatto sulla sopravvivenza del paziente rispetto al numero di linfonodi rimossi. Pur non essendo ancora possibile standardizzarne indicazione ed estensione, lo schema proposto della linfadenectomia è [24-25]:

- linfadenectomia pelvica ipsilaterale nei tumori dell'uretere pelvico;
- retroperitoneale nei tumori della pelvi e dell'uretere prossimale lato-specifici (ilari e periortici per il lato sinistro, ilari, pericavali ed intercavaortici per il lato destro).

La percentuale di recidiva vescicale è del 22-47%; due studi prospettici randomizzati hanno dimostrato come l'utilizzo di una singola instillazione endovesicale di chemioterapici immediatamente dopo la chirurgia riduca il rischio di recidiva vescicale nel primo anno dopo la nefroureterectomia [26-28].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	La nefroureterectomia (con asportazione contestuale di una pastiglia vescicale) dovrebbe essere presa in considerazione nei tumori dell'alta via escrettrice ad alto rischio, indipendentemente dalla sede del tumore	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	La linfadenectomia può essere presa in considerazione nei tumori dell'alta via escrettrice ad alto rischio.	<b>Positiva debole</b>

### Bibliografia Paragrafo 5.1 Chirurgia Alta via escrettrice

1. Cutress ML, et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int*, 2012. 110: 1608.
2. Cutress ML, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int*, 2012. 110: 614.
3. Kondo T, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol*, 2010. 17: 848.
4. Cornu JN, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol*, 2010. 28: 151.
5. Roupret M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol*, 2007. 51: 709.

6. Palou J, et al. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol*, 2004. 172: 66.
7. Jeldres C, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol*, 2010. 183: 1324.
8. Lughezzani G, et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *Eur J Cancer*, 2009. 45: 3291.
9. Colin P, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int*, 2012. 110: 1134.
10. Giannarini G, et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol*, 2011. 60: 955.
11. Irie A. et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology*, 2002. 59: 53.
12. Margulis V, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*, 2009. 115: 1224.
13. Phé V, et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int*, 2011. 108: 130.
14. Palou J, et al. Transurethral resection of the intramural ureter as the first step of nephroureterectomy. *J Urol*, 1995. 154: 43.
15. Roupret M, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol*, 2009. 27: 81.
16. Ong AM, et al. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol*, 2003. 170: 1301.
17. Capitanio U, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol*, 2009. 56: 1.
18. Favaretto RL, et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol*, 2010. 58: 645.
19. Ni S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*, 2012. 61: 1142.
20. Ariane MM, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 301.
21. Simone G, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol*, 2009. 56: 520.
22. Adibi M, et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. *Int J Urol*, 2012. 19: 1060.
23. Aboumohamed AA, et al. Oncologic Outcomes Following Robot-Assisted Laparoscopic Nephroureterectomy with Bladder Cuff Excision for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2015.
24. Abe T, et al. Outcome of regional lymphadenectomy in accordance with primary tumor location on laparoscopic nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a prospective study. *J Endourol*, 2015. 29: 304.
25. Kondo T, et al. Possible role of template-based lymphadenectomy in reducing the risk of regional node recurrence after nephroureterectomy in patients with renal pelvic cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2014. 44: 1233.
26. O'Brien T, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol*, 2011. 60: 703.
27. Ito A, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 1422.
28. Fang D, et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*, 2013. 91: 291.

## 5.2 Cistectomia Radicale

Nella maggior parte dei paesi del mondo occidentale la cistectomia radicale rappresenta il trattamento standard delle neoplasie vescicali muscolo-invasive (T2-T4, N0, M0) [29-32]. **(Livello di evidenza: 3)**

In alcune recenti serie di cistectomia radicale la sopravvivenza libera da recidiva oscilla fra il 66 ed il 68%, con una sopravvivenza a 5 anni del 50-60%.

La sopravvivenza a 5 e 10 anni è correlata al grado di infiltrazione della parete vescicale, alla presenza di estensione extra-vescicale e alla presenza o meno di metastasi nei linfonodi loco-regionali. Da un'analisi multivariata si evince l'importanza di una corretta valutazione preoperatoria del paziente, e delle sue comorbidità, che influiscono negativamente sia sulle complicanze post-operatorie che sulla sopravvivenza dopo cistectomia radicale [33, 34].

<b>BOX</b>	
<b>Note di Tecnica chirurgica</b>	La cistectomia radicale comprende oltre alla rimozione della vescica, quella della prostata e vescichette seminali negli uomini, e dell'utero e annessi nelle donne [35]. Nel 23-54% dei pazienti sottoposti a cistectomia può essere presente un tumore prostatico, anche clinicamente significativo; è pertanto opportuno che la prostata venga campionata ampiamente dall'anatomo-patologo.
<b>Cistectomia laparoscopica e "robot-assisted"</b>	La cistectomia mini-invasiva e la successiva derivazione urinaria (laparoscopica o <i>robot assisted</i> ) è una tecnica ormai consolidata e di routinaria esecuzione sia nell'uomo che nella donna in centri di riferimento. [36-38]. Un report del National (Nationwide) Inpatient Sample (NIS) negli Stati Uniti d'America ha rilevato che tra il 2009 ed il 2011, 3733 pazienti (12.6%) su 29719 sottoposti a cistectomia radicale sono stati sottoposti a cistectomia robot-assistita [39] <b>(Livello di evidenza: 3)</b> . Una recente meta-analisi, che ha incluso 7 studi per un totale di 748 pazienti, 461 trattati con accesso robotico e 287 con tecnica open ha dimostrato tempi operatori più lunghi per la tecnica robotica, ma anche minori perdite ematiche, minor tasso di trasfusioni e minor incidenza di complicanze severe (Clavien 3-5) [40]. Nessuno studio presente in letteratura ha invece ancora dimostrato un miglioramento della qualità di vita e /o un aumento della sopravvivenza libera da malattia nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale mini-invasiva.
<b>Linfadenectomia</b>	Sebbene un numero minimo di linfonodi da asportare sia difficilmente definibile, una possibile associazione tra numero di linfonodi asportati e sopravvivenza è da tenere in considerazione [41]. Uno studio prospettico, <i>non randomizzato</i> , dimostrerebbe un beneficio in sopravvivenza in pazienti con metastasi linfonodali sottoposti a linfadenectomia <i>super-extended</i> (sino all'origine dell'arteria mesenterica inferiore) rispetto a resezione standard (sino alla biforcazione iliaca) [42] <b>(Livello di evidenza: 3)</b> . Un recente studio randomizzato che ha confrontato linfadenectomia estesa a quella standard (studio LEA-AUOAB 25/02) ha documentato un possibile (ma non significativo) beneficio i termini di RFS e della OS (Gschwend J, ASCO 2016). In attesa dei risultati dello studio SWOG 1011, la linfadenectomia super-estesa non può essere raccomandata.
<b>Uretrectomia</b>	L'uretrectomia è consigliata in presenza di margini positivi a livello del margine di dissezione uretrale, sul versante vescicale dell'uretra o quando il tumore infiltrava estesamente la prostata [43] <b>(Livello di evidenza: 3)</b> .

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nei pazienti con malattia muscolo infiltrante (cT2-T4a, N0-3, M0), la cistectomia radicale con linfadenectomia pelvica dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento di prima intenzione.	<b>Positiva Forte</b>
<b>D</b>	La linfadenectomia pelvica di stadiazione dovrebbe comprendere le stazioni linfonodali dell'arteria iliaca comune.	<b>Positiva Forte</b>
<b>D</b>	La cistectomia <i>robot-assisted</i> può essere presa in considerazione come possibile opzione chirurgica in centri di riferimento.	<b>Positiva Debole</b>

### Bibliografia Paragrafo 5.2 Cistectomia Radicale

29. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, 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.
30. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001; 165: 1111–16.
31. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 690–96.
32. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176: 486–92.
33. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of comorbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003;169(1):105-109
34. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003;170:1085-1087
35. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169(1):110-115
36. Vallancien G, Cathelineau X, Barret E, Rozet F. Laparoscopy in the treatment of urologic cancers. *Bull Cancer* 2007;94(12):1072-1074
37. Haber GP, Campbell SC, Colombo JR, et al. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: “pure laparoscopic” and “open-assisted laparoscopic” approaches. *Urology* 2007;70(5):910-915
38. Cathelineau X, Jaffe J. Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: what is the optimal technique? *Curr Opin Urol* 2007;17(2):93-97
39. Monn MF, Cary KC, Kaimakliotis HZ, Flack CK, Koch MO. National trends in the utilization of robotic-assisted radical cystectomy: an analysis using the Nationwide Inpatient Sample. *Urol Oncol*. 2014;32:785-90.
40. Ishii H, Rai BP, Stolzenburg JU, et al. Robotic or open radical cystectomy, which is safer? A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Endourol*. 2014;28:1215-23.
41. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2781-9. Epub 2004 Jun 15.
42. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. *Eur Urol*. 2011; 60(3):572-577.
43. Stenzl A, Colleselli K, Bartsch G. Update of urethra-sparing approaches in cystectomy in women. *World J Urol* 1997;15(2):134-138

## 5.3 Trattamenti Peri-Operatori

### Chemioterapia NeoAdiuvante

Nonostante i progressi compiuti negli ultimi anni nella tecnica chirurgica e nella qualità della assistenza post-operatoria, la sopravvivenza è ancora strettamente dipendente dallo stadio patologico. Infatti, in circa la metà dei pazienti con stadio  $\geq$  pT2 si osserva la comparsa di metastasi a distanza entro 2 anni e la sopravvivenza a 5 anni non supera il 50% dei casi.

La chemioterapia neoadiuvante è stata sviluppata con l'obiettivo di migliorare tali risultati. Numerosi studi randomizzati condotti in questo setting di pazienti hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza con la chemioterapia neoadiuvante rispetto al solo trattamento locoregionale (cistectomia o radioterapia); alcuni studi prospettici hanno fornito dati contrastanti, probabilmente in relazione al tipo di schema utilizzato (monoterapia con cisplatino vs le combinazioni) e al numero di cicli previsti (vedi **BOX1**).

#### BOX1. Studi clinici randomizzati di Chemioterapia NeoAdiuvante.

Gruppo	Neoadiuvante	Standard	Pazienti	Sopravvivenza
Aust/UK (44)	DDP/RT	RT	255	No differenza
Canada/NCI (45)	DDP/RT o preop RT+Cist	RT o preop RT+Cist	99	No differenza
Spain (CUETO) (46)	DDP/Cist	Cist	121	No differenza
EORTC/MRC (47)	CMV/RT o Cist	RT or Cist	976	6% differenza a 10 anni in favore di CMV
SWOG Intergroup (48)	M-VAC/Cist	Cist	298	Trend in favore di M-VAC (p= .06)
Italy (GUONE) (49)	M-VAC/Cist	Cist	206	No differenza
Italy (GISTV) (50)	M-VEC/Cist	Cist	171	No differenza
Nordic 1-II (51)	ADM/DDP/RT /Cist MTX/ DDP /Cist	RT/Cist Cist	620	8% differenza in favore della Terapia neoadiuvante (11% nei cT3)
Abol-Enein (52)	CarboMV/Cist	Cist	194	Beneficio per CarboMV

DDP/C=Cisplatino, MTX=Methotrexate, ADM=Doxorubicina, E=Epirubicina, V=Vinblastina, Carbo=Carboplatino, Cist= Cistectomia, RT= Radioterapia

Una metanalisi del 2003 [53] (**Livello di evidenza: 1++**) ha valutato 10 studi randomizzati (con esclusione dello studio SWOG, INT 0080) per un totale di 2688 pazienti, evidenziando una riduzione del 13% (HR= 0,87 95% CI 0.78–0,97; p= 0,016) del rischio di morte per i pazienti trattati con combinazioni a base di cisplatino (dato corrispondente ad un incremento assoluto in sopravvivenza globale del 5% a 5 anni (dal 45 al 50%).

Nel successivo aggiornamento di questa metanalisi sono stati valutati 11 studi [54] (**Livello di evidenza: 1++**) e 3005 pazienti. Nel gruppo di pazienti trattati con combinazioni a base di cisplatino, la riduzione del rischio di morte è stata del 14% (HR= 0,86 CI 95% 0,77–0,95; p=0.003), confermando così il vantaggio assoluto in sopravvivenza del 5 % a 5 anni.

Recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica ed una metanalisi [55] (**Livello di evidenza: 1++**) sull'impatto della chemioterapia neoadiuvante alla luce dei nuovi studi e dei dati aggiornati degli studi precedenti per confrontare indirettamente gli schemi GC (Gemcitabina+Cisplatino) ed MVAC, in assenza di studi randomizzati. Per il primo aspetto sono stati analizzati 15 studi randomizzati, per un totale di 3285 pazienti trattati con combinazioni a base di cisplatino. E' stata osservata una riduzione del 13% (HR= 0,87 95% CI 0.79–0,96 p= 0,004) del rischio di morte con combinazioni comprendenti cisplatino, mentre la monoterapia con cisplatino non ha evidenziato analoghi vantaggi in sopravvivenza (HR= 1,10 95% CI 0.84–144; p= 0,48).

L'analisi per sottogruppo nei casi trattati con GC o schemi simili ad MVAC (MVAC o CMV) ha dimostrato vantaggi in sopravvivenza (HR= 0,82 95% CI 0,74–0,91; p<0,001) e incrementi della OS a 5 anni (8%, da 45 %). Per la seconda analisi sono stati analizzati 13 studi retrospettivi per un totale di 1766 pazienti. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nelle pRC tra i due schemi (GC vs MVAC): pRC 25,7% per lo schema GC e 24,3% per MVAC (GC vs MVAC: OR= 1,17 95% CI 0,92-1,50; p= 0,37): Il dato è stato confermato anche escludendo gli studi con carboplatino. In termini di sopravvivenza, invece, lo schema GC ha determinato un aumento, clinicamente e statisticamente significativo del rischio di morte (HR1,26 95% CI 1,01–1,57; p= 0,94). Escludendo tuttavia gli studi con carboplatino, la minore sopravvivenza osservata con lo schema GC perde la significatività statistica (HR1,31 95% CI 0,99–1,74; p= 0,84) .

Due recenti studi suggeriscono, inoltre, che la chemioterapia neoadiuvante potrebbe essere somministrata in un più breve intervallo di tempo, con minore tossicità e senza dilazionare il tempo chirurgico o aumentare le complicanze post-operatorie, con lo schema “dose-dense MVAC” (dd MVAC) [56, 57].

### BOX2. Identificazione dei candidati ottimali a Chemioterapia NeoAdiuvante (NAC).

Studi recenti hanno cercato d'identificare i pazienti che potrebbero maggiormente beneficiare della chemioterapia neoadiuvante attraverso biomarcatori predittivi di risposta (mutazioni specifiche di geni di riparazione del DNA, di ERCC2, di ERBB2) o associando i differenti sottotipi molecolari di carcinoma vescicale alla probabilità di risposta alla chemioterapia neoadiuvante con cisplatino (maggiore attività nei tumori basali, prognosi peggiore per i tumori con bassa espressione di claudina, necessità di approcci alternativi nei tumori luminali con infiltrato immunitario) [1-6].

L'assenza di validazione dei dati attuali, non ne supporta un uso routinario per la selezione dei pazienti da avviare a chemioterapia neoadiuvante rispetto a cistectomia o altri approcci terapeutici.

Un recente studio retrospettivo ha tuttavia evidenziato una possibile associazione tra sottotipo molecolare uroteliale e risposta alla chemioterapia, documentando possibili vantaggi della chemioterapia neoadiuvante in termini di OS nei pazienti con sottotipo basale [6].

Numerosi studi di fase II sono attualmente in corso per valutare l'efficacia di trattamenti neoadiuvanti con i *checkpoint inhibitors*, sia come agenti singoli che in associazione a chemioterapia.

Dati preclinici suggeriscono, infatti, un possibile effetto sinergico tra chemioterapia ed immunoterapia dovuto all'effetto della gemcitabina sulle cellule T regolatorie e sulle cellule soppressorie di derivazione mieloide, e della capacità del cisplatino di incrementare l'attività citotossica CD8-mediata [7].

La tabella sotto riportata sintetizza le principali evidenze riportate in letteratura riguardo all'associazione tra biomarcatori e beneficio della chemioterapia neoadiuvante nei carcinomi uroteliali muscolo-infiltranti della vescica.

Biomarcatori	N.	Rilevanza	Bibliografia
Mutazioni ERCC2	50	% risposta patologica	<i>Van Allen EM, et al. Cancer Discov 2014</i>
Mutazioni ERCC2	48+ 54	vantaggio in OS per 2 coorti indipendenti di MIBC trattati con cisplatino	<i>Liu, et al. JAMA Oncol 2016</i> <i>Plimack ER et al. Eur Urol 2015</i>
Mutazioni ATM/RB1/FANCC	34	vantaggio in RR e OS per pT<2	<i>Plimack ER et al, Eur Urol 2015</i>

Mutazioni ERBB2	71	% pT0	<i>Groenendijk FH et al. Eur Urol 2015</i>
Alterazioni geni DDR ( <i>DNA damage response</i> )	34	% pT0/pTis con DD-GC	<i>Iyer G et al. ASCO 2016</i>
<i>Single-sample genomic subtyping classifier</i>	343	Beneficio per i tumori basali	<i>Seiler R et al. Eur Urol 2017</i>

### Bibliografia BOX2. Identificazione dei candidati ottimali a NAC

1. Van Allen EM, Mouw KW et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov.* 2014 Oct;4(10):1140-53.
2. Liu D, Plimack ER et al. Clinical Validation of Chemotherapy Response Biomarker ERCC2 in Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1094-6.
3. Plimack ER, Dunbrack RL et al. Defects in DNA Repair Genes Predict Response to Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2015 Dec;68(6):959-67.
4. Groenendijk FH, de Jong J et al. ERBB2 Mutations Characterize a Subgroup of Muscle-invasive Bladder Cancers with Excellent Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):384-8.
5. Teo MY, Bambury RM, et al. DNA Damage Response and Repair Gene Alterations Are Associated with Improved Survival in Patients with Platinum-Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2017 Jul 15;23(14):3610-3618.
6. Seiler R, Ashab HAD et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol.* 2017 Oct;72(4):544-554.
7. Funt SA, Rosenberg JE. Systemic, perioperative management of muscle-invasive bladder cancer and future horizons. *Nat. Rev Clin Oncol* 2017 Apr;14(4):221-234.

Riassumendo, la chemioterapia neoadjuvante con combinazioni a base di cisplatino incrementa del 5-8% la sopravvivenza a 5 e 10 anni, indipendentemente dal tipo di trattamento definitivo utilizzato; Altre combinazioni o monochemioterapie, sono risultate meno efficaci anche nella malattia avanzata. **La chemioterapia neoadjuvante non dovrebbe essere quindi proposta a pazienti unfit per cisplatino.**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti con malattia infiltrante (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina > 60 mg/ml/min e assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico, andrebbe preso in considerazione in prima intenzione un trattamento polichemioterapico neoadjuvante comprendente cisplatino	<b>Positiva Forte</b>

### Chemioterapia Adjuvante

I pazienti sottoposti a cistectomia radicale per malattia infiltrante hanno un elevato rischio di recidiva, soprattutto nei casi di malattia  $\geq$ pT2 e/o interessamento linfonodale patologico. La chemioterapia adjuvante ha il vantaggio teorico di una valutazione del rischio basata su criteri patologici, oltre che clinici. L'elevata probabilità di complicanze post-chirurgiche può rendere tuttavia problematica la somministrazione di trattamenti comprendenti

cisplatino, per il rischio di tossicità eccessive. La variabilità di estensione della linfadenectomia costituisce, inoltre, un fattore confondente nell'analisi dell'efficacia dei trattamenti adiuvanti.

Diversi studi randomizzati hanno valutato il ruolo della chemioterapia adiuvante dopo cistectomia radicale (vedi **BOX 3**) [59-69], con risultati contrastanti ma anche numerosi limiti qualitativi, principalmente: numerosità limitata, lento arruolamento, frequente utilizzo di una chemioterapia oggi ritenuta subottimale.

Lo studio di fase III di maggiori dimensioni è l' EORTC-30994 [59], che ha confrontato 4 cicli di chemioterapia adiuvante a base di cisplatino con un regime a scelta dell'investigatore (GC o M-VAC/M-VAC ad alte dosi), un braccio di osservazione prevedeva 6 cicli di chemioterapia al momento della eventuale recidiva. Lo studio EORTC ha evidenziato un beneficio in favore della chemioterapia adiuvante rispetto alla sola osservazione in termini di PFS, obiettivo secondario dello studio; per quanto riguarda l' OS (endpoint primario) è stata osservata una riduzione del rischio di morte del 22% (statisticamente non significativa) con la chemioterapia adiuvante (HR=0.78 CI 0.56-1.08; p= 0.13). Lo studio è però sotto-dimensionato dal punto di vista statistico, essendo stato chiuso in anticipo per difficoltà di arruolamento dopo l'inclusione di 284 pazienti sui 660 previsti.

Una meta-analisi pubblicata nel 2005 ha valutato i dati di 491 pazienti (di cui 246 trattati con chemioterapia adiuvante) inclusi in 6 studi randomizzati [70]. I risultati suggerivano una riduzione del rischio di morte del 25% (HR= 0.75 95%CI 0.60-0.96; p=0.019) dall'aggiunta della chemioterapia adiuvante, con un incremento assoluto in sopravvivenza del 9% a 3 anni. Le dimensioni del campione analizzato erano, tuttavia, insufficienti per supportare tale strategia terapeutica.

Un aggiornamento della metanalisi, è stato pubblicato nel 2014 e comprende 9 studi randomizzati per un totale di 945 pazienti. Secondo questo lavoro la chemioterapia adiuvante a base di cisplatino ha determinato una riduzione del rischio di morte del 23% (HR=0.77 CI 0.59-0.99; p=0.049) ed una riduzione del rischio di ripresa di malattia del 34% (HR= 0.66 95% CI 0.45-0.91; p = 0.014). Il beneficio in DFS era più evidente nei pazienti con coinvolgimento linfonodale positivo, risultato che non è stato confermato per la sopravvivenza globale. L'analisi non è stata tuttavia effettuata con i dati dei singoli pazienti [71].

Alcuni studi retrospettivi di popolazione hanno valutato l'impatto della chemioterapia adiuvante confrontata con la sola osservazione in ampi campioni di pazienti [72-75] (vedi **BOX 4**). Anche questi studi hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza per la chemioterapia adiuvante (con HR variabili fra 0.70 e 0.83), confermato in due studi da un'analisi propensity-score. Nello studio più ampio, condotto su oltre 5000 pazienti, il trattamento adiuvante è stato associato ad un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni di circa l'8% (dal 29.1 al 37%) [72]. Un analogo studio condotto su pazienti con interessamento linfonodale clinico (cN+) ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti sottoposti a cistectomia seguita da chemioterapia adiuvante rispetto alla sola cistectomia [75].

Complessivamente, i dati degli studi prospettici, delle metanalisi e degli studi di popolazione suggeriscono di considerare l'uso di una chemioterapia adiuvante contenente cisplatino nei pazienti ad alto rischio (pT3-4, pN+) sottoposti a cistectomia e candidabili a chemioterapia contenente cisplatino, che non abbiano ricevuto un trattamento neoadiuvante [76].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nei pazienti con carcinoma uroteliale della vescica e stadio patologico pT3-4 pN- o qualsiasi pT pN+ (se non precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante e se candidabili a cisplatino) può essere presa in considerazione una polichemioterapia adiuvante comprendente cisplatino	<b>Positiva debole</b>

**BOX 3. Studi clinici randomizzati di chemioterapia adiuvante dopo cistectomia.**

Investigatore	Anno	Regime	Chemio	No Chemio	Risultati
Logothetis (59)	1988	CISCA	62	71	Beneficio, Non randomizzato
Skinner (60)	1991	CAP	47	44	Beneficio, Pochi pazienti
Stockle (61,62)	1992	M-VAC/M-VEC	23	26	Beneficio, No terapia a ripresa
Studer (63)	1994	DDP	40	37	No beneficio
Bono (64)	1995	CM	48	35	No beneficio per N0
Freiha (65)	1996	CMV	25	25	Beneficio in relapse free survival
Otto (66)	2001	M-VEC	55	53	No beneficio
Cognetti (67)	2012	GC	97	86	No beneficio per N0 o N+
Paz Ares (68)	2010	PGC	78	64	Beneficio in OS e PFS
Sternberg (69)	2014	GC/M-VAC	141	143	Beneficio in PFS

CISCA=cisplatino, ciclofosfamide e doxorubicina; CAP= cisplatino, ciclofosfamide e doxorubicina; M-VAC= methotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino; M-VEC= methotrexate, vinblastina, epirubicina e cisplatino; DDP or C= cisplatino; CMV= cisplatino, methotrexate e vinblastina, GC= gemcitabina e cisplatino PGC=paclitaxel, cisplatino, gemcitabina

**BOX 4. Studi clinici retrospettivi di chemioterapia adiuvante dopo cistectomia vs cistectomia**

Autore [ref.]	Anno	Totale pazienti	CT adiuvante	Risultati
Svatek [72]	2010	3947	926	HR 0.83 (95%CI 0.72-0.97)
Booth [73]	2014	2944	542	HR 0.71 (95%CI 0.62-0.81)
Galsky [74]	2016	5653	1293	HR 0.70 (95%CI 0.64-0.76)
Galsky [75]*	2016	1739	328	HR 0.68 (95%CI 0.56-0.83)

CT: chemioterapia, HR: hazard ratio; \* solo pazienti cTogniN1-3M0.

**BOX5. Trials innovativi nel Setting Adjuvante.**

Tre recenti studi di fase III (vedi tabella riassuntiva sotto riportata) stanno valutando l'efficacia degli *immuno-checkpoint inhibitors* Nivolumab, Atezolizumab, Pembrolizumab nel setting adjuvante. L'avvento di questi farmaci ha fatto emergere ulteriormente la necessità di identificare biomarcatori predittivi di risposta per definire la strategia terapeutica appropriata per il singolo paziente, fra questi il livello di espressione di PD-L1 (con utilizzo di diverse metodiche e cut-off e risultati contrastanti), il carico mutazionale e mutazioni specifiche di geni di riparazione del DNA. Tali biomarcatori non sono attualmente validati in studi prospettici, pertanto non devono essere utilizzati nella pratica clinica.

Studio	Farmaco	ClinicalTrials.gov	PD-L1 selezione	Braccio di controllo	Endpoint Primario	N.pazienti
IMvigor010	Atezolizumab	NCT02450331	si	Osservazione	DFS	440
CheckMate 274	Nivolumab	NCT02632409	no	Placebo	DFS	600
Ambassador	Pembrolizumab	NCT03244384	no	Placebo	DFS/OS	739

**Bibliografia BOX5. Trials innovativi nel Setting Adjuvante.**

Wezel F. et al. Young Academic Urologist Urothelial Carcinoma Group of the European Association of Urology. Do we have biomarkers to predict response to neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and immunotherapy in bladder cancer? *Transl Androl Urol.* 2017 Dec;6(6):1067-1080.

**Radioterapia post-operatoria**

Durante gli anni 70-80, vari studi (anche randomizzati) hanno dimostrato un qualche beneficio della radioterapia aggiunta alla chirurgia sia pre- sia post-operativamente [77-79].

Serie moderne suggeriscono che in alcuni sottogruppi di pazienti il rischio di ricaduta locoregionale o pelvica dopo cistectomia radicale non sia irrisorio (in una analisi retrospettiva, 3 serie di casi, più di 1000 in totale, l'incidenza cumulativa di fallimento pelvico a 5 anni è stata del 20% circa nei casi con tumori pT3-4, margini di resezione negativi e  $\geq 10$  linfonodi asportati; fino al 40-45% in presenza di margini di resezione positivi o dissezione di meno di 10 linfonodi) [80]. La sede più frequente di ricaduta era lungo le pareti pelviche (cioè nella sede dei linfonodi iliaci interni, esterni, comuni e otturatorie) più che nel letto chirurgico vescicale o nei linfonodi presacrali, a meno che i margini di resezione non fossero positivi [81].

La Radioterapia postoperatoria espone tuttavia una quantità significativa di piccolo intestino all'irradiazione, con conseguente aumento del rischio di effetti collaterali, anche importanti, soprattutto quando il volume trattato include il letto vescicale o i linfonodi presacrali [80].

Un recente studio randomizzato del National Cancer Institute dell'Università del Cairo in Egitto ha confrontato la radioterapia post operatoria con la radiochemioterapia e la sola chemioterapia postoperatoria con un significativo miglioramento del controllo locale nel braccio che includeva la radioterapia. La sopravvivenza libera da recidiva a 3 anni è stata dell'87%, 96% e 69% nel braccio radioterapia, radiochemioterapia e chemioterapia esclusiva, con un trend di miglioramento della disease free survival nel braccio che includeva la radioterapia.

In conclusione la radioterapia postoperatoria in associazione alla chemioterapia dopo cistectomia radicale con condotto ileale può essere riservata solo a casi selezionati, che includano pazienti ad alto rischio di ricaduta (pT3-4 e margini positivi, linfonodi positivi). E' in corso uno studio randomizzato (NRG Oncology) sull'utilità della radioterapia postoperatoria nel miglioramento della relapse free survival nei pT3-4N0-2).

**BOX6. Studi Clinici Trattamenti PeriOperatori Carcinomi Uroteliali dell'Alta Via Escretrice**

I trattamenti per UTC sono stati estrapolati dalle linee guida degli UCB. Poche associazioni urologiche o oncologiche (*European Association of Urology- EAU, Japanese Urological Association*) hanno pubblicato linee guida per UTUC separate da quelle per gli UCB [1].

Una *review* della letteratura sulla chemioterapia neo- o adiuvante negli UTUC ha messo in evidenza un beneficio per entrambi i trattamenti, anche se gli autori sottolineano la necessità di trials clinici prospettici randomizzati per valutare l'efficacia della chemioterapia in questo setting di pazienti [2].

**Chemioterapia Neoadiuvante:** I vantaggi della chemioterapia neoadiuvante sono chiari: i pazienti con una buona funzionalità renale prima della RNU (*Radical NephroUretere cystectomy*) tollerano meglio la chemioterapia; il *downstaging* patologico fornisce importanti informazioni prognostiche. Gli svantaggi della chemioterapia neoadiuvante sono, invece, rappresentati dal ritardo della chirurgia definitiva nel caso di una malattia chemoresistente, la possibilità di morbidità peri-operatoria, il rischio di tossicità severa e in pazienti che non hanno malattia invasiva (per l'assenza di una diagnosi patologica preoperatoria accurata) un *overtreatment*.

Sulla base di quanto sopra esplicitato è consigliabile arruolare i pazienti in studi clinici. Un approccio multimodale con la chemioterapia neoadiuvante e la RNU potrebbero migliorare l'*outcome* dei pazienti ma al momento non ci sono raccomandazioni definitive [3].

La mancanza di una precisa diagnosi patologica pre-operatoria negli UTUC, preclude la possibilità di selezionare i pazienti con malattia muscolo-invasiva (stadio T2) o peripelvica o ureterale (T3) per un trattamento neoadiuvante ottimale prima della RNU. In considerazione della rarità della malattia, ci sono pochi studi retrospettivi con un numero limitato di pazienti.

Un studio retrospettivo giapponese su 55 pazienti, sottoposti a chemioterapia neoadiuvante a base di platino, ha dimostrato un prolungamento della sopravvivenza a 5 anni del 44% in confronto al 29% dei 31 pazienti sottoposti alla sola chirurgia con HR di 0.47 (95% CI 0.22-0.99, p=0.047) [4].

In un'analisi retrospettiva di 150 pazienti sottoposti a nefroureterectomia all'MD Anderson Cancer Center (tra il 2004 e il 2008), 43 casi avevano ricevuto una chemioterapia neoadiuvante ottenendo risposte patologiche complete nel 14% dei casi e un *downstaging* significativo rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia iniziale (p=0,004) [5]. Lo stesso gruppo ha poi condotto un'analisi retrospettiva su 112 pazienti, di cui 31 trattati con chemioterapia neoadiuvante e 81 sottoposti a sola chirurgia, mostrando un significativo incremento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da malattia con l'uso della chemioterapia neoadiuvante rispetto alla sola chirurgia (OS=80,2% e DSS=90,1% nel gruppo della chemioterapia verso OS=57,6% e DSS=57,6% nel gruppo della chirurgia iniziale) [6].

L'*Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration group* ha riportato i risultati di una larga coorte di 313 casi, inclusi 18 pazienti con metastasi linfonodali provate istologicamente con biopsia e sottoposti a chemioterapia neoadiuvante. In questo gruppo è stato osservato un miglioramento dei tassi di DFS a 5 anni (49%) e di CSS (44%), rispetto al gruppo trattato con sola chirurgia [7]. Questi dati suggeriscono un ruolo promettente per la chemioterapia neoadiuvante, ma il basso livello delle evidenze non permette conclusioni definitive.

Il *MD-Anderson Cancer Centre* (USA) ha impostato alcuni studi di fase II, per valutare il ruolo di differenti schemi di chemioterapia neoadiuvante negli UTUC di grado elevato (cT3-4a), in 43 pazienti (dal 2004 al 2008) rispetto a 107 pazienti trattati con la sola chirurgia. Il bevacizumab in associazione a 4 cicli di DDM-VAC (DoseDenseM-VAC) ha dimostrato di non impattare sul *downstaging* patologico, mentre i risultati preliminari della somministrazione in sequenza di 3 cicli di chemioterapia con ifosfamida-doxorubicina-gemcitabina seguiti da 4 cicli di gemcitabina-cisplatino-ifosfamida hanno dimostrato un *downstaging* patologico del 60-75% con il 14% di risposta completa [8,9].

Se raccomandazione clinica per la chemioterapia neoadiuvante per gli UBC infiltranti cT2-T4/N0/M0 fit per cisplatino e chirurgia è positiva forte, per gli UTUC sono necessarie ulteriori evidenze a supporto.

### **Chemioterapia Adiuvante.**

Per gli UTUC la migliore evidenza a supporto della chemioterapia adiuvante proviene da una metanalisi di 14 studi di coorte retrospettivi [10, 11]. 482 pazienti con UTC, che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante, sono stati confrontati con 1300 pazienti sottoposti a sola chirurgia per la stessa patologia [22]; lo studio ha dimostrato un beneficio di OS per il primo gruppo con un HR di 0.43 (95% CI 0.21-0.89,  $p=0.023$ ) e un vantaggio per la DFS con un HR cumulativo di 0.49 (95% CI 0.24-0.99,  $p=0.048$ ) rispetto alla sola chirurgia [22]. Il trattamento adiuvante di scelta per UTUC dovrebbe prevedere l'impiego del cisplatino. Un recente studio multi-istituzionale giapponese ha evidenziato che i pazienti che ricevevano 4 cicli di terapia adiuvante con metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino (M-VEC) avevano una sopravvivenza libera da recidiva migliore in confronto a quelli che ricevevano 4 cicli di terapia con gemcitabina e cisplatino (71.4% verso 48.2%,  $p=0.022$ ) [11]. L'alterazione della funzionalità renale dopo RNU preclude la possibilità di ricevere un trattamento adiuvante a base di cisplatino più efficace rispetto al carboplatino. Uno studio condotto su 388 pazienti sottoposti a RNU, ha evidenziato che la filtrazione glomerulare si riduce fisiologicamente del 24% nel postoperatorio, considerando che statisticamente l'80% dei pazienti sarà eleggibile alla chemioterapia prima della chirurgia, questo valore si riduce al 55% dopo chirurgia (basandosi sul cut-off di 45 ml/min) [12]. La riduzione della funzionalità renale dopo RNU riduce la eleggibilità per la chemioterapia a base di platino.

Sono stati pubblicati i dati osservazionali estrapolati dal *National Cancer Database* (USA) (dal 2004 al 2012) su 3253 pazienti che hanno ricevuto differenti schemi di chemioterapia adiuvante, o sottoposti a osservazione dopo RNU per gli stadi pT3/T4 e/o pN+ negli UTUC [24]. 762 (23.42%) pazienti ricevevano chemioterapia e 2491 (76.58%) pazienti la semplice osservazione. La OS dei pazienti trattati con chemioterapia adiuvante era di 47.41 mesi verso i 35.78 mesi per l'osservazione ( $p<.001$ ). La OS a 5 anni era del 43.9% nei pazienti trattati con chemioterapia e del 35.85% nei pazienti nel gruppo osservazione. La chemioterapia adiuvante era associata ad un significativo beneficio di OS (HR, 0.77; 95% CI, 0.68-0.88;  $p<.001$ ) [13]. I limiti di questi dati osservazionali non consentono al momento raccomandazioni cliniche.

Al congresso EAU (*European Association of Urology*) che si è svolto a Copenhagen nel marzo 2018, è stato presentato da A.J. Birtle lo studio **POUT**, un trial clinico randomizzato di fase III tra chemioterapia perioperatoria e la sorveglianza nei pazienti con UTUC invasivo. I pazienti, entro 90 giorni dalla nefroureterectomia (stadi pT2-pT4 pN0 M0 o pT any N1-3 M0) sono stati randomizzati, dal 2002 al 2017, con rapporto 1:1 tra la sorveglianza o la chemioterapia a base di platino in base al GFR. I pazienti dovevano avere un buon profilo ematologico, una buona funzionalità renale ed epatica, un PS 0-1 secondo WHO ed essere fit per ricevere chemioterapia entro 90 giorni dalla chirurgia. I pazienti nel braccio della chemioterapia hanno ricevuto 4 cicli di gemcitabina 1000 mg/mq gg 1-8 e cisplatino 70 mg/mq g 1 ogni 21 giorni se GFR > 50 ml/min o carboplatino se GFR 30-49ml/min (AUC 4- 5 in accordo a GFR). Il *follow up* è stato effettuato ogni 3 mesi per 12 mesi, ogni 6 mesi per 36 mesi e annualmente con esami ematochimici e strumentali, la tossicità è stata valutata con la versione 4 del *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). L'*endpoint* primario era la *Disease Free Survival* (DFS) definita come il tempo dalla randomizzazione al primo decesso per ogni causa, e gli endpoint secondari comprendevano le tossicità acute e tardive, la sopravvivenza libera da metastasi (*Metastasis Free Survival*, MFS), l'aderenza al trattamento, la facilità di arruolamento, l'OS, la qualità di vita, l'incidenza di tumore controlaterale e l'incidenza di tumore della vescica. 261 pazienti sono stati arruolati dal 2012 da 57 centri inglesi, 124 pz hanno ricevuto chemioterapia e 126 sorveglianza. Gli eventi avversi sono stati valutati con CTCAE 4, le tossicità  $\geq$  grado 3 erano del 13.5% per il braccio della sorveglianza e del 53.2 % per il braccio della chemioterapia durante tutto il trattamento, tutte reversibili. Gli eventi avversi complessivi sono stati del 24.8 % per il gruppo della sorveglianza e del 62.1 % il gruppo della chemioterapia. Le tossicità riportate sono state prevalentemente ematologiche, e con la presenza di nausea, vomito e dispnea.

La *QoL* è stata valutata con EORTC QLQ-C30 e EQ-5D al basale, pre-ciclo, e a 3, 6, 12 e 24 mesi. Con un follow up mediano di 19.3 mesi (*Interquartile range*, IQR: 9.5-35.6 mesi) il 71% dei pazienti trattati con chemioterapia erano viventi senza segni di malattia (DFS HR= 0.71, 95% CI: 0.60, 0.79) verso il 54 % dei pazienti nel braccio della sorveglianza (DFS HR=0.54, 95% CI: 0.43, 0.64). L'*endpoint* primario è stato raggiunto e la superiorità della chemioterapia in termini di DFS è stata dimostrata in tutti i sottogruppi dei pazienti con un lieve vantaggio per gli N0, i margini negativi e per lo schema con cisplatino in base GFR. La MFS è stata del 74% per chemioterapia e del 60% per la sorveglianza (HR (95%CI)=0.49 (0.30-0.78, p=0.002). Il *follow up* della OS mediana ha superato i due anni nei pazienti viventi, i dati definitivi al momento sono immaturi e saranno formalmente analizzati dopo il decesso di 88 pazienti.

L'arruolamento nello studio è stato chiuso prematuramente avendo dimostrato l'efficacia della chemioterapia adiuvante a base di platino entro 90 giorni dalla RNU, con beneficio della DFS e della MFS nelle UTUC II follow up per OS è *ongoing*, basandosi su questi risultati la chemioterapia adiuvante con platino potrebbe essere indicato come standard per questi pazienti, pertanto si attendono i risultati definitivi dello studio POUT.

#### **Bibliografia BOX6. Studi Clinici Trattamenti PeriOperatori nel carcinoma uroteliale dell'alta via escretrice**

1. Sylvester R and Zigeuner R: European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma. Available at: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/type=summary-of-changes>, accessed 30-05-2017
2. Aziz A, Dobruch J, Hendricksen K et al: Perioperative chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma: a comprehensive review. *World J Urol*, 2017. Doi: 10.1007/s00345-016-1995-z (epub ahead of print)
3. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP et al: A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014; 66: 529-41
4. Leow JJ, Chong KT, Chang SL et al: Upper tract urothelial carcinoma: a different disease entity in terms of management. *ESMO Open* 2017; 1:e000126; doi: 10.1136/esmoopen-2016-000126
5. Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116(13):3127-34.
6. Porten S, Siefker-Radtke AO, Xiao L et al. chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer*. 2014;120(12):1794-9.
7. Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y, et al. Upper urinary tract urothelial carcinoma with loco-regional nodal metastases: insights from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *BJU Int*. 2011;108(8):1286-91.
8. Sieker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y et al: A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: final results, *Cancer* 2013; 119: 540-7
9. Sieker-Radtke AO, Kamat AM, Corn PG et al: Neoadjuvant chemotherapy with DD-MVAC and bevacizumab in high-risk urothelial cancer: Results from a phase II trial at the M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 5). Abstract 261
10. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP et al: A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014; 66: 529-41
11. Shirotake S, Kikuchi E, Tanaka N et al: Impact of an adjuvantchemotherapeutic regimen on the clinical outcome in high risk patients with upper tract urothelial carcinoma: a Japanese multi-institution experience. *J Urol* 2015; 193: 1122-8
12. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P et al: Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol* 2010; 58:581-7
13. Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J et al: Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy for locally advanced and/or positive regional lymph node upper tract urothelial carcinoma *J Clin Oncol* 2017; 35(8): 852-860

#### **Bibliografia Paragrafo 5.3 Trattamenti peri-operatori**

##### **Chemioterapia neoadiuvante**

44. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, Sandeman TF, Conn IG, Teriana N et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br JUrol* 1991;67:608-15.
45. Coppin CM, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2901-7.

46. Martinez Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995;153:964-73.
47. International Collaboration of Trialist: medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party; European organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2171-2177.
48. Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen CN et al SWOG 8710 (INT-0080): Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J med* 2003; 349: 859-866
49. Bassi, P., Pappagallo, GL, Sperandio, P., Neo-adjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: Results of a multicenter phase III trial *J Urol* 1999; 161: 264A.
50. GISTV (Italian Bladder Cancer Study Group). Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Bladder Cancer: A Randomized Prospective Clinical Trial. *Journal of Chemotherapy* 1996;8:345-6.
51. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies *Eur Urol* 2004; 45: 297-303 .
52. Abol-Enein H, El Makresh M, El Baz M, Ghoneim M. Neo-adjuvant chemotherapy in treatment of invasive transitional bladder cancer: a controlled, prospective randomised study. *Br.J.Urol* 1997;80(suppl 2):49.
53. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-34.
54. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. 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(2):202-5.
55. Yin M, Joshi M, Mejer RP, Glantz M et al Neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: A systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist* 2016; 21:708-715.
56. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J et al Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle invasive urothelial cancer: Pathologic, radiologic and biomarker correlates. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1889-1894.
57. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R et al Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity *J Clin Oncol* 2014; 32: 1895-1901.
58. Seiler R, Ashab H AD, Erho N, van Rhijn B W:G: et al Impact of molecular subtypes in muscle invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.030>.

### **Chemioterapia adiuvante**

59. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J.Clin.Oncol.* 1988;6:1590-6.
60. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J.Urol.* 1991;145:459-67.
61. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 nad pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy results of a controlled prospective study. *J Urol.* 1992;148:302-7.
62. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47-52.
63. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152:81-4.
64. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol.Ital.* 1997;11:5-8.
65. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155 (2):495-9.
66. Otto, T., Börgemann, C., Kregge, S., Rübber, H., and participating clinicians\*.. Adjuvant Chemotherapy in locally advanced Bladder Cancer (PT3/PN1-2,M0) - A Phase III Study. *Eur Urol* 39(Suppl 5), 147. 2001. Ref Type: Abstract
67. Cognetti, F., Ruggeri, E. M., Felici, A., et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin + gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy. An Italian multicenter randomised phase III trial. *Ann Oncol.* 2012 Mar;23(3):695-700

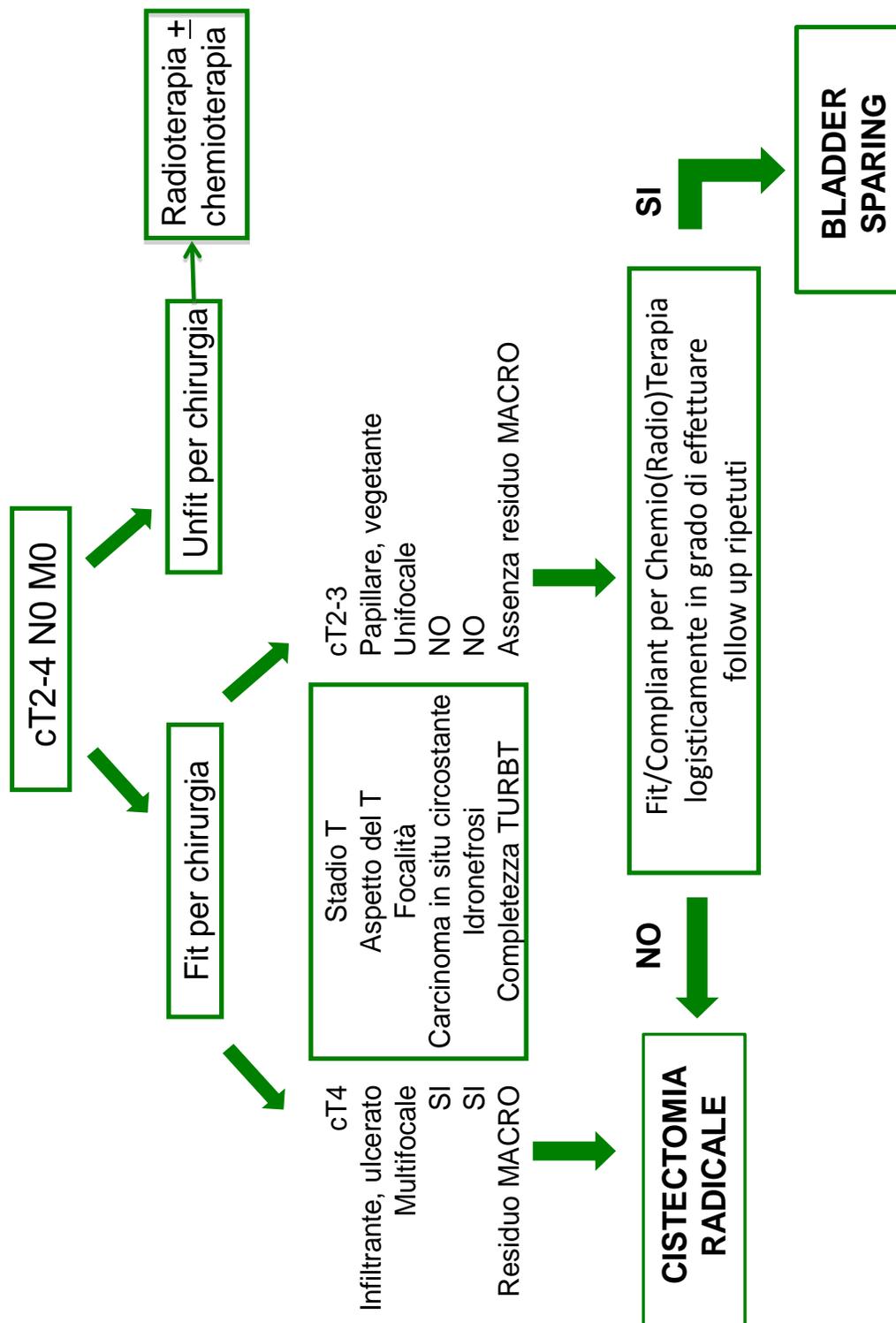
68. Paz-Ares L, E Solsona, E Esteban, on behalf of the SOGUG and GUO-AEU groups Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the SOGUG (Spanish Oncology Genito-Urinary Group) 99/01 study, ASCO 2010 abstract.
69. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Cancers Group; Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales; National Cancer Research Institute Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; German Association of Urologic Oncology. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):76-86.
70. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):189-99.
71. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al.. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014 Jul;66(1):42-54.
72. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res.* 2010 Sep 1;16:4461-7.
73. Booth CM, Siemens DR, Li G, et al. Perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A population-based outcomes study. *Cancer.* 2014 Jun 1;120:1630-8.
74. Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 10;34(8):825-32.
75. Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, et al. Comparative effectiveness of treatment strategies for bladder cancer with clinical evidence of regional lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2016;34:2627-35.
76. Pal SK, Agarwal N, Grivas P, Choueiri T. Adjuvant chemotherapy for bladder cancer: using population-based data to fill a void of prospective evidence. *J Clin Oncol* 2016;34:777-9.

### **Radioterapia post-operatoria**

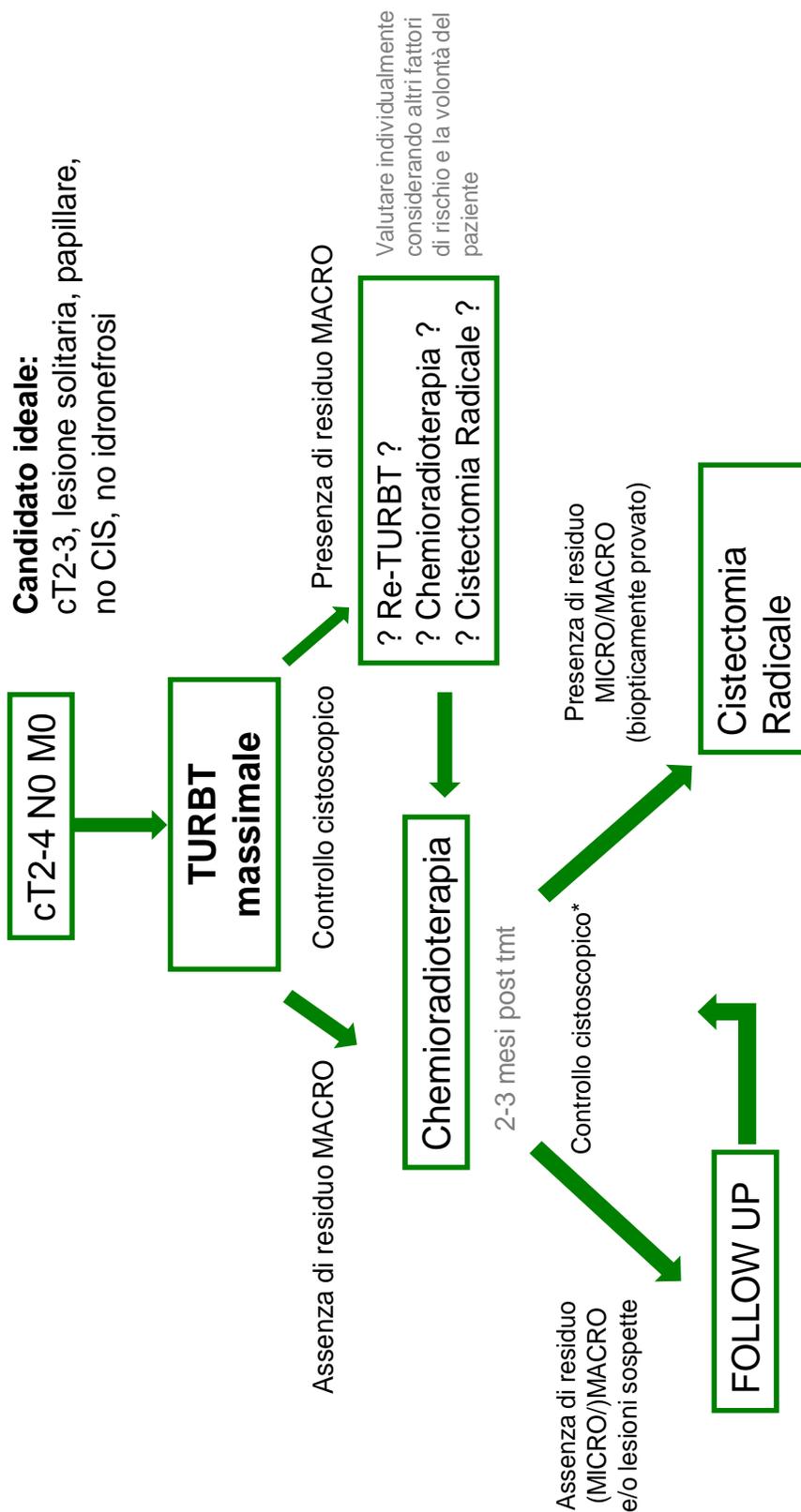
77. Cole CJ, Pollack A, et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 May 15;32(2):331-40.
78. Wallace DM and Bloom HJ, The management of deeply infiltrating (T3) bladder carcinoma: controlled trial of radical radiotherapy versus preoperative radiotherapy and radical cystectomy (first report). *Br J Urol.* 1976;48(7):587-94.
79. Zaghoul MS1, Awwad HK, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(3):511-7.
80. Christodouleas JP, Hwang WT, Baumann BC. Adjuvant Radiation for Locally Advanced Bladder Cancer? A Question Worth Asking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Apr 1;94(5):1040-2.
81. Baumann BC, Noa K, et al. Adjuvant radiation therapy for bladder cancer: a dosimetric comparison of techniques. *Med Dosim.* 2015 Winter;40(4):372-7.

5.4 Trattamento integrato di Bladder-Sparing

FIGURA 6. TRATTAMENTO INTEGRATO: SELEZIONE PAZIENTE



**FIGURA 7. TRATTAMENTO INTEGRATO: STRATEGIA TERAPEUTICA**



\*Alcuni Autori raccomandano al termine del trattamento biopsie sistematiche sulla sede iniziale di malattia indipendentemente dalla risposta clinica.

**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 [89].

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 [90].

Prerequisiti sono:

<b>Caratteristiche del paziente candidabile a trattamento trimodale</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- condizioni generali e d'organo da rendere fattibile un trattamento trimodale costituito da TURB massimale, radioterapia e chemioterapia;</li> <li>- possibilità di essere sottoposti ad eventuale chirurgia di salvataggio (il che implica sia la resecabilità della malattia che l'operabilità del paziente);</li> <li>- stadio cT2-4;</li> <li>- singola lesione;</li> <li>- istologia papillare;</li> <li>- assenza di CIS o CIS limitato (verifica: assenza di carcinoma in situ e/o multifocalità);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- buona funzione vescicale</li> <li>- assenza di idronefrosi;</li> <li>- possibilità di eseguire un adeguato follow up endoscopico (controllo cistoscopico con rebiopsie sistematiche al termine del trattamento trimodale, in modo da instaurare un eventuale trattamento di salvaggio in tempi adeguati)</li> </ul>

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 [91].

**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 (RT) e chemioterapia (CT) 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, RT e CHT) 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 trattati sviluppa tuttavia in seguito una recidiva infiltrante e il 30% circa dei casi necessita di cistectomia radicale. A 5 aa, il 50% circa dei pazienti è vivo (percentuale identica alle serie chirurgiche) e circa il 40% è vivo e con vescica intatta (quindi l'80% dei casi ancora vivi ha una vescica intatta) [92].

Una recente metanalisi che ha valutato anche il ruolo della NAC, conferma che l'80% circa dei pazienti sottoposti a trattamento trimodale presenta una risposta completa al termine della terapia. Il 17,5% necessita di una chirurgia per una recidiva infiltrante. In caso di risposta completa al trattamento trimodale la necessità di una cistectomia per ripresa di malattia scende al 10%. A 10 anni la sopravvivenza è del 30% circa con una DSS (disease specific survival) superiore al 50%. [93]

**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+ sia ematologici, che gastrointestinali e genitourinari (<5% per entrambi a 5 aa) [93]. 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 hanno urgenza minzionale [94].

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 mdico). 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 [95] (**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 [96] (**Livello di evidenza: 3**).

Un analogo studio ma con risultati contrastanti è stato pubblicato da Ritch et al. Su oltre 8000 pazienti sottoposti a cistectomia o a chemioradioterapia, si è osservato un vantaggio a breve termine per l'approccio trimodale, ma una mortalità inferiore nei pazienti trattati con cistectomia a 2 anni; tale vantaggio si mantiene a 5 anni (38% vs 30%).

Sebbene il propensity score sia il metodo che meglio 'corregge' eventuali dissimilarità tra due gruppi, rimangono dubbi sulla appropriatezza della sua applicabilità in questo setting per vari motivi, il primo dei quali è se sia realmente possibile codificare (e quindi 'correggere') il motivo per cui un paziente ha ricevuto un trattamento piuttosto che l'altro. E' noto che esistono tre categorie di pazienti che ricevono un trattamento conservativo, (1) inoperabili, (2) non resecabili e che (3) rifiutano la chirurgia, con prognosi profondamente diversa; inoltre è noto come alcune Istituzioni utilizzino il trattamento conservativo in modo pro-attivo, cioè selezionando quel 10-15% di pazienti con malattia potenzialmente resecabile che potrebbero giovare di un approccio non chirurgico, mentre altre riservano il trattamento conservativo a quella popolazione di pazienti considerata non fit alla chirurgia, che come suggerisce il lavoro di Ritch è associata a una non trascurabile mortalità perioperatoria.

#### **BOX. Aspetti controversi Trattamento Trimodale**

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 e valorizzata dall'RTOG prevede appunto la valutazione della risposta dopo  $\approx 40$ 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 chemioradioterapica hanno una prognosi non dissimile da quelli in CR [97] 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 sembra migliorare i risultati rispetto alla sola chemioradioterapia concomitante [98]. Il farmaco più frequentemente utilizzato durante la

concomitanza e' il cisplatino, ma vi sono esperienze anche con la combinazione MMC-5FU. Anche la Gemcitabina potrebbe avere un ruolo in associazione alla radioterapia [99].

RT: 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 puo' essere ottenuto con tecnica ad intensita' 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* [100]. 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.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	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	<b>Positiva debole</b>

#### Bibliografia Paragrafo 5.4 Trattamento integrato di bladder-sparing

89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Fahmy O, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2018 Feb;36(2):43-53.]
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Ritch et al. Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2018 May;121(5):745-751.
98. 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.
99. 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):193-198.

100. 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):340-346.

## 5.5 Altri trattamenti

Nonostante la mancanza di studi di fase III e i conseguenti bias derivanti da un confronto non randomizzato tra strategia chirurgia e non-chirurgica, la cistectomia radicale rimane il trattamento di scelta della malattia muscolo-infiltrante. In questo paragrafo vengono valutate alcune opzioni terapeutiche per quei pazienti che per motivi vari (spesso comorbidità) non possono essere operati, ma per i quali viene ipotizzato un trattamento con finalità eradicanti.

### Resezione Endoscopica Trans-Uretrale (TUR)

I pazienti, con diagnosi di neoplasia vescicale muscolo-invasiva, trattati inizialmente in modo conservativo per vari motivi (gravi comorbidità, rifiuto dell'intervento chirurgico), che recidivano come pTa, pT0 o pT1 alla seconda resezione vescicale, possono essere candidati ad eseguire resezioni vescicali periodiche. Circa la metà di questi casi andrà poi, tuttavia, sottoposto a cistectomia radicale (di "salvataggio") per neoplasia muscolo-invasiva recidiva, con un tasso di mortalità specifico di malattia che può raggiungere il 47%. L'intervallo libero da malattia e le periodiche ristadiazioni della neoplasia tramite resezione endoscopica sono i punti cruciali per decidere se eseguire o meno e in che tempi la cistectomia radicale [101-102].

Uno studio prospettico con follow up mediano di 15 anni su 133 pazienti trattati con TUR e successivi controlli endoscopici ha evidenziato a 5, 10 e 15 anni rispettivamente: una sopravvivenza cancro-specifica del 81.9%, 79.5% and 76.7% e una sopravvivenza libera da progressione con conservazione della vescica del 75.5%, 64.9% e 57.8% [103] (**Livello di evidenza: 3**).

La TUR può essere considerata terapeutica ed efficace solo quando la malattia muscolo-invasiva è limitata agli strati superficiali della tonaca muscolare e biopsie multiple eseguite con resettore sulla restante mucosa siano negative. La TUR può essere considerata unica opzione terapeutica solamente nei pazienti non candidabili a cistectomia radicale per gravi comorbilità o ad approcci conservativi d'organo (*bladder sparing*) peraltro sperimentali e infine in coloro che rifiutano l'intervento a cielo aperto.

## Radioterapia

### A) Radioterapia esclusiva o associata a chemioterapia

Uno studio di fase III ha confrontato, in pazienti affetti da carcinoma vescicale in stadio cT2-T4a (di questi solo la metà circa preventivamente sottoposto a TURB), una Radioterapia esclusiva a Radioterapia associata a chemioterapia concomitante (5FU e MMC) [104] (**Livello di evidenza: 1+**). Ad un follow up mediano di 69.9 mesi, i pazienti sottoposti a trattamento combinato avevano una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva locoregionale (HR=0.68, 95%CI: 0.48-0.96, p=0.03), ma nessun vantaggio in sopravvivenza globale (HR=0.82, 95%CI: 0.63-1.09, p=0.16). Su queste basi, una chemioradioterapia concomitante potrebbe essere valutata come opzione di scelta nei pazienti unfit per chirurgia, ma fit per chemioterapia. Va notato che una percentuale significativa (30-40%) di casi trattati con (chemio)radioterapia presenta malattia locale, persistente o recidiva, suggerendo che il trattamento routinariamente adottato ( $\approx$ 60-64 Gy associati a chemioterapia) fallisce nell'ottenere una sterilizzazione locale in una proporzione significativa di pazienti.

Strategie rivolte a migliorare l'efficacia locale della chemioradioterapia, al di fuori di quanto previsto nei programmi di *bladder sparing* possono essere. a. l'aggiunta di una TURB massimale pretrattamento (come appunto nelle strategie di *organ preservation*); b. l'intensificazione della radioterapia; c. l'aggiunta di ulteriore chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) [105].

L'intensificazione della radioterapia può essere raggiunta mediante somministrazione di un supplemento di dose alla sola porzione "malata" della vescica: uno studio randomizzato tra radioterapia a dosi convenzionali su tutta la vescica e radioterapia con *boost* su sede di malattia non ha tuttavia mostrato vantaggi sul controllo locale di

malattia, così come l'intensificazione della radioterapia attraverso la somministrazione del trattamento in tempi più brevi [106-109].

Non esiste, infine, evidenza da studi di fase III di benefici aggiuntivi con chemioterapie neoadiuvanti o adiuvanti alla chemioradioterapia concomitante.

**BOX.** Uno studio su 94 pazienti con malattia muscolo invasiva sottoposti a chemioterapia neoadiuvante dopo TURB ha evidenziato come l'ottenimento di una risposta completa (RC) alla sola chemioterapia fosse l'unico fattore predittivo di controllo di malattia e sopravvivenza [110]. Più dell'80% dei pazienti con RC patologica a chemioterapia sottoposti successivamente alla sola RT hanno avuto un controllo di malattia locale.

La risposta alla CT neoadiuvante potrebbe essere quindi utile a motivare la scelta di offrire o meno un trattamento radiante con finalità curative (sempre in pazienti non operabili o non inseribili in programmi di Bladder Sparing) nei casi in cui l'intento del trattamento (radicale vs citoriduttivo) sia in discussione.

Analoga applicazione potrebbe aversi nella definizione della strategia terapeutica dei pazienti con adenopatie regionali clinicamente positive.

## B) Radioterapia palliativa e citoriduttiva

Per Radioterapia citoriduttiva o "palliativa profilattica" si intende un trattamento radiante le cui finalità non sono né la palliazione di un sintomo (dando per scontato che il paziente sia asintomatico o in ogni caso non meritevole di un trattamento palliativo) né la completa eradicazione della malattia (evidentemente giudicata non ipotizzabile sulla base dell'estensione di malattia e/o delle condizioni generali e d'organo del paziente) ma la sua riduzione allo scopo di procrastinare l'insorgenza dei sintomi.

Generalmente, in questi casi, viene irradiata tutta la vescica in un numero di sedute limitato per limitare il disagio logistico al paziente. Un esempio di tale frazionamento della dose è 40 Gy in 16 frazioni (5 sedute a settimana), con riferimento al trattamento radicale di 55 Gy in 20 sedute [104].

**BOX.** L'uso della radioterapia a scopi puramente palliativi è stato oggetto di uno studio randomizzato che ha confrontato due schemi diversi di frazionamento della dose: 35 Gy in 10 frazioni vs 21 Gy in 3 frazioni [111]. I sintomi considerati erano frequenza urinaria, nicturia, ematuria e disuria. A tre mesi dalla fine del trattamento, il 65-70% dei pazienti ha avuto un miglioramento in almeno uno dei sintomi genitourinari (senza peggioramento di altri) indipendentemente dallo schema di frazionamento ( $p=0.192$ ).

Il tempo medio al deterioramento dei sintomi è stato di 9 mesi dal termine della radioterapia. A scopo palliativo vengono quindi raccomandati schemi di RT con ipofrazionamento spinto (7 Gy x 3) o moderato (3 Gy x 10, 4 Gy x 5), il primo è preferibile nei pazienti con limitata mobilità o problemi logistici.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nei pazienti con neoplasia cT2, N0, M0 non candidabili a cistectomia radicale, con neoplasia singola, assenza di idronefrosi e sottoposti TUR completa della neoplasia e Re-TUR negativa per neoplasia, può essere presa in considerazione l'esenzione da ulteriore trattamento	<b>Positiva debole</b>

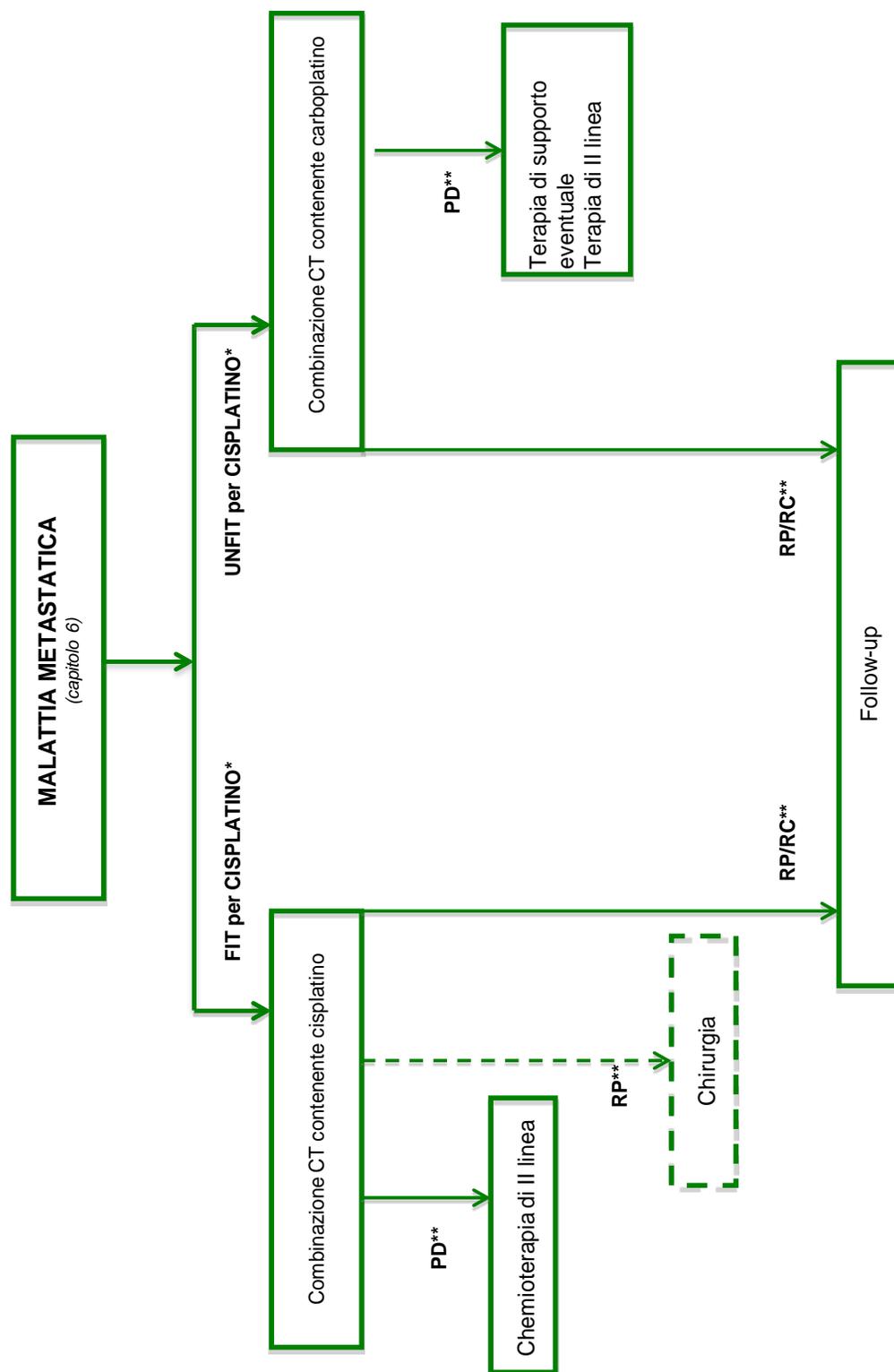
Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti con neoplasia cT2-T4, N0, M0 non candidabili a cistectomia radicale per la presenza di comorbidità, non dovrebbe essere presa in considerazione la sola radioterapia a meno che non vi siano controindicazioni maggiori anche ad una chemioterapia concomitante	<b>Negativa debole</b>

### Bibliografia Paragrafo 5.5 Altri trattamenti

101. Herr HW, et al. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001;19(1):89-93
102. Solsona E, Iborra I, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010 Aug;184(2):475-80.
103. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987;138(5):1162-1163.
104. James ND, Hussain SA, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1477-88.
105. Bekelman JE, Handorf EA, et al. Radical cystectomy versus bladder-preserving therapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: examining confounding and misclassification bias in cancer observational comparative effectiveness research. *Value Health*. 2013 Jun;16(4):610-8.
106. Cowan RA, McBain CA, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 May 1;59(1):197-207.
107. Horwich A, Dearnaley D, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol*. 2005 Apr;75(1):34-43. Epub 2004 Nov 25.
108. Goldsmith B, Tucker K, et al. Discordance between preoperative and postoperative bladder cancer location: implications for partial-bladder radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 1;85(3):707-13.
109. Ploussard G, Daneshmand S, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014 Jul;66(1):120-37.
110. Hafeez S, Horwich A, et al. Selective organ preservation with neo-adjuvant chemotherapy for the treatment of muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Cancer*. 2015 May 12;112(10):1626-35.
111. Duchesne GM, Bolger JJ, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 May 1;47(2):379-88.

## 6. Terapia della Malattia Uroteliale Metastatica

**FIGURA 8. FLUSSO TERAPEUTICO MALATTIA METASTATICA**



\* FIT per cisplatino: ECOG PS 0-1, clearance della creatinina > 60 mg/ml/min, assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico;

\*\* RC: risposta completa; RP: risposta parziale; PD: progressione di malattia.

## Chemioterapia dell'Alta Via Escretrice: Nota.

Numerose caratteristiche dei carcinomi dell'alta via escretrice (UTUC, *Upper Tract Urothelial Carcinomas*), ne suggeriscono un outcome peggiore rispetto alle forme vescicali (UCB, *Urothelial Carcinomas of Bladder*) sono localmente avanzati al momento della diagnosi nel 60% dei casi; usualmente associati a stadio/grado di malattia avanzato/elevato [1]; le metastasi epatiche sono presenti nel 22.4% dei casi [2]; il 22-47% dei pazienti con UTUC recidiva a livello vescicale [3] e il 2-6% nel tratto alto controlaterale [4]. Gli UTUC sono, inoltre, caratterizzati da maggiore instabilità dei microsatelliti [5] ed ipermetilazione [6], con prognosi più impegnativa: 28% di recidiva extravescicale a 5 anni e sopravvivenza globale mediana (OS) del 23% [7].

A causa della loro bassa incidenza, i pazienti con UTUC avanzati sono da sempre trattati in modo analogo ai UBC avanzati, pur presentando caratteristiche biopatologiche di malattia in parte diverse. Per questo motivo ancor oggi i dati di evidenza del trattamento sistemico vengono estrapolati dagli studi randomizzati condotti, prevalentemente, su pazienti con carcinoma uroteliale vescicale.

I trattamenti per UTUC sono stati estrapolati dalle linee guida degli UCB. Poche associazioni urologiche o oncologiche (*European Association of Urology – EAU, Japanese Urological Association*) hanno pubblicato linee guida per UTUC separate da quelle per gli UCB [1]. Le linee guida EAU suggeriscono che gli schemi a base di cisplatino potrebbero essere efficaci negli UTUC avanzati sebbene non ci sono dati sufficienti o raccomandazioni forti. Gli estensori sottolineano la necessità di trials clinici prospettici randomizzati per valutare l'efficacia della chemioterapia in questo setting di pazienti [1].

## 6.1 Chemioterapia di Prima Linea: Pazienti “fit” per cisplatino

Gli schemi di chemioterapia contenenti cisplatino rappresentano lo standard di trattamento del carcinoma vescicale avanzato fin dagli anni 80 [8-17]. In diversi studi randomizzati di fase III, lo schema M-VAC si è dimostrato superiore al cisplatino, allo schema CISCA [9] (**Livello di evidenza: 1+**) e più recentemente alla combinazione di docetaxel e cisplatino [14] (**Livello di evidenza: 1+**).

Nello studio di fase III che ha confrontato gli schemi M-VAC e GC (gemcitabina e cisplatino), disegnato come studio di superiorità di GC, nessuno dei due schemi si è dimostrato superiore all'altro in termini di efficacia (percentuali di risposte obiettive e sopravvivenza). Anche il dato a lungo termine ha confermato la sostanziale equivalenza dei due regimi. La maggiore differenza tra i due schemi è la tollerabilità, con minore tossicità per lo schema GC [10, 11] (**Livello di evidenza: 1+**).

M-VAC risulta meglio tollerato con l'aggiunta di fattori di crescita, non utilizzati in questo studio. Lo schema M-VAC ad alta intensità di dose (HD-MVAC con Peg-G-CSF) ha dimostrato di essere meno tossico e più efficace dell'MVAC standard in termini di densità di dose, tasso di risposte e sopravvivenza a 2 anni, ma senza differenze in termini di sopravvivenza mediana [12, 13] (**Livello di evidenza: 1+**).

L'aggiunta di Taxani alla combinazione platino e gemcitabina come trattamento di prima linea nella malattia metastatica, determina un modesto incremento, statisticamente non significativo, della sopravvivenza [15-17]. La maggiore neurotossicità dell'associazione unitamente al debole aumento dell'efficacia, ne controindicano tuttavia un utilizzo routinario in pazienti non selezionati [18] (**Livello di evidenza: 1+**).

**BOX. Studi clinici di chemioterapia nella malattia avanzata.**

Autore	CT	N	Risposte	Mediana Sopravvivenza	Schema migliore
Loehrer (8)	M-VAC	126	39%	12,5	M-VAC
	CDDP	120	12%	8,2	
Logothetis (9)	M-VAC	65	65%	12,6	M-VAC
	CISCA	55	46%	10,0	
Von der Maase (10, 11)	M-VAC	202	46%	14,8	M-VAC □ GC
	GC	203	49%	13,8	
Sternberg (12,13)	M-VAC	134	62%	14,5	M-VAC □ HD-MVAC
	HD-MVAC	129	50%	14,1	
Bamias (14)	M-VAC	109	54%	14,2	M-VAC (early stop)
	DC	111	37%	9,3	
Bellmunt (15, 16)	PGC	312	57%	15,7	PGC=GC
	GC	315	46%	12,8	
Bamias (17)	DD-GC	57	47,4%	19	DD-GC = HD-M-VAC
	HD-MVAC	118	47,4%	18	

In conclusione gli schemi di chemioterapia con cisplatino possono prolungare la sopravvivenza fino a 14 mesi, con possibile sopravvivenza a lungo termine nei casi con sola malattia linfonodale e buon performance status.

Il trattamento di prima linea per pazienti fit per cisplatino dovrebbe prevedere GC, M-VAC preferibilmente con o HD-MVAC con Fattori di Crescita granulocitari.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Nei pazienti con carcinoma uroteliale in stadio localmente avanzato o metastatico, fit per cisplatino, gli schemi di combinazione a base di cisplatino (GC, MVAC, HD-MVAC) dovrebbero essere presi in considerazione in prima intenzione.	<b>Positiva Forte</b>

## 6.2 Chemioterapia di Prima Linea: Pazienti “unfit” per cisplatino

Circa un terzo dei pazienti con malattia avanzata o metastatica è considerato non-idoneo (“unfit”) a ricevere una chemioterapia a base di cisplatino a causa di patologie cardio-vascolari concomitanti o insufficienza renale [19].

Poichè esiste notevole variabilità nella definizione di paziente “unfit per cisplatino”, è stata suggerita una definizione uniforme di non eleggibilità al trattamento con cisplatino da utilizzare per gli studi clinici. Questa definizione comprende:

- performance status ECOG  $\geq 2$ ,
- clearance della creatinina  $<60$  mL/min,
- riduzione dell'udito di grado 2 secondo *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE),
- neuropatia periferica di grado  $\geq 2$  CTCAE.

### Combinazioni contenenti Carboplatino

Uno studio randomizzato EORTC di fase II/III in pazienti “unfit” per cisplatino ha confrontato le combinazioni Gemcitabina/Carboplatino (GCa) e Methotrexate-Carboplatino-Vinblastina (M-CAVi) in 238 pazienti unfit [20] (**Livello di evidenza: 1+**). La sopravvivenza mediana è stata di 9,3 mesi nel braccio GCa e di 8,1 mesi nel braccio M-CAVi (HR= 0,94 (95% CI, 0.72 to 1.22; p=0.64, differenza statisticamente non significativa). La mediana di PFS è stata di 5,8 mesi nel braccio GCa e 4,2 mesi nel braccio 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. La combinazione M-CAVi è quindi risultata più tossica di GCa, in particolare in casi con ridotta funzionalità renale.

Esistono evidenze da meta-analisi che i regimi con carboplatino siano meno efficaci di quelli con cisplatino [19]. Varie combinazioni contenenti carboplatino sono state infatti testate in studi randomizzati di fase II ed hanno portato ad una minore percentuale di risposte e a sopravvivenze più brevi. Uno studio randomizzato di fase III di confronto fra carboplatino-paclitaxel ed M-VAC, ha evidenziato 28% di risposte nel braccio con carboplatino, lo studio è stato chiuso per lento accrual [21] (**Livello di evidenza: 1+**).

In conclusione, gli schemi contenenti carboplatino sembrano essere meno efficaci di quelli con cisplatino in termini di risposte obiettive e sopravvivenza e non possono essere quindi raccomandati per il trattamento di prima linea di pazienti fit per il cisplatino. (**Livello di evidenza: 4 - opinione della Commissione in assenza di valide evidenze**).

### Combinazioni non contenenti Carboplatino

Esistono alcune evidenze derivanti da meta-analisi che l'utilizzo di schemi contenenti gemcitabina e taxani abbia pari efficacia rispetto a gemcitabina e carboplatino [22] (**Livello di evidenza: 3**). In pazienti nei quali una combinazione di chemioterapia (ma non con cisplatino) sia somministrabile i due regimi potrebbero essere quindi giudicati equivalenti (**Livello di evidenza: 4 - opinione della Commissione in assenza di valide evidenze**).

### Pazienti Anziani

In un'analisi retrospettiva su 381 pazienti con malattia avanzata ed età >70 anni, trattati con schemi a base di platino (cis o carbo), si è osservata un'aumento della tossicità ematologica e renale. Stratificando per età e schema di terapia, non si sono tuttavia osservate significative differenze nei tassi di risposta fra i vari gruppi. La sopravvivenza mediana è sovrapponibile, ma lievemente migliore negli schemi con cisplatino (10.5 mesi vs 9.3 mesi) [23].

Nonostante la riluttanza a includere pazienti anziani in studi clinici e a somministrare loro un trattamento standard, i pazienti anziani con buon performance status, adeguata funzionalità renale e senza importanti patologie possono quindi ricevere schemi a base di cisplatino.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti con carcinoma uroteliale in stadio localmente avanzato o metastatico, considerati unfit per cisplatino, le combinazioni a base di carboplatino o taxani possono essere prese in considerazione	Positiva debole

<b>BOX. Studi di Fase 3 Attivi per valutare le combinazioni checkpoint inibitori+chemioterapia in I linea</b>			
<b>Study</b>	<b>Agent</b>	<b>Phase and Type</b>	<b>Primary Endpoint</b>
MK3475361/ KEYNOTE-361	Pembrolizumab ± chemotherapy vs chemotherapy	Randomised, controlled	PFS, OS
IMvigor130	Atezolizumab ± chemotherapy vs chemotherapy	Randomised, controlled	PFS, OS, % with AEs
DANUBE	Durvalumab ± tremelimumab vs SOC chemotherapy	Randomised, open label	PFS, OS
CheckMate901	Nivolumab + Ipilimumab vs chemotherapy	Randomised, open label	PFS, OS

### 6.3 Chemioterapia di Seconda Linea

Vari farmaci chemioterapici (paclitaxel, docetaxel, oxaliplatino, pemetrexed, gemcitabina e la combinazione gemcitabina e paclitaxel) sono stati testati in Studi di fase II di seconda linea, dimostrando una modesta attività antitumorale, con tassi di risposta obiettiva compresi tra lo 0% e il 30%. Risposte superiori si sono osservate con l'uso della gemcitabina ma va considerato che la maggior parte dei pazienti già riceve questo farmaco nel trattamento di prima linea in associazione a cisplatino.

Sulla scorta dei risultati di una meta-analisi di confronto fra combinazioni chemioterapiche e agenti singoli in seconda linea, ogni qualvolta sia possibile, andrebbe considerata come prima opzione di trattamento l'utilizzo di una combinazione [24].

La **Vinflunina**, un alcaloide della vinca di terza generazione, ha prodotto tassi di risposte del 18% ed un controllo di malattia nel 67% dei pazienti in uno studio di fase II. In un successivo studio randomizzato di fase III in seconda linea, sono stati randomizzati 370 pazienti tra vinflunina e terapia di supporto [25]. Nella popolazione "intent-to-treat" la differenza in OS 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 to 1.12; p = 0.287).

Nei 357 pazienti eleggibili per lo studio, tuttavia, la mediana di OS del gruppo trattato con Vinflunina è risultata statisticamente superiore (6.9 vs 4.3 mesi). Sono state osservate le seguenti tossicità di grado 3-4: neutropenia (50%), neutropenia febbrile (6%), anemia (19%), fatigue (19%), e stipsi (16%). E' stata riportata una morte tossica. Sulla base di questi dati la Vinflunina è stata approvata in Europa (ma non negli US) per il trattamento di seconda linea del carcinoma uroteliale della vescica.

Un follow up più esteso (> 40 mesi) di questo studio di fase III ha confermato l'aumento di sopravvivenza di 2,3 mesi statisticamente non significativo nella popolazione ITT e una differenza in sopravvivenza di 2,6 mesi nei pazienti considerati eleggibili che ha raggiunto la significatività statistica (HR 0,78; 95% CI 0,61-0,96; p=0.022) [26] (**Livello di evidenza: 1-**).

Circa il 65% dei pazienti arruolati nello studio era stato sottoposto a terapia di I linea con regimi contenenti cisplatino e meno del 30% a regimi contenenti carboplatino. Una possibile relazione tra tipo di platino ricevuto in prima linea e successiva efficacia della Vinflunina, è stata negata da una successiva sotto-analisi dello studio registrativo. HR nei pazienti precedentemente trattati con cisplatino 0.76; CI 95% 0.58-0.99 e 0.65; CI 95% 0.41-1.04, in quelli trattati con carboplatino. [27]. Una serie di evidenze di impiego del farmaco nella *real life* ha infine evidenziato una durata di sopravvivenza pari a quella osservata nello studio registrativo, unitamente a una discreta tollerabilità [28-33] (**Livello di Evidenza: 3**).

Il pemetrexed in un primo studio di fase II in pazienti pretrattati aveva mostrato tassi di risposte promettenti (28%) e un accettabile profilo di tossicità con supplementazione di vitamina B12 e di acido folico [34]. Questi

risultati non sono stati tuttavia confermati da un successivo studio, forse per variabili legate alla selezione dei pazienti [35].

La combinazione di paclitaxel e gemcitabina in seconda linea ha dimostrato tassi di risposta tra il 38% ed il 60% in relazione alla risposta al primo trattamento e all'intervallo libero da progressione dopo questo [36,37]. Nessuno studio randomizzato ha però valutato il reale valore di questa combinazione in seconda linea.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con progressione di malattia dopo chemioterapia a base di sali di platino, un trattamento di seconda linea con Vinflunina dovrebbe essere preso in considerazione.	<b>Positiva Forte</b>

#### 6.4 Chirurgia della malattia residua dopo chemioterapia

Alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato come in pazienti altamente selezionati e con malattia metastatica linfonodale residua dopo una risposta obiettiva alla chemioterapia, una chirurgia in sedi selezionate possa contribuire ad incrementi a lungo termine della sopravvivenza libera da malattia [38]. **(Livello di evidenza:3)**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Pazienti selezionati con malattia metastatica esclusivamente linfonodale sotto-diaframmatica e con risposta obiettiva dopo chemioterapia possono essere considerati per un trattamento chirurgico sulla malattia residua.	<b>Positiva debole</b>

#### **BOX. Dati dei nuovi farmaci per il trattamento dei carcinomi uroteliali localmente avanzati o metastatici.**

Dopo vari decenni caratterizzati da studi clinici negativi e dall'assenza di efficaci alternative terapeutiche alla chemioterapia, l'utilizzo di inibitori di checkpoint immunitario e ad altri approcci "target", ha portato a un possibile cambiamento nei parametri di risposta e sopravvivenza per i tumori uroteliali [39, 40].

Due **studi randomizzati di fase III** in setting di II linea, hanno portato a risultati apparentemente divergenti. Pembrolizumab, confrontato con chemioterapia standard, nello studio Keynote-045, ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di OS e ORR su pazienti non selezionati per espressione di PD-L1 [41]. Atezolizumab, confrontato con chemioterapia di II linea nello studio IMvigor 211 con un disegno sovrapponibile al precedente studio [42] non ha invece mostrato una differenza significativa in OS rispetto alla chemioterapia. Questa differenza è tuttavia dovuta in prevalenza alla buona performance del braccio di chemioterapia di questo studio, essendo i dati dell'immunoterapia nei due studi sostanzialmente simili.

In entrambi gli studi (Keynote-045 e IMvigor 211), l'espressione di PD-L1 rimane fattore prognostico (negativo) e non sembra predittiva di risposta e beneficio clinico agli immune checkpoint inibitori.

Dopo Atezolizumab, in seconda linea sulla base dello Studio IMvigor-210, anche pembrolizumab ha recentemente ottenuto l'approvazione FDA ed EMA per il trattamento in I linea dei pazienti con carcinoma uroteliale unfit per cisplatino. La decisione è seguita alla pubblicazione dei risultati dello studio Keynote-052,

**BOX. Dati dei nuovi farmaci per il trattamento dei carcinomi uroteliali localmente avanzati o metastatici.**

in cui pembrolizumab ha documentato un ORR=24% in 370 pazienti [43].

Altri risultati simili a quelli sono relativi a Nivolumab (anti-PD-1), prima in una popolazione di 78 pazienti chemiotrattati [44] e poi nello studio di fase II CheckMate 275 [45], che hanno portato anche alla sua registrazione da parte dell'FDA e, più recentemente, di EMA, come trattamento di salvataggio in pazienti precedentemente trattati con chemioterapia a base di cisplatino.

Recenti risultati sono disponibili per Durvalumab (anti-PD-L1) [46] e Avelumab (anti-PD-L1) [47], sempre nell'ambito di coorti di espansione di studi di fase I. Anche questi due farmaci sono ora approvati da FDA per il trattamento di salvataggio dopo fallimento di chemioterapia a base di platino [48].

**Studi di combinazione:** risultati iniziali, ma troppo preliminari seppur interessanti, sono disponibili per le combinazioni di nivolumab e ipilimumab, pembrolizumab ed epacadostat, cabozantinib e nivolumab o cabozantinib/nivolumab/ipilimumab.

Particolarmente promettenti sembrano i risultati di farmaci a Target molecolare come ad esempio i pan-inibitori del *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR): erdafitinib, INCB054828, BGJ398 e rogaratinib (BAY-116877), in pazienti con documentate alterazioni molecolari del gene o alterata espressione a livello di mRNA [49]. In particolare, erdafitinib ha recentemente ottenuto l'approvazione condizionale dell'FDA per il trattamento di carcinomi uroteliali con alterazioni molecolari di FGFR. Tale approvazione è seguita ai positivi risultati preliminari dello studio BLC2001, in cui erdafitinib ha ottenuto un ORR del 42% in 59 pazienti trattati con la dose ottimale di 8mg/die (Loriot Y et al. GU-ASCO 2018).

**Bibliografia Capitolo 6. Trattamento della Malattia Metastatica**

1. Sylvester R and Zigeuner R: European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma. Available at: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma>
2. Kikuchi E, Miyazaki J, Yuge K et al: Do metastatic upper tract urothelial carcinomas and bladder carcinoma have similar clinical responses to systemic chemotherapy? A Japanese multi-institutional experience. JPN J Clin Oncol 2015 1-7
3. Xylinas E, Rink M, Margulis V et al: Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. Eur Urol 2012 61(5): 1069-1070
4. Novara G, de Marco V, Dalpiaz O et al: Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: Multi-institutional dataset from three European centers. International Journal of Urology 2009 16(2): 187-191
5. Catto JW, Azzouzi AR, Amira N et al: Distinct patterns of microsatellite instability are seen in tumours of the urinary tract. Oncogene 2003; 22: 8699-706
6. Catto JW, Azzouzi AR, Rehman I et al: Promoter hypermethylation is associated with tumor location stage and subsequent progression in transitional cell carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23: 2903-10
7. Margulis V, Shariat SF, Matin SF et al: Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. Cancer 2009; 115:1224-33
8. Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group Study. J.Clin.Oncol. 1992;10:1066-73.
9. Logothetis CJ, Dexeus F, Finn L et al. A prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC chemotherapy in advanced metastatic urothelial tumors. J.Clin.Oncol. 1990;8:1050-5.
10. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18(17):3068-77.
11. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT 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 Jul 20;23(21):4602-8.
12. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH et al. Randomized Phase III Trial of high dose intensity Methotrexate,

- Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer. Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638-46.
13. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors (EORTC protocol 30924). *Eur J Cancer* 2006;42(1):50-4.
  14. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus M-VAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22:220-8.
  15. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 2000;18(18):3247-55.
  16. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107-13
  17. Bamias A, Dafni U, Karadimou A, et Al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):1011-7.
  18. Giannatempo P, Pond GR, et al. The Impact of Adding Taxanes to Gemcitabine and Platinum Chemotherapy for the First-Line Therapy of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 Apr;69(4):624-33.
  19. Galsky MD, Chen GJ, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2012 Feb;23(2):406-10.
  20. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012 Jan 10;30(2):191-9.
  21. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100(8):1639-45.
  22. Necchi A, Pond GR, et al. Efficacy and Safety of Gemcitabine Plus Either Taxane or Carboplatin in the First-Line Setting of Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2016 May 27.
  23. Bamias A, Efstathiou E, Mouloupoulos LA, et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol.* 2005 Feb;16(2):307-13.
  24. Raggi D, Miceli R, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016 Jan;27(1):49-61.
  25. Bellmunt J, Theodore, C, et al. Randomised phase III trial of vinflunine (V) plus best supportive care (B) compared with B alone a after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009 20(27):4454-61
  26. Bellmunt J, Fougeray R, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013 Jun;24(6):1466-72.
  27. Harshman LC, Fougeray R, et al. The impact of prior platinum therapy on survival in patients with metastatic urothelial cancer receiving vinflunine. *Br J Cancer.* 2013 Nov 12;109(10):2548-53.
  28. Hegele A, Goebell P, et al. Monotherapy with intravenous vinflunine in patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of a platinum-containing regimen: a retrospective analysis of German routine data. *Urol Int.* 2014;92(2):174-9. doi: 10.1159/000354751. Epub 2013 Dec 11.
  29. Castellano D, Puente J, et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer.* 2014 Oct 24;14:779. doi: 10.1186/1471-2407-14-779.
  30. Guglieri-López B, Pérez-Pitarch A, et al. Effectiveness, toxicity, and economic evaluation of vinflunine for the treatment of patients with transitional cell carcinoma in the Spanish outpatient setting. *Anticancer Drugs.* 2015 Sep;26(8):860-5.
  31. Moriceau G, Vallard A, et al. Real-World Vinflunine Outcomes in Bladder Cancer in a Single-Institution Study: Moving Beyond Clinical Trials. *Clin Genitourin Cancer.* 2015 Dec;13(6):588-92.
  32. Pistamaltzian N, Tzannis K, et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs.* 2016 Jan;27(1):48-53.

33. Retz M, de Geeter P, et al. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer*. 2015 Jun 4;15:455. doi: 10.1186/s12885-015-1434-3.
34. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3451-7.
35. Galsky MD, Mironov S, Iasonos A, et al.. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs* 2007;25(3):265-70.
36. Stenberg CN, Calabrò F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with Every-2-Week Gemcitabine and Paclitaxel in Patients with Transitional Cell Carcinoma who have received prior Cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001;92(12):2993-8.
37. Fechner G, Siener R, et al. German Association Of Urologic Oncology (Auo) Bladder Cancer Study Group. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract*. 2006 Jan;60(1):27-31.
38. Galsky MD, Domingo-Domenech J, et al. Definitive Management of Primary Bladder Tumors in the Context of Metastatic Disease: Who, How, When, and Why? *J Clin Oncol*. 2016 Aug 22.
39. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515:558-562.
40. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J, et al. A phase Ia study of MPDL3280A (anti-PDL1): Updated response and survival data in urothelial bladder cancer (UBC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4501).
41. Bellmut J., de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.
42. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909-1920.
43. Balar AV, Galsky MD, Rosemberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.
44. Sharma P, Callahan MK, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Oct 7.
- 45.
46. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 antibody, in urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4502).
47. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2117-2124.
48. Ratta R, Zappasodi R, Raggi D, et al. Immunotherapy advances in uro-genital malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016 Jun 17.
49. Pal SK, Rosenberg JE, Keam B, et al. Efficacy of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1-3 inhibitor, in patients (pts) with previously treated advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC) with FGFR3 alterations. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4517).

## 7. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

### QUESITO CLINICO

**Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?**

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	<p><b>Positiva forte (ove disponibile un team di cure palliative)</b></p> <p><b>Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)</b></p>

*Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE*

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice 1.



## **Appendice: Tabelle GRADE evidence profile**



## QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?	
<b>POPULATION:</b>	Patients with advanced/metastatic cancer
<b>INTERVENTION:</b>	<p>Early palliative care integrated with oncology treatment.</p> <p>Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.</p> <p>Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell' ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i paziente in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.</p> <p>In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.</p>
<b>COMPARISON:</b>	solo practice model
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
<b>SETTING:</b>	outpatients/inpatients
<b>PERSPECTIVE:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLICT OF INTERESTS:</b>	

## ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?																																																
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																										
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● <b>Yes</b></li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.																																															
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																																																
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																										
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>● <b>Moderate</b></li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with solo model</th> <th>Risk with Early palliative care integrated with the oncology</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quality of life</td> <td>The mean quality of life was <b>0 SD</b></td> <td><b>SMD 0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher)<sup>a</sup></td> <td>-<sup>a</sup></td> <td>1190 (6 RCTs)<sup>b</sup></td> <td>⊕○○○ VERY LOW<sup>c,d,e,f,g</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Symptom intensity<sup>h</sup></td> <td>The mean symptom intensity was <b>0 SD</b></td> <td><b>SMD 0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher)<sup>a</sup></td> <td>-<sup>a</sup></td> <td>562 (4 RCTs)<sup>i</sup></td> <td>⊕○○○ VERY LOW<sup>c,g,h</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival (OS)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>HR 1.01</b> (0.77 to 1.31)</td> <td rowspan="2">271 (2 RCTs)<sup>j</sup></td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW<sup>d,g,k,l</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>35 per 100</td> <td><b>35 per 100</b> (28 to 43)</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy in the last week - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Appropriate location of death - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology	Quality of life	The mean quality of life was <b>0 SD</b>	<b>SMD 0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	1190 (6 RCTs) <sup>b</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f,g</sup>		Symptom intensity <sup>h</sup>	The mean symptom intensity was <b>0 SD</b>	<b>SMD 0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	562 (4 RCTs) <sup>i</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,g,h</sup>		Overall Survival (OS)	Study population		<b>HR 1.01</b> (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) <sup>j</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,g,k,l</sup>		35 per 100	<b>35 per 100</b> (28 to 43)	Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-		Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																						
	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology																																														
Quality of life	The mean quality of life was <b>0 SD</b>	<b>SMD 0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	1190 (6 RCTs) <sup>b</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f,g</sup>																																											
Symptom intensity <sup>h</sup>	The mean symptom intensity was <b>0 SD</b>	<b>SMD 0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	562 (4 RCTs) <sup>i</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,g,h</sup>																																											
Overall Survival (OS)	Study population		<b>HR 1.01</b> (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) <sup>j</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,g,k,l</sup>																																											
	35 per 100	<b>35 per 100</b> (28 to 43)																																														
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-																																											
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-																																											

	<table border="1" data-bbox="485 233 1625 331"> <tr> <td>Quality of life - caregiver - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </table> <p>The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p> <p>Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</p> <p>In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I<sup>2</sup>=67%</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</p> <p>Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>I<sup>2</sup>=92%</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm.</p>	Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-		
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-				
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?									
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS							
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>	<p><b>EVENTUALI</b> EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI</p> <p>BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITA DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIA' APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.</p>								

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Very low</b></li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <p>In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I<sup>2</sup>=67% for the quality of life outcome</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>I<sup>2</sup>=92% for the overall survival outcome</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm.</p>	

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI;</li> <li>2. TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE ),</li> <li>3. DISEGNO STATISTICO,</li> <li>4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI</li> <li>5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI</li> <li>6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI (BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").</li> </ol>	

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>● <b>Moderate savings a lungo termine</b></li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI.</p> <p>SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI.</p> <p>NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA.</p> <p>NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● <b>No included studies</b></li> </ul>	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO.</p> <p>SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA.</p> <p>ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● <b>Probably favors the intervention</b></li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso).</p> <p>I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>● <b>Increased</b></li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO.</p> <p>L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI.</p> <p>ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD.</p> <p>L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI.</p> <p>LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.</p> <p>E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE .</p> <p>NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI.</p> <p>E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
<b>PROBLEM</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>DESIRABLE EFFECTS</b>	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
<b>UNDESIRABLE EFFECTS</b>	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	<b>Don't know</b>
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE</b>	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
<b>VALUES</b>	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
<b>RESOURCES REQUIRED</b>	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	<b>Moderate savings</b>	Large savings	Varies	Don't know
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES</b>	Very low	Low	Moderate	High			<b>No included studies</b>
<b>COST EFFECTIVENESS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	No included studies
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	<b>Increased</b>	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

## TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
---	--	--	--

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

## CONCLUSIONS

#### Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**

**OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE,** L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

#### Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.

SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFIRMA IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

#### Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA.

#### Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI. SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI: "SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITÀ DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETÀ E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:10.1177/0300891618792478).

COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI: 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGnosi; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

#### Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIÀ ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRÀ ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

#### Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.