2013

GRUPPO DI STUDIO

TUMORI UROLOGICI

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA VESCICALE MUSCOLO INVASIVO E METASTATICO RACCOMANDAZIONI DEL GRUPPO DI STUDIO

Dipartimento interaziendale ed interregionale Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta
A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino..Presidio Ospedaliero Molinette
C.so Bramante n. 88 – 10126 Torino. Segreteria tel-fax 011/6336889 e-mail: ucr@reteoncologica.it

A cura di:

Paolo Gontero (coordinatore)

Oscar Bertetto

Bruno Castagneto

Silvia Cristina

Paolo De Giuli

Paola Destefanis

Giuseppe Girelli

Alessandra Mosca

Massimo Pasquale

Marcello Tucci

Francesca Vignani

Il documento è stato valutato e validato dal gruppo di studio sui

TUMORI UROLOGICI così composto:

Arena Giuseppe, Aroasio Emiliano, Bellei Luca, Bellis Donata, Bollito Enrico, Camilli Marco, Castagneto Bruno, Chiappino Isabella, Clemente maria, Cristina Silvia, Dal Canton Orietta, Delsignore Alessandro, De Luca Stefano, Destefanis Paolo, Fasolis Giuseppe, Fiorito Chiara, Foscolo Annamaria, Frea Bruno, Gabriele Pietro, Girelli Giuseppe, Gontero Paolo, Guglielmini Pamela Francesca, Marino Gaetano, Minocci Danilo, Miraglia Stefania, Mosca Alessandra, Munoz Fernando, Ortaga Cinzia, Pasquale Massimo, Poggio Massimiliano, Porpiglia Francesco, Randone Donato, Scoffone Cesare, Sirotovà Susanna, Tarabuzzi Roberto, Testore Franco, Tizzani Alessandro, Tonda Laura, Tucci Marcello, Vana Federica, Volpe Alessandro, Zarrelli Giovanni, Zitella Andrea

1. CRITERI DI ACCURATEZZA DELLA DIAGNOSI PATOLOGICA

(S. Cristina, P. De Giuli)

1.1 Notizie clinico-anamnestiche

1.2 Classificazione TNM e grading

1.3 Gestione del materiale da parte dell'urologo

1.4 Gestione del materiale da parte del patologo

1.5 Refertazione

1.5.1 Indicare l'adeguatezza del materiale se tumore invasivo (in caso di TURV)

1.5.2 Tipo istologico

1.5.3 Configurazione del tumore (opzionale)

1.5.4 Grado istologico

1.5.5 Invasione linfo-vascolare

1.5.6 Categoria TNM

1.5.7 Aspetti patologici addizionali (opzionali)

1.5.8 Margini

- **Bibliografia**

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

2.1 Il CAS

2.2 Il medico di famiglia (MdF)

2.3 Il gruppo interdisciplinare di cura (GIC)

2.3.1 Razionale ed obiettivi

2.3.2 Figure indispensabili nel GIC per il tumore della vescica

2.3.3 Collaborazioni con centri diagnostici

2.3.4 Altre figure professionali del GIC

2.3.5 Operatività del GIC

2.4 Accesso ed organizzazione delle cure palliative

2.4.1 Definizione ed operatività delle cure palliative

2.4.2 Unità Operative di Cure Palliative (UOCP)

2.4.3 Tipologia di servizi delle cure palliative

2.5 Associazioni no-profit

2.6 Conclusioni

- **Bibliografia**

3. TERAPIE NEOADIUVANTI (B. Castagneto)

3.1 Evidenze cliniche

3.2 Raccomandazioni delle linee guida

3.3 Conclusioni

- **Bibliografia essenziale**

4. INDICAZIONI E REQUISITI DI QUALITA' DELLA CHIRURGIA RADICALE E DELLE DERIVAZIONI URINARIE (M. Pasquale, P. Gontero)

4.1 CISTECTOMIA

4.1.1 Indicazioni all'intervento

4.1.1.1 Stadio per stadio (Ta-T1 vs T2-T4 vs malattia metastatica)

4.1.1.2 In base all'età/comorbidità (cistectomia nel paziente ottuagenario)

4.1.2 Tecnica chirurgica

4.1.2.1 Standard nel maschio

4.1.2.2 Standard nella femmina

4.1.2.3 Varianti chirurgiche: indicazioni e limiti

4.1.2.3.1 Cistectomia parziale

4.1.2.3.2 Cistectomia seminal/prostate sparing

4.1.2.3.3 Cistectomia nerve sparing: uomo e donna

4.1.2.3.4 Cistectomia con risparmio dell'utero

4.1.2.4 Uretrectomia: indicazioni

4.1.2.4.1 Nell'uomo

4.1.2.4.2 Nella donna

4.1.2.5 Linfoadenectomia (indicazioni, estensione, vantaggi oncologici)

4.1.3 Modalità chirurgica

4.1.3.1 A cielo aperto

4.1.3.2 Robotica/Laparoscopica

4.2 DERIVAZIONI URINARIE: indicazioni, limiti, complicanze.

4.2.1 Ureterocutaneostomia

4.2.2 Ureteroileocutaneostomia/Ureterosigmoidostomia

4.2.3 Neovescica ortotopica

4.2.4 Tasca cutanea continente

4.3 Complicanze della cistectomia e delle derivazioni urinarie

4.4 Qualita' di vita dopo cistectomia e derivazione urinaria

4.5 Requisiti di qualita' della cistectomia

- **Bibliografia essenziale**

5. LA GESTIONE POSTOPERATORIA DEL PAZIENTE OPERATO. (P. Destefanis)

5.1 Raccomandazioni delle Linee Guida Europee

5.1.1 Linee guida EAU

5.1.2 Raccomandazioni Consensus Conference OMS

5.2 Conclusioni

- **Bibliografia essenziale**

6. INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA . (G. Girelli)

6.1 Indicazioni per stadio di malattia

6.1.1 stadio cT2

6.1.2 stadio cT3, T4a, N0

6.1.3 stadio cT4b e/o cN+

6.2 Schema di trattamento e dosi

6.3 Radioterapia nell'anziano o radioterapia palliativa (emostatica)

- **Bibliografia essenziale**

7. I PROTOCOLLI DI TERAPIA BLADDER SPARING (G. Girelli)

7.1 Obiettivi ed indicazioni di un protocollo "bladder sparing"

7.2 Dosi

7.3 Risultati

8. INDICAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE NEL PAZIENTE ANZIANO E/O CON COMORBIDITA' . (B. Castagneto, G. Girelli, M. Pasquale)

8.1 Cistectomia nell'anziano: i dati della letteratura

8.2 L'importanza del CGA nella scelta terapeutica del paziente anziano con carcinoma vescicale muscolo invasivo

8.3 Il test di screening "geriatric assessment screening" (g8)

8.3.1 Definizione ed obiettivi

8.3.2 Il questionario G8

8.4 Iter diagnostico del paziente anziano con tumore vescicale muscolo invasivo

8.5 Considerazioni conclusive sulla cistectomia nell'anziano

8.6 La radioterapia nel paziente anziano

8.6.1 Introduzione

8.6.2 Indicazioni

8.6.3 Risultati

8.6.4 Conclusioni sulla radioterapia nell'anziano

- **Bibliografia essenziale**

9. INDICAZIONI TERAPEUTICHE NELLA MALATTIA METASTATICA

(M. Tucci, A. Mosca, F. Vignani)

9.1 Chemioterapia di I linea in pazienti "fit"

9.1.1 Chemioterapia con schemi contenenti Carboplatino

9.1.2 Combinazioni non contenenti Platino

9.2 Chemioterapia di I linea in pazienti "non fit" o anziani

9.3 Chemioterapia di II linea

- **Bibliografia essenziale**

1. CRITERI DI ACCURATEZZA DELLA DIAGNOSI PATOLOGICA
(S. Cristina, P. De Giuli)

1.1 Notizie clinico-anamnestiche.

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

- Patologie urologiche concomitanti: ostruzioni, calcolosi, procedure invasive tratto urinario ==> utili nella valutazione di mapping bioptico
- Referto cistoscopico: informazioni su sede, estensione e caratteristiche morfologiche della lesione (biopsie e TURB)
- Precedente diagnosi di neoplasia: tipo istologico, grado, sede.
- Riportare eventuali terapie antineoplastiche (intravescicali, sistemiche, immunoterapia, radioterapia) e loro durata
- Multifocalità e voluminosità in cm della neoplasia (al fine di informare il patologo se si tratta di categoria di rischio compatibile con cistectomia radicale nelle neoplasie T1G3

(GIA' FORNITE CON IL REFERTO DELLA CISTOSCOPIA CHE DEVE ESSERE ALLEGATO, QUALORA NON SIA STATO CHIARO DA QUANTO SOPRA)

1.2 Classificazione patologica TNM e grading

Viene raccomandato l'utilizzo dell'ultimo TNM (attualmente quello della 7° edizione; versione italiana 2010)

pT - TUMORE PRIMARIO

pTx Tumore primitivo non accertato
pT0 Non evidenza di tumore
pTa Carcinoma papillare non invasivo
pTis Carcinoma "in situ"
pT1 Tumore che invade il connettivo sub-epiteliale

pT2 Tumore che invade il muscolo

pT2a Tumore invade il muscolo ½ interna

pT2b Tumore invade il muscolo ½ esterna

pT3 Tumore che invade il grasso perivescicale

pT3a Microscopicamente

pT3b Macroscopicamente (massa extravescicale)

pT4 Tumore che invade le seguenti strutture: prostata, utero vagina, parete pelvica, parete addominale

pT4a Invasione di prostata, utero o vagina

pT4b Invasione di parete pelvica o addominale

pN- LINFONODI

pNx Linfonodi regionali non valutabili

pN0 Non metastasi

pN1 Metastasi in un singolo linfonodo nella pelvi vera (ipogastico, otturatorio, iliaco esterno o pre-sacrale)

pN2 Metastasi in più di un linfonodo nella pelvi vera (ipogastico, otturatorio, iliaco esterno o pre-sacrale)

pN3 Metastasi nel/nei linfonodo/i iliaco/i comune/i

pM-METASTASI A DISTANZA

pM0 Non metastasi

pM1 Metastasi a distanza

GRADING

(http://www.iss.it/lgac/docu/cont.php?id=122&tipo=32&lang=1**)**

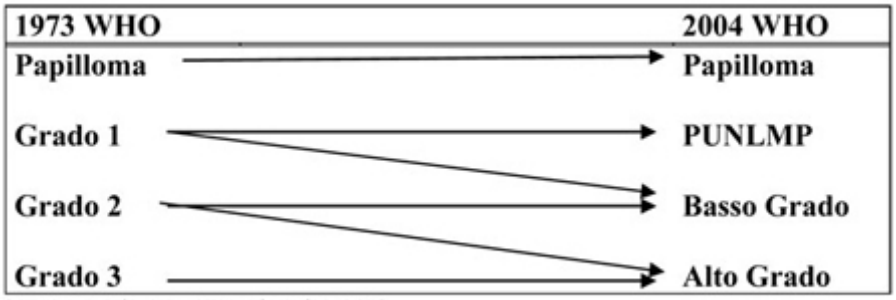
Il grado di queste neoplasie rappresenta da oltre 30 anni argomento di dibattito serrato, in ragione della scarsa riproducibilità delle classificazioni adottate.

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

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

rinnova i concetti esposti nella classificazione WHO 1973 (Mostofi et al, 1973). Siccome la WHO 2004 (secondo le linee nazionali e internazionali) ha una maggiore riproducibilità (se pur modesta e ancora da verificare completamente) rispetto alla WHO 1973 è consigliabile usare quest'ultima o usarle entrambe.

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

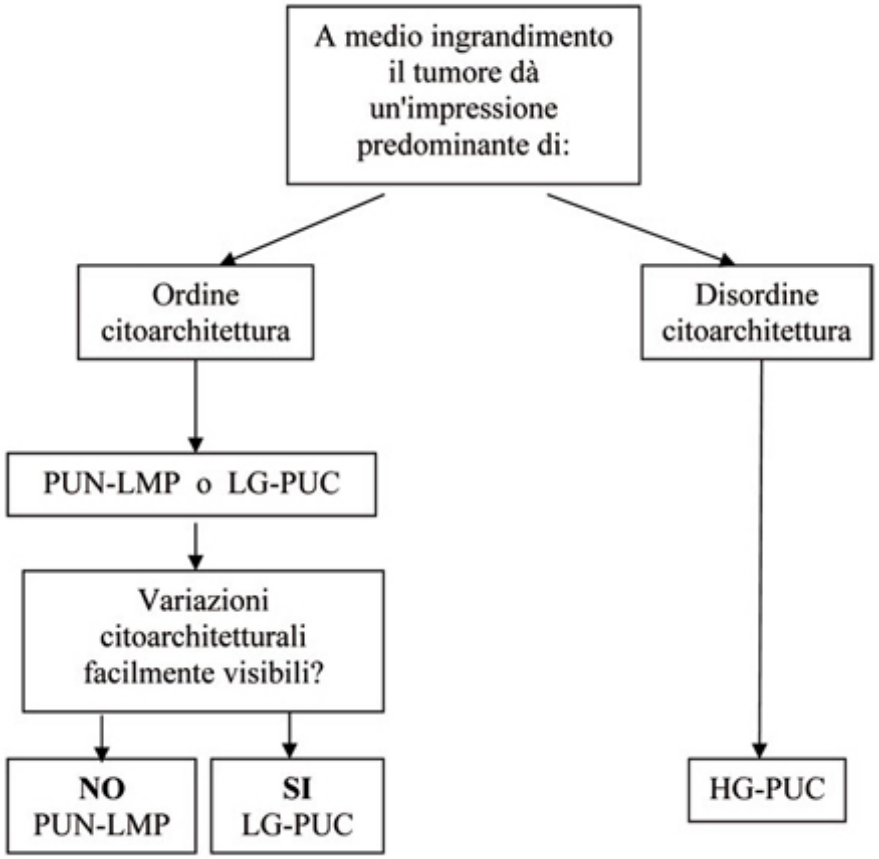


(Lopez-Beltran e Montironi, 2004)

GRADO (WHO 2004)

- Papilloma uroteliale
- Neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale maligno (PUNLMP)
- Carcinoma uroteliale papillare di basso grado
- Carcinoma uroteliale papillare di alto grado

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



1.3 Gestione del materiale da parte dell'urologo

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

1.4 Gestione del materiale da parte del patologo

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

(n.b. E' IL REFERTO CISTOSCOPICO CHE FORNISCE I DATI ESSENZIALI DI DIMENSIONI E MULTIFOCALITA')

- CISTECTOMIA - ESAME ISTOLOGICO INTRAOPERATORIO: può essere raccomandato inviare routinariamente i margini ureterali all'esame istologico estemporaneo SE si è in presenza di CIS **E** di TUMORE MULTIFOCALE.

I MARGINI DEVONO ESSERE INVIATI DAL CHIRURGO,

CON FILO DI REPERE PROSSIMALE.

Nella donna è raccomandato l'invio di una biopsia del margine uretrale all'esame intraoperatorio prima di eseguire una sostituzione vescicale (un'estensione di malattia alla parete vaginale anteriore rappresenta una controindicazione alla sostituzione vescicale ortotopica nella donna)

Cistectomia: fissare i campioni con Formalina Neutra Tamponata il prima possibile dopo apertura della vescica e misurare

- la lunghezza dell'uretra (femminile)
  - Includere almeno 3 sezioni dell'area tumorale
  - Includere l'intera sezione dei margini ureterali e del margine uretrale
  - Se non evidente macroscopicamente la neoplasia (per pregresse TURV o chemioterapie) prelevare tutta l'area retratta/ulcerata eventualmente evidente
  - Isolare tutti i linfonodi; qualora non ben evidenti, includere l'intero materiale
  - Se evidente nodulo neoplastico perivescicale, senza evidente linfonodo, considerare questo come N+
  - I linfonodi vanno misurati sul vetrino

1.5 Refertazione

1.5.1 Indicare l'adeguatezza del materiale se tumore invasivo (in caso di TURV)

- Muscularis propria (muscolo detrusore) non identificata
- Muscularis propria (muscolo detrusore) presente
- Presenza di tonaca muscolare "indeterminata" (non distinguibile sicuramente se muscolaris mucosae o propria)

1.5.2 Tipo istologico

1.5.3 Configurazione del tumore (opzionale)

+ Papillare

+ Solido/nodulo

+ Piatto

+ Ulcerato

+ Indeterminato

+ Altro (specificare):

1.5.4 Grado istologico

- Non applicabile

- Carcinoma uroteliale:

  - Basso grado
  - Alto grado

- Carcinoma squamocellulare o adenocarcinoma

  - GX: grado non applicabile
  - G1: ben differenziato
  - G2: moderatamente differenziato
  - G3: poco differenziato

- Altri carcinomi (specificare):

  - Basso grado
  - Alto grado

1.5.5 Invasione Linfo-Vascolare

- Non identificata
- Presente
- Indeterminata

Parametri obbligatori nelle TURV per i T1 (in quanto distinguono i casi T1 da proporre alla cistectomia):

- Se è presente la variante istologica micropapillare (DI SOLITO MUSCOLO-INVASIVO GIA' ALL'ESORDIO)
- Se coesiste o meno CIS in T1G3

1.5.6 Categorie TNM

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

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

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

1.5.7 Aspetti patologici addizionali (opzionali)

+ Aspetti infiammatori/rigenerativi

+ Modificazioni terapia-correlate

+ Cistite cistica e ghiandolare

+ Metaplasia squamosa

+ Metaplasia Intestinale

+ Altro (specificare): _____

1.5.8 Margini

- Margini non valutabili
- Margini interessati dal carcinoma invasivo
  - Margine ureterale
  - Margine uretrale
  - Margine profondo su tessuti molli
- Margini interessati dal carcinoma "in situ"/carcinoma uroteliale di alto grado non invasivo
  - Margine ureterale
  - Margine uretrale
- Margini non interessati da carcinoma invasivo/in situ/ non invasivo di alto grado
  - Distanza del carcinoma dal margine più vicino (specificare il margine)
  - Altri aspetti sul margine
    - Displasia di basso grado
    - Carcinoma uroteliale di basso grado non invasivo

Bibliografia

- M. Babjuk , et al Euroepan Association of urology 2012. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) (http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer.pdf)
- Eble JN Young RH Carcinoma of the urinay bladder: a review of its diverse morphology. Semin Diagn Pathol 1997; 14(2): 98-108

- Eble JN, sauter G, Epstein JI, Sesterhenn JA. Tumours of the Urinary System and male Genital organs, chapter 2. WHO Lyon 2004. IARC Press.
- Lopez-Beltram A, Bollito E, Luque RJ, Vicioso L, Anglada R, A practical approach to bladder sampling and diagnostic reporting of pathological findings. Pathologica 2001a; 93 (6): 688-92
- UICC TNM Classificazione dei tumori maligni settima edizione a cura di Leslie Sobin, Mary Gospodarowicz, Christian Wittekind.(7° ed 2009) Pubblicato da Raffaello Cortina editore, Milano 2010.

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

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

L'accesso alla Rete Oncologica può avvenire tramite il medico di famiglia (MdF), un medico specialista, il passaggio in PS o da altro reparto ospedaliero. In ogni caso, il paziente dovrebbe essere indirizzato al Centro di Accoglienza e Servizi (CAS), cui è demandata, nell'ambito della Rete Oncologica, la presa in carico iniziale e l'attivazione del Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC).

2.1 CAS

Il CAS ha il compito di:

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

In ogni caso la continuità terapeutica deve essere garantita con lo scambio di informazioni e conoscenze e attraverso la collaborazione fra servizi ospedalieri specialistici e servizi di cure palliative, MdF e altri operatori del Distretto, al fine di migliorare l'assistenza complessiva e la qualità di vita del paziente stesso. Deve essere garantita al paziente oncologico la continuità assistenziale, attraverso la condivisione delle informazioni, tra Gruppo Interdisciplinare di Cure, Unità Operative di Cure Palliative e servizi di Medicina Generale.

2.2 Medico di Famiglia (MdF)

Il MdF svolge un ruolo molto importante nella gestione dell'assistenza al paziente al momento dell'esordio sintomatico della malattia; dal momento in cui sia in grado di porre un fondato sospetto di patologia oncologica il MdF è responsabile dell'accesso informato del paziente alla Rete Oncologica, affianca il paziente durante tutta la sua permanenza presso i servizi della Rete e

contribuisce alla presa in carico globale del paziente e dei suoi familiari, garantendo un percorso informato attraverso i servizi in ciascuna fase della malattia.

Il MdF prende in carico il paziente per tutto l'iter di stadiazione, trattamento e follow-up, in collaborazione con gli specialisti e il Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC). Si occupa inoltre dell'attivazione e coordinamento dell'assistenza domiciliare integrata (ADI) che coinvolge varie figure professionali.

2.3 Gruppo Interdisciplinare di Cura (GIC)

2.3.1 Razionale ed obiettivi

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

Dal momento che il percorso terapeutico per i tumori della vescica può non essere univoco, sarebbe opportuno che i pazienti a cui è stato diagnosticato un tumore della vescica (con conferma istologica) fossero gestiti in maniera multidisciplinare nell'ambito di un Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC).

Principale scopo del GIC è di pianificare nel modo migliore il trattamento del singolo paziente valutando le possibili opzioni terapeutiche disponibili. Queste possibilità dovrebbero essere discusse da un componente con il paziente a nome di tutto il GIC. Il paziente deve ricevere tutte le informazioni necessarie per orientarsi tra le possibili opzioni terapeutiche considerate appropriate.

2.3.2 Figure indispensabili nel GIC per il tumore della vescica:

- Urologo
- Radioterapista
- Oncologo clinico.

2.3.3 Collaborazioni con centri diagnostici

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

- radiologo
- patologo
- medico di medicina nucleare

2.3.4 Altre figure professionali del GIC

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

- personale infermieristico

- fisioterapista
- psicologo
- palliativista
- nutrizionista

2.3.5 Operatività del GIC

- Ognuna delle figure professionali afferenti al GIC dovrebbe farsi garante con il paziente della valutazione collegiale, ma in particolar modo questo obiettivo deve essere perseguito dalle figure professionali coinvolte in ogni fase della malattia, dal momento iniziale, potenzialmente guaribile, alla terapia palliativa.

- **In ogni fase del trattamento il paziente deve essere informato a quale membro del GIC riferirsi.**
- **I partecipanti al GIC non devono necessariamente appartenere alla stessa struttura.**
- **Le diverse professionalità coinvolte nel GIC devono operare in modo coordinato e i percorsi diagnostici terapeutici condivisi per stadio di malattia devono essere stati discussi in modo collegiale e definiti per iscritto.**

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

2.4 Accesso e organizzazione delle cure palliative

2.4.1 Definizione ed operatività delle cure palliative

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

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

2.4.2 Unità Operative di Cure Palliative (UOCP)

Costituiscono il punto di sintesi e di svincolo fra cure specialistiche e cure primarie, garantendo continuità terapeutica, assistenziale e organizzativa al paziente preso in carico nella fase avanzata della patologia oncologica. Nella fase terminale i trattamenti palliativi dovrebbero essere garantiti al paziente attraverso le UOCP, in collaborazione con i servizi territoriali e il MdF.

2.4.3 Tipologia di servizi delle cure palliative

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

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

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

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

La rete di cure palliative deve assicurare al paziente un supporto efficace e garantire la continuità assistenziale, in collaborazione con il MdF, al fine di evitare il ricorso a prestazioni inappropriate e ad elevata intensità di consumo di risorse, quale ad esempio gli accessi al DEA e i ricoveri per acuti.

Un efficace supporto palliativo al domicilio, al paziente che lo desideri, consente una maggiore tutela della qualità di vita e un minor impatto economico per il servizio sanitario.

L'eventuale ricorso all'hospice, quando la permanenza al domicilio non sia più sostenibile,

rappresenta un'alternativa assistenziale costo efficace rispetto al ricovero ospedaliero ordinario.
E' importante prospettare le diverse alternative al paziente e, previo suo consenso, alla famiglia, per dare l'opportunità dell'esercizio informato della scelta.

2.5 Associazioni no-profit

Nella Regione Piemonte sono attive alcune associazioni no-profit dedicate ad offrire solidarietà e supporto pratico e psicologico ai pazienti affetti da neoplasia e alle loro famiglie.
Nell'ambito della Rete Oncologica, il paziente deve essere informato circa l'esistenza di queste associazioni. I pazienti e le loro famiglie possono rivolgersi al CAS, soprattutto nella fase avanzata della malattia, in particolare per:

- **avere informazioni sulle associazioni no-profit operanti nella zona;**
- **avere informazioni approfondite circa i propri diritti ed i servizi disponibili;**
- **ricevere assistenza domiciliare gratuita da parte di personale medico ed infermieristico;**
- **ricevere supporto psicologico da parte di psicologi ed operatori qualificati;**
- **usufruire della presenza di una persona disponibile per necessità di tipo pratico.**

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

2.6 Conclusioni

L'utilità di un approccio multidisciplinare al paziente oncologico è sostenuto da anni in diversi paesi, in particolare in quelli dotati di un servizio sanitario pubblico. Di seguito sono sintetizzati i principali vantaggi che dovrebbero derivare da una gestione multidisciplinare del paziente oncologico:

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

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

3. TERAPIE NEOADIUVANTI (B. Castagneto)

L'opzione di trattamento chemioterapico neoadiuvante nel carcinoma uroteliale muscolo-invasivo della vescica è da anni argomento di indiscusso interesse e dibattito.

Il vantaggio della chemioterapia primaria, oltre al possibile downstaging ed al controllo delle eventuali metastasi occulte, si basa su una maggiore tollerabilità rispetto ad una terapia adiuvante da somministrare ad un set di pazienti dopo un trattamento chirurgico decisamente debilitante.

Il limite di tale approccio è stato nel recente passato correlato all'eccessiva tossicità dello schema di chemioterapia standard di riferimento, ossia l'MVAC (methotrexate-vinblastina-adriamicina-cisplatino). Più recentemente la polichemioterapia di associazione cisplatino-gemcitabina si è dimostrata più attiva dell'MVAC nella fase avanzata di malattia.

3.1 Evidenze cliniche.

Una meta-analisi pubblicata nel 2003 su Lancet per conto dell'Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration, in cui vengono analizzati i dati di ben 2688 pazienti, ha evidenziato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza globale, con un HR di 0.87, per gli schemi di polichemioterapia comprendenti cisplatino. A conferma dell'importanza di tale studio basti sottolineare che esso ha preso in considerazione l'88% dei pazienti reclutati in tutti i trials randomizzati conosciuti in cui era stato utilizzato il platino, da solo o in combinazione, come terapia neoadiuvante in confronto al solo trattamento locale.

Pochi anni dopo è stato pubblicato su European Urology un aggiornamento di tale meta-analisi comprendente 3005 pazienti che costituivano il 98% dei pazienti inseriti nella totalità dei trials noti. Sostanzialmente tale update ha confermato i dati dello studio di Lancet ed ha consentito di escludere una forte evidenza per un differente effetto della chemioterapia neoadiuvante in base all'età, al sesso, alle categorie T ed N ed al performance status.

Sempre su European Urology, in base ad un'ulteriore metanalisi pubblicata nel 2012 la chemioterapia neoadiuvante di combinazione a base di cisplatino è stata considerata un ben definito standard in grado di migliorare la sopravvivenza complessiva nel carcinoma muscolo invasivo della vescica, mentre non sono stati individuati sufficienti dati a supporto del trattamento adiuvante.

Nell'ambito degli studi randomizzati di fase III si può definire ben rappresentativo, per i qualificati gruppi cooperativi che vi hanno partecipato, un trial che ha valutato il confronto fra chemioterapia primaria a base di cisplatino, metotrexate e vinblastina seguita da trattamento locale con radioterapia o chirurgia o radioterapia più chirurgia versus solo trattamento locale. A tale esperienza, infatti, hanno partecipato il National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group, l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, l'Australian Bladder Cancer Study Group, il National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, il Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group ed il Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group. I risultati, ad un follow-up mediano di più di 8 anni per i pazienti ancora viventi, riguardano 976 pazienti reclutati in 106 istituti di 20 nazioni e depongono per una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte del 16% (HR, 0.84; 95% CI 0.72-0.99) dopo chemioterapia neoadiuvante. Pertanto gli autori concludono che tale trattamento seguito da terapia locale dovrebbe essere considerato come lo stato dell'arte nei confronti della sola cistectomia o radioterapia per il cancro della prostata profondamente invasivo.

3.2 Raccomandazioni delle Linee Guida.

Linee guida EAU

Il gruppo di lavoro sul carcinoma vescicale della Rete Oncologica della Regione Piemonte e Valle D'Aosta, nell'ambito delle linee guida internazionali disponibili, ha stabilito di utilizzare come riferimento privilegiato, ove possibile, le linee guida dell'EAU (Associazione Europea di Urologia). Nell'ultimo aggiornamento del 13 Marzo 2013 di tali linee guida viene evidenziato che "la chemioterapia neoadiuvante di combinazione a base di cisplatino migliora la sopravvivenza globale a prescindere dal tipo di trattamento definitivo" (LE: 1a). Ne consegue una forte raccomandazione: "la chemioterapia neoadiuvante è raccomandata per il cancro della vescica in stadio T2-T4, cN0M0 e dovrebbe sempre prevedere un trattamento di combinazione a base di cisplatino" (raccomandazione di Grado A, basata su studi clinici di buona qualità e consistenza includenti almeno uno studio randomizzato). Viene specificato anche che la chemioterapia neoadiuvante non è raccomandata in pazienti con PS>2 e/o con funzionalità renale compromessa (raccomandazione di Grado B, basata su studi clinici ben condotti, ma in assenza di studi randomizzati).

Linee guida NCCN

Per quanto riguarda altre accreditate linee guida di riferimento internazionali, quella del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) prevede per il carcinoma vescicale

muscolo invasivo, in alternativa alla cistectomia radicale, l'intervento chirurgico preceduto dalla chemioterapia neoadiuvante secondo uno schema comprendente cisplatino in base ad un'evidenza e consenso di categoria 1 (alto livello di evidenza, consenso uniforme a livello di NCCN che l'approccio è appropriato).

Linee guida National Cancer Institute

Anche le indicazioni del PDQ (Physician Data Query) del National Cancer Institute, in base agli studi randomizzati ed alle metanalisi precedentemente citati, suggeriscono che "è ragionevole offrire una chemioterapia neoadiuvante di combinazione a base di cisplatino prima della cistectomia in pazienti con carcinoma della vescica muscolo-invasivo".

3.3 Conclusioni.

In conclusione, tenendo conto delle evidenze e delle raccomandazioni citate, per il carcinoma della vescica muscolo-invasivo, in casi opportunamente selezionati, sembra ragionevole prevedere un trattamento neoadiuvante polichemioterapico comprendente il cisplatino. Dal momento che, rispetto allo schema MVAC, la combinazione cisplatino-gemcitabina ha dimostrato in fase avanzata una maggiore efficacia ed un minor profilo di tossicità, ne consegue che tale associazione potrebbe essere considerata la più opportuna.

- **Bibliografia essenziale**

- Grossman HB et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Eng J Med 2003; 349:859)
- Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methtrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. Ann Oncol. 2006 May;17 Suppl 5:v118-22
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. The Lancet 2003; 361:1927-34
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patients data. Eur Urol 2005; 48:202-6
- Meeks JJ, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2012; 62(3):523-33)
- International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced

Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, the Australian Bladder Cancer Study Group, the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group, and Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico 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(16):2171-77

4. INDICAZIONI E REQUISITI DI QUALITA' DELLA CHIRURGIA RADICALE E DELLE DERIVAZIONI URINARIE (M. Pasquale, P. Gontero)

4.1 Cistectomia

4.1.1 Indicazioni all'intervento

- La cistectomia radicale eseguita prima della progressione del tumore vescicale in malattia muscolo-invasiva può essere distinta in due categorie:

  - Cistectomia immediata (eseguita immediatamente dopo la diagnosi di malattia non muscolo-invasiva)

  - Cistectomia precoce (eseguita entro un breve intervallo di tempo dopo fallimento della terapia endovescicale con BCG).

  Ci sono diverse ragioni per porre indicazione alla cistectomia radicale in pazienti con tumore vescicale non muscolo-invasivo:

- La capacità stadiante della resezione vescicale endoscopica (TURB) è bassa, essendo il 27 – 51 % dei pazienti con malattia non muscolo invasiva (T1G3) sottoposti a cistectomia radicale risultati positivi per malattia muscolo invasiva (LE 3)
- Alcuni pazienti con malattia non muscolo-invasiva presentano una progressione in malattia muscolo invasiva. E' necessario quindi correlare la malattia non muscolo-invasiva al rischio di recidiva e di progressione
- Si è osservato retrospettivamente che pazienti con malattia non muscolo-invasiva a rischio di progressione, sottoposti a cistectomia precoce, hanno un tasso di sopravvivenza migliore rispetto a quelli che hanno eseguito una cistectomia più tardivamente (LE 3)
- Il potenziale beneficio della cistectomia radicale deve essere correlato al rischio di morbidità e alla qualità della vita dopo la cistectomia.

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

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

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

I pazienti devono essere informati dei rischi e dei benefici di entrambe le procedure. In pazienti con neoformazioni refrattarie al trattamento con BCG la cistectomia deve essere fortemente raccomandata. Infatti il ritardo della cistectomia potrebbe condurre a un peggioramento della sopravvivenza(LE3).In pazienti nei quali la cistectomia è eseguita in uno stadio di malattia non muscolo-invasiva la sopravvivenza a 5 anni è dell' 80 %. (LE3)

4.1.1.2 Cistectomia in stadio T2-T4a

La cistectomia, eventualmente preceduta da chemioterapia neoadiuvante, nel carcinoma muscolo-invasivo è il trattamento di scelta negli stadi T2-T4b, N0–Nx, Mo.

Si è osservata una stretta correlazione fra il tempo intercorso tra diagnosi di carcinoma vescicale muscolo-invasivo e cistectomia e lo stadio patologico o la prognosi della malattia. I pazienti sottoposti a cistectomia più di 90 giorni dopo la diagnosi di malattia muscolo-invasiva presentano un significativo incremento di malattia extravescicale (81%) rispetto a quelli sottoposti a cistectomia entro 90 giorni dalla diagnosi(52%).

Similmente la sopravvivenza libera da malattia sembra essere migliore nei pazienti sottoposti a cistectomia entro 90 giorni dalla diagnosi rispetto a quelli sottoposti a chirurgia dopo 90 giorni. Il ritardo della cistectomia ha effetti non solo sul risultato del trattamento ma anche sul tipo di derivazione. Nel tumore vescicale organo-confinato il tempo medio dalla prima diagnosi alla cistectomia è risultato di 12.2 mesi nei pazienti sottoposti a neovescica e di 19,1 mesi in quelli sottoposti a condotto ileale.

4.1.1.1.3 Cistectomia in stadio T4b e malattia metastatica

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

paziente rimane un grosso problema clinico. In genere questi pazienti sono candidati a trattamenti con intento palliativo quali ad esempio la radioterapia palliativa.

Nei tumori localmente avanzati complicati da sanguinamento la cistectomia con derivazione urinaria è un trattamento altamente invasivo gravato da elevata morbilità. Dovrebbe quindi essere considerato solo in assenza di opzioni alternative. In pazienti con malattia localmente avanzata la cistectomia radicale con derivazione urinaria può essere presa in considerazione per alleviare sintomi quali dolore, sanguinamento ricorrente, urgenza minzionale e per prevenire la formazione di fistole.

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

4.1.1.2 Cistectomia in base all' età/comorbidità

Vedi capitolo 8: INDICAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE NEL PAZIENTE ANZIANO E/O CON COMORBIDITA'

4.1.2 Tecnica chirurgica

4.1.2.1 Cistectomia radicale standard nel maschio

La tecnica standard prevede l'asportazione completa della vescica, della prostata, delle vescichette seminali, della parte distale degli ureteri e la linfoadenectomia loco-regionale. Qualora si preveda di eseguire una neovescica è necessario preservare la funzione dello sfintere uretrale esterno.

4.1.2.2 Cistectomia radicale standard nella femmina

La cistectomia radicale nella femmina prevede l'asportazione della vescica, dell'uretra, della vagina adiacente, dell' utero, degli annessi, della parte distale degli ureteri e la linfoadenectomia loco-regionale. Qualora si preveda di confezionare una neovescica, la parete anteriore della vagina non deve essere asportata al fine di preservare la funzione del rabdomiosfintere e consentire l'applicazione di punti di sospensione per la successiva anastomosi neovescico-uretrale.

In entrambi i sessi, l'estensione del segmento ureterale da rimuovere con la vescica è da correlare alla situazione oncologica (estensione del tumore, presenza di carcinoma in situ) e al tipo di derivazione urinaria da eseguire. Si è osservato che la positività dei margini ureterali si correla alla presenza di carcinoma in situ della vescica o alla multifocalità, pertanto in presenza di queste condizioni può essere raccomandato inviare routinariamente i margini ureterali all'esame istologico estemporaneo.

4.1.2.3 Varianti chirurgiche: indicazioni e limiti

4.1.2.3.1 Cistectomia parziale

La cistectomia parziale può essere indicata in neoplasie monofocali, lontane dal trigono, in assenza di carcinoma in situ. Tuttavia non esistono evidenze sufficienti per essere proposta come opzione terapeutica.

4.1.2.3.2 Cistectomia seminal/prostate sparing

Recentemente sono state proposte variazioni chirurgiche rispetto alla tecnica standard con lo scopo di migliorare la qualità della vita dei pazienti. A tal fine si è proposto di conservare parte della prostata e le vescichette seminali per ottimizzare il mantenimento della funzione erettile e della continenza urinaria.

Queste tecniche chirurgiche devono essere attentamente valutate per non incrementare il potenziale rischio oncologico (LE3). La conservazione della porzione periferica della prostata in corso di cistectomia "prostate sparing" espone ad un rischio di sviluppare un adenocarcinoma prostatico incidentale nel 23-54% che nel 29% dei casi può essere clinicamente significativo. E' necessario inoltre tener presente che un carcinoma uroteliale può essere presente anche a livello dell'uretra prostatica. In alcune casistiche solo il 26 – 33% dei pazienti sottoposto a cistectoprostatectomia non presentavano né un adenocarcinoma prostatico né un carcinoma uroteliale a livello dell' uretra prostatica.

Un'altra variante tecnica prevede invece il solo risparmio delle vescichette seminali in corso di cistoprostatectomia radicale allo scopo di preservare il sistema nervoso autonomo del plesso pelvico ed ottenere migliori risultati su potenza e continenza. Tale tecnica sembra ottimizzare i risultati sulla continenza urinaria a fronte di un rischio oncologico minimo.

Queste tecniche di cistectomia con risparmio della prostata o delle vescicole seminali richiedono però una validazione con casistiche più ampie e follow-up più lunghi.

4.1.2.3.3 Cistectomia nerve sparing nell'uomo e nella donna

Nell'uomo il fascio vasculo-nervoso deputato all'erezione può essere danneggiato in 2 punti durante una cistoprostatectomia : 1) posterolateralmente alla prostata e 2) dietro le vescicole seminali. Se l'estensione della malattia non ha interessato queste aree, la potenza può venire conservata. Il recupero della funzione erettile dopo cistoprostatectomia "nerve-sparing" si attesta intorno al 50%. La radicalità oncologica non sembra variare rispetto alla cistectomia standard, essendo i tassi di recidiva sovrapponibili nelle due tecniche.

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

dimostrato che la fibre nervose dal plesso pelvico corrono lungo le pareti laterali della vagina portandosi verso il collo della vescica. Lasciando in sede le pareti laterali della vagina e con un' attenta dissezione del collo della vescica l' innervazione dell' uretra può essere preservata. Anche se questa tecnica consente un miglioramento funzionale, relativamente alla radicalità oncologica sono necessarie casistiche più ampie e follow-up più lunghi.

4.1.2.3.4 Cistectomia con risparmio dell'utero

La conservazione dell'utero, se non prolassato, consente di mettere la neovescica in una posizione più "fisiologica". Tale posizione è utile ai fini della continenza e della prevenzione della ritenzione cronica. In casi selezionati (donna giovane, sessualmente attiva , in assenza di coinvolgimento del collo vescicale) è possibile risparmiare utero e annessi. In tal modo larga parte del plesso pelvico viene risparmiato e si ha un buon funzionamento dello sfintere uretrale esterno. Inoltre il sistema sospensore pelvico è integro, l'erniazione della neovescica attraverso la parete vaginale anteriore è meno probabile così come la ritenzione urinaria cronica. Quando si decide di risparmiare utero ed annessi in corso di cistectomia è necessario escludere attentamente la presenza di malattia a livello del collo vescicale. Si è infatti osservato in studi su pezzi anatomici che la presenza di interessamento del collo della vescica correla in modo significativo con l'infiltrazione di parete vaginale e uretra. Tuttavia per una validazione effettiva di questa tecnica in merito alla radicalità oncologica sono anche qui necessarie casistiche più ampie e follow-up più lunghi.

4.1.2.4 Uretrectomia: indicazioni

4.1.2.4.1 Uretrectomia nell'uomo

E' necessaria una distinzione fra uretrectomia profilattica (immediata o differita dopo conferma istologica di carcinoma nell'uretra prostatica) ed uretrectomia in caso di recidiva uretrale. Il fattore di rischio maggiore per recidiva uretrale è rappresentato dall'interessamento dell'uretra prostatica da parte di carcinoma. L'esame istologico estemporaneo del margine distale dell'uretra, qualora sia negativo, è sufficiente ad escludere recidive uretrali. L'uretrectomia profilattica o differita non incide in modo significativo sulla sopravvivenza o sulle comorbidità. Pertanto un margine uretrale distale negativo all'esame istologico estemporaneo sembra essere sufficiente per escludere la necessità di una uretrectomia immediata. Pure in presenza di estensione neoplastica all'uretra prostatica, l'uretrectomia differita sembra non incidere sulla sopravvivenza. La letteratura disponibile permette solo bassi livelli di evidenza.

4.1.2.4.2 Uretrectomia nella donna

Nella donna, il fattore di rischio maggiore per interessamento uretrale da parte di un carcinoma a

cellule transizionali è la presenza di neoplasia a livello del collo vescicale. L'interessamento tumorale del collo vescicale può rappresentare una controindicazione al risparmio dell'uretra. Non esistono dati circa i rischi potenziali del risparmio dell'uretra ai fini di una ricostruzione vescicale poichè nella donna non è noto il significato clinico dell'uretrectomia profilattica o in caso di recidiva.

4.1.2.5 Linfoadenectomia

La linfoadenectomia standard nel carcinoma vescicale prevede la rimozione dei linfonodi della biforcazione iliaca comune, dell'iliaca interna, i linfonodi presacrali, gli otturatori ed i linfonodi iliaci esterni. Il confine dell'estensione laterale è rappresentato dal nervo genitofemorale, mentre il limite caudale dalla vena circonflessa iliaca, dal legamento lacunare e dal linfonodo di Cloquet. La negatività dei linfonodi pelvici di solito esclude la presenza di malattia in altri distretti linfonodali. La sopravvivenza libera da malattia è correlata al numero di linfonodi rimossi, anche in assenza di malattia linfonodale. Sebbene non sia stato definito il numero minimo di linfonodi da rimuovere, l'asportazione di 10-15 linfonodi sembra sufficiente per una valutazione adeguata dello stato linfonodale.

4.1.3 Modalità chirurgica

4.1.3.1 A cielo aperto

La cistectomia radicale "a cielo aperto" rappresenta oggi la modalità di approccio chirurgico standard.

4.1.3.2 Robotica/Laparoscopica

Esperienze preliminari hanno dimostrato come la parte demolitiva dell'intervento di cistectomia radicale sia "fattibile" sia con tecnica laparoscopica che con tecnica robotica. La tecnica robotica ha acquisito una maggiore popolarità rispetto a quella laparoscopica in virtù dei vantaggi offerti dalla visione tridimensionale e dai maggiori gradi di libertà degli strumenti operativi. I dati al momento disponibili hanno dimostrato complicanze non superiori alla tecnica a cielo aperto, mentre il breve follow up non consente al momento una valutazione dei risultati oncologici. Nella maggior parte delle esperienze iniziali la derivazione urinaria è stata condotta con approccio a cielo aperto sebbene siano state riportate esperienze preliminari di derivazione urinaria eseguita con tecnica robotica. La cistectomia radicale laparoscopica e robotica rappresentano oggi una tecnica chirurgica ancora sperimentale. In particolare, il confezionamento intracorporeo della derivazione urinaria rappresenta oggi una metodica molto complessa di cui esistono esperienze esclusivamente preliminari

4.2 DERIVAZIONI URINARIE: indicazioni, limiti, complicanze

4.2.1 Ureterocutaneostomia

Dati retrospettivi e con breve follow up hanno evidenziato come l'ureterocutaneostomia (anastomosi diretta dell'uretere alla cute addominale) sia la derivazione urinaria con il numero minore di complicanze. Purtuttavia dati storici riportano per questo tipo di derivazione urinaria un rischio maggiore di stenosi a livello dell'abbocco cutaneo (dovuto all'effetto compressivo da parte della fascia dei muscoli addominali) e di infezioni urinarie ascendenti. L'ureterocutaneostomia è sicuramente la derivazione urinaria gravata da minore invasività dal punto di vista chirurgico.

4.2.2 Ureteroileocutaneostomia ed Ureterosigmoidostomia

L'ureteroileocutaneostomia o condotto ileale (la cui tecnica più diffusa di anastomosi ureteroileale è quella secondo Bricker) è una derivazione urinaria gravata da complicanze a lungo termine inferiori rispetto alle tasche continenti ed alle derivazioni ortotopiche. Rappresenta la derivazione urinaria più diffusa al mondo.

La derivazione urinaria nel tratto sigma-retto comporta la commistione delle urine con le feci. Questo tipo di derivazione urinaria è oggi poco praticata a motivo del rischio di complicanze, in primis infezioni renali ascendenti.

4.2.3 Neovescica ortotopica

Sebbene la sostituzione vescicale ortotopica venga percepita come la derivazione con un maggiore indice di gradimento da parte del paziente, non esistono studi comparativi di qualità della vita a supporto di questa affermazione. Va sottolineato come non esistano però questionari validati per misurare la qualità della vita di un paziente portatore di derivazione urinaria.

La presenza di insufficienza renale (valori di creatininemia $\geq$ 150 micromoli/L o di filtrato glomerulare $\leq$ 50 ml/min) rappresenta una controindicazione all'esecuzione di una derivazione urinaria continente. L'anastomosi uretero-intestinale dovrebbe essere eseguita in modo diretto. Ciò comporta un rischio di reflusso neovescico-ureterale molto basso (2.7%). L'utilizzo di tecniche antireflusso per l'anastomosi uretero-ileale aumenta invece il rischio di stenosi anastomotica ed è pertanto sconsigliato. La presenza di interessamento dell'uretra distale da parte di neoplasia è una controindicazione alla sostituzione ortotopica di vescica ed andrebbe esclusa pre-operatoriamente mediante biopsie mirate nell'uomo. Nella donna è raccomandato l'invio di una biopsia del margine uretrale all'esame intraoperatorio prima di eseguire una sostituzione vescicale. Un'estensione di malattia alla parete vaginale anteriore rappresenta altresì una controindicazione alla sostituzione vescicale ortotopica nella donna.

La percentuale di uomini con vescica ortotopica che riporta una buona continenza diurna e notturna è rispettivamente del 92% e 76%. Tali percentuali non differiscono significativamente nelle donne

(80% e 70% rispettivamente). La ritenzione urinaria (descritta nel 50% dei casi a 5 anni) e la fistola neovescico-vagnale (1-5%) rappresentano complicanze peculiari della neovescica femminile. Una donna cui si propone la vescica ortotopica deve essere avvista della possibilità di dover eseguire cateterismi ad intermittenza.

Sebbene non esistano limiti di età per una derivazione vescicale ortotopica, la maggior parte dei pazienti dopo i 70 anni opta per un condotto ileale poiché il decorso postoperatorio è meno pesante ed il rischio di incontinenza significativo.

4.2.4 Tasca cutanea continente

La tasca cutanea continente rappresenta un intervento ad elevata complessità chirurgica, con un alto tasso di complicanze ed una percentuale significativa di reintervento. Rappresenta una seconda scelta rispetto alla neovescica ortotopica e trova indicazione nei casi in cui si renda necessaria l'asportazione dell'uretra. Poiché il serbatoio continente può sviluppare elevate pressioni, l'anastomosi ureterale deve essere eseguita con tecnica antireflusso. L'altro aspetto che rende complesso l'intervento è la necessità di confezionare una stomia cutanea continente. Esistono diverse tecniche chirurgiche descritte in letteratura, spesso ad elevata complessità e supportate da casistiche poco consistenti. Mentre i risultati in termini di continenza sono elevati, complicanze peculiari di questo tipo di derivazione urinaria comprendono la rottura della tasca e la calcolosi (sino al 45%).

4.3 COMPLICANZE DELLA CISTECOMIA E DELLE DERIVAZIONI URINARIE

La maggior parte delle complicanze della cistectomia sono correlate alla derivazione urinaria ed in particolare all'utilizzo di un segmento intestinale. Variabili riguardanti il tipo di paziente, esperienza del chirurgo e numero di interventi eseguiti per centro (vedi dopo) sono state messe in relazione con il numero, tipo e gravità delle complicanze. Una valutazione del tipo e frequenza delle complicanze della cistectomia con derivazione urinaria è resa difficile dalla mancanza di casistiche che utilizzino sistemi standard per riportare le complicanze. In linea generale, anche in mani esperte, il 58-64% dei pazienti andrà incontro ad una complicanza precoce (entro i 90 giorni) mentre il 40% manifesterà una complicanza tardiva.

I pazienti con pregressa irradiazione della pelvi presentano un numero maggiore di complicanze a livello della derivazione urinaria attribuite all'irradiazione degli ureteri e dell'intestino. Il rischio di complicanze, soprattutto di grado severo e tali da necessitare un reintervento, sembra essere più elevato per le derivazioni continenti.

4.4 QUALITA' DI VITA DOPO CISTECTOMIA E DERIVAZIONE URINARIA

Non esistono al momento studi solidi che abbiano confrontato la qualità della vita delle diverse derivazioni urinarie. I pochi dati a disposizione, per lo più retrospettivi, non hanno evidenziato vantaggi eclatanti di una derivazione urinaria rispetto ad un'altra. Esistono inoltre molti fattori in grado di influenzare la qualità della vita di una derivazione urinaria quali l'età del paziente, lo stadio della malattia, le attese individuali, le condizioni socio-economiche. Alla luce delle limitazioni non è possibile raccomandare un tipo di derivazione urinaria rispetto a un'altra.

4.5 REQUISITI DI QUALITA' DELLA CISTECTOMIA

La cistectomia con derivazione urinaria rappresenta una tecnica chirurgica gravata da complicanze significative. Alcuni studi hanno messo in evidenza una relazione inversa tra il volume chirurgico di un centro o di un chirurgo con il numero di complicanze e la mortalità perioperatoria. Un numero minimo di 11 procedure/anno per centro sembrerebbe sufficiente per garantire i livelli minimi di mortalità. Oltre tale numero non sono stati dimostrati vantaggi di sopravvivenza per questa chirurgia. La mortalità perioperatoria non rappresenta però l'unico indice di qualità della cistectomia. Nel 2012 il panel di esperti della Consulta Internazionale sul tumore della vescica ha stabilito un numero minimo di 40-45 cistectomie con derivazione urinaria per definire un centro ad alto volume ed una casistica annuale di 20-25 procedure eseguite da non più di 2 operatori per definire un chirurgo ad alto volume operatorio. Data la difficoltà di molti centri ad eseguire un numero di procedure sufficienti, può essere giustificata la concentrazione di questi interventi in centri ad alto volume chirurgico, anche se va detto che il volume chirurgico non può essere assunto come unico requisito di qualità di una procedura.

- **Biliografia essenziale**

- Babjuk M et al. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. Eur Urol 2013.
- Gakis G et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical Cystectomy and Bladder Preservation for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. Eur Urol 2013; 63: 45-47
- Linee guida AURO
- Linee Guida SIU

5. LA GESTIONE POSTOPERATORIA DEL PAZIENTE OPERATO (P. Destefanis)

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

5.1. Raccomandazioni delle linee guida europee

5.1.1 Linee guida EAU

Le linee guida EAU (update march 2013) riportano quanto segue: "For cystectomy, general preparations are necessary as for any other major pelvic and abdominal surgery. If the urinary diversion is constructed from gastrointestinal segments, the length or size of the respective segments and their pathophysiology when storing urine must be considered. Despite the necessary interruption and re-anastomosis of bowel, a formal bowel preparation may not be necessary. Furthermore, bowel recovery time has been reduced by the use of early mobilisation, early oralisation and gastrointestinal stimulation with metoclopramide and chewing gum."

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

Tuttavia nell'ambito delle stesse linee guida, si rammenta come la mortalità perioperatoria sia, in casistiche recenti, del 3% con un'incidenza di complicanze precoci (cioè entro 3 mesi dall'intervento) del 28%. Le complicanze tardive poi variano in base al tipo di derivazione effettuato. Da questo si evince l'importanza della gestione postoperatoria del paziente e il follow-up per il riconoscimento e il trattamento delle complicanze sia precoci sia tardive.

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

5.1.2 Raccomandazioni Consensus Conference OMS

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

- Il ricovero routinario in unità di terapia intensiva nel post-operatorio (ICU) non è necessario.
- L'uso di farmaci nel postoperatorio deve riflettere le necessità di profilassi, controllo del dolore e il trattamento di determinate preesistenti comorbilità del paziente.
- Un adeguato controllo del dolore permette una deambulazione precoce e una respirazione profonda, riducendo il rischio di trombosi venosa profonda (TVP) e complicanze polmonari.

- Farmaci antiacidi o inibitori di pompa protonica dovrebbero essere utilizzati per la profilassi delle ulcere peptiche.
- Dispositivi di compressione o eparina a basso peso molecolare dovrebbero essere utilizzati per la profilassi della TVP
- Riabilitazione respiratoria ed esercizi di respirazione profonda aiutano a ridurre le complicanze respiratorie.
- L'utilizzo routinario del sondino naso-gastrico non è necessario.
- L'equilibrio acido-base dovrebbe essere monitorato regolarmente nei paziente con derivazioni urinarie continenti, in particolare nel periodo post-operatorio precoce.
- Nel periodo postoperatorio precoce, il catetere nel neoserbatoio deve essere irrigato, a partire dalla prima giornata postoperatoria, per rimuovere il muco formatosi.
- La contrastografia di routine non è necessaria per la rimozione del catetere.

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

5.2 Conclusioni

La gestione dell'immediato post-operatorio del paziente sottoposto a cistectomia radicale e derivazione urinaria o sostituzione di vescica è complessa a causa dell'elevato tasso di incidenza di complicanze e del tuttora non trascurabile tasso di mortalità. Nonostante questo le evidenze della letteratura su come debba essere seguito il paziente sono estremamente povere. Il follow-up deve essere proseguito a lungo termine e deve essere orientato e dedicato anche al controllo della funzione renale, della derivazione urinaria o del neoserbatoio e delle possibili complicanze tardive.

- **Bibliografia essenziale**

- J.A. Witjes (chair), E. Compérat, N.C. Cowan, M. De Santis, G. Gakis, T. Lebret, M.J. Ribal, A. Sherif. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. © European Association of Urology 2013
- Richard E. Hautmann, Hassan Abol-Enein, Khaled Hafez, Isao Haro, Wiking Mansson, Robert D. Mills, James D. Montie, Arthur I. Sagalowsky, John P. Stein, Arnulf Stenzl, Urs E. Studer, and Bjoern G. Volkmer, for the World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer. Urinary Diversion. UROLOGY 69 (Suppl 1A): 17– 49, 2007.

- Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. J Am Coll Surg 2010 Jan;210(1):93-9.
- P. Destefanis, D. Fontana. Complicanze tardive delle neovesciche ortotopiche. Proposta di follow-up del paziente con neovescica ortotopica. Urologia Gen-Mar 2010 Volume 77(1)S-16: pag 28-32

6. INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA (G. Girelli)

Storicamente la radioterapia nel carcinoma vescicole ha rivestito un ruolo secondario nei confronti della chirurgia con intento curativo. La radioterapia veniva offerta solo nei pazienti affetti da severe comorbidità o con malattia avanzata, oppure pazienti anziani in cui non era fattibile l'intervento di cistectomia.

Recentemente, i buoni risultati clinici di vari protocolli di radiochemioterapia concomitante hanno portato a riconsiderare questa opzione terapeutica, sebbene non esistano studi clinici randomizzati di fase III che confrontino la cistectomia radicale vs terapie miranti alla conservazione d'organo. Al momento i trattamento conservativi presentano una bassa tossicità ed un alto indice di completa risposta in pazienti selezionati.

6.1 Indicazioni per stadio di malattia

Le indicazioni alla radioterapia sono ristrette fondamentalmente a due gruppi di pazienti, pazienti in stadio T2 e in stadio T3/T4. In entrambi i casi la radioterapia non rappresenta il trattamento di prima istanza. (categoria 2B)

6.1.1 Stadio cT2

La radioterapia può essere proposta nel carcinoma vescicale in stadio cT2 dopo TURBT in associazione alla chemioterapia con l'intento di preservare l'organo oppure in pazienti con un basso perfomance status.

La radioterapia adiuvante può essere considerata nei tumori sottoposti a cistectomia parziale con una lesione unica facilmente aggredibile chirurgicamente.

6.1.2 Stadio cT3 cT4a N0

Radiochemioterapia concomitante seguita da TURBT, oppure come trattamento standard in pazienti con un basso perfomance status.

6.1.3 Stadio cT4b e/o cN+

Radiochemioterapia concomitante seguita da TURBT, se vi è completa regressione del tumore è indicato un sovradosaggio con radioterapia oppure è proponibile una cistectomia radicale.

6.2 Schema di trattamento e dosi

Vescica in toto ± linfonodi pelvici, 40-44 Gy in 2 Gy a seduta più boost su tumore sino a 66 Gy.

6.3 Radioterapia nell'anziano o radioterapia palliativa (emostatica)

Nel paziente anziano la radioterapia rappresenta una valida alternativa alla chirurgia qualora la medesima non sia fattibile per le comorbidità generali o per il rifiuto del paziente alla cistectomia radicale.

La radioterapia nel carcinoma vescicale è altresì utilizzata nei casi di sanguinamento profuso con neoplasie localmente avanzate e/o inoperabili. Viene abitualmente utilizzato un trattamento ipofrazionato a scopo emostatico. Si tratta in questo caso di trattamenti ipofrazionati, in genere vengono effettuate 2-3 sedute di radioterapia con una dose erogata pari a 15 Gy, dose giornaliera media 5 Gy. L'intento è puramente palliativo/emostatico.

- **Bibliografia essenziale**

- Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. James N.D, Hussain S.A, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Sizer B, Sreenivasan T, Hendron C, Lewis R, Waters R, Huddart R.A. N Engl J Med 16;366: 1477-88. 2012.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2013.
- Intensity modulated radiotherapy for elderly bladder cancer patients.Hsieh CH, Chung SD, Chan PH, Lai SK, Chang HC, Hsiao CH, Wu LJ, Chong NS, Chen YJ, Wang LY, Hsieh YP, Shueng PW. Radiat Oncol. 16;6:75. 2011.

7. I PROTOCOLLI DI TERAPIA BLADDER SPARING (G. Girelli)

Storicamente il trattamento conservativo della vescica veniva effettuato con la sola radioterapia nei pazienti non candidati alla chirurgia. Malgrado fossero pazienti scarsamente selezionati, il controllo locale si aggirava intorno al 35 – 45% con una sopravvivenza complessiva del 25-40%. Questi risultati erano inferiori alla sola chirurgia e di conseguenza la radioterapia da sola era scarsamente utilizzata. L'avanzamento tecnologico della radioterapia e la comparsa di nuovi chemioterapici hanno consentito un miglioramento dei trattamenti combinati con un aumento della risposta locale e della sopravvivenza.

7.1 Obiettivi ed indicazioni di un protocollo "bladder sparing"

Il trattamento del carcinoma vescicale muscolo invasivo rimane una sfida su tre fronti: eliminazione della malattia locale, eradicazione delle eventuali micro metastasi e mantenimento di una buona qualità di vita. Al momento i migliori risultati si ottengono con un trattamento trimodale ove

chirurgia, chemioterapia e radioterapia sono tra loro integrati. L'indicazione elettiva è rappresentata da tumori in stadio T2-T3 con meno di 5 cm di diametro e localizzati lontano dalla cupola vescicale e senza un associato carcinoma in situ.

7.2 Dosi

Frazionamento:

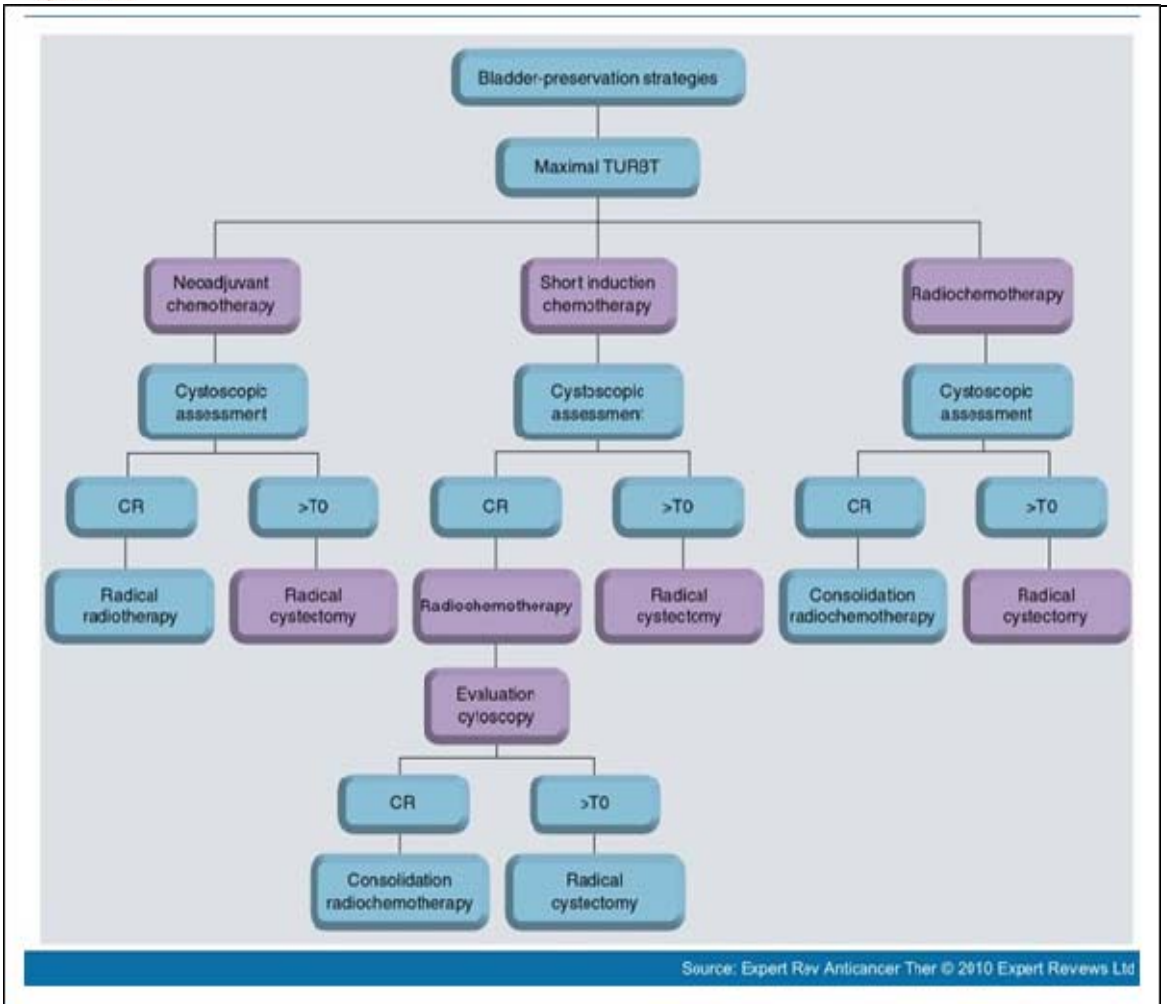
44 Gy/ 2 Gy frazione a livello della vescica e dei linfonodi pelvici

66 Gy/ 2 Gy frazione con campi ridotti sulla vescicA (frazionamento standard, in letteratura sono presenti altri frazionamenti)

7.3 Risultati

La risposta completa iniziale varia dal 46 al 68% mentre il controllo a cinque anni varia dal 31 al 45%. Due studi eseguiti con analisi multivariata hanno dimostrato che una dose inferiore a 57-60 Gy è correlata ad uno scarso outcome clinico.

In linea di massima la preservazione della vescica mediante radio-chemioterapia è confrontabile con la chirurgia con l'ovvio vantaggio della preservazione d'organo. Va detto che una percentuale di pazienti variabile a seconda degli studi dal 25 al 50% dei casi deve essere successivamente sottoposta a cistectomia radicale. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti sottoposti a cistectomia di salvataggio è del 43%. L'intervento di salvataggio è associato ad una maggiore morbilità e può risultare più difficile la creazione di un neovescica in seguito all'irradiazione dell'intestino e dell'uretra.



Albero decisionale protocollo bladder sparing: TURBT (transurethral resectio of bladder tumor) seguita da differenti trattamenti, la risposta viene valutata mediante cistoscopia. In caso di completa remissione è fattibile una terapia di consolidamento.
CR: Complete response; TURBT: Transurethral resection of bladder tumors.

- **Bibliografia essenziale**

- Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook S. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31(2), 247–254 (1995).
- Fung CY, Shipley WU, Young RH et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma in prospective trial of preoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy. J. Clin. Oncol. 9, 1533–1542 (1991).
- Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS et al. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 39(4), 937–943 (1997).

- Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. Cancer 65(4), 908–912 (1990).
- Moonen L, vd Voet H, de Nijs R et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 42(3), 525–530 (1998).
- Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. Cancer 65(4), 908–912 (1990).
- Abratt RP, Pontin AR, Barnes RD. Chemotherapy, radical irradiation plus salvage cystectomy for bladder cancer – severe late small bowel morbidity. Eur. J. Surg. Oncol. 19(3), 279–282 (1993).

8. INDICAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE NEL PAZIENTE ANZIANO E/O CON COMORBIDITA' (B. Castagneto, G. Girelli, M. Pasquale)

La maggior incidenza di carcinoma a cellule transizionali della vescica è nella settima decade di vita.

In circa il 20-40% dei casi si tratta carcinoma muscolo invasivo, alla prima diagnosi o in progressione, il cui trattamento standard continua a essere la cistectomia radicale con derivazione urinaria.

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

Di conseguenza la cistectomia radicale diventerà un problema sempre più frequente da affrontare.

Gli importanti miglioramenti nella tecnica chirurgica, nell'anestesia e nelle cure intensive postoperatorie rendono possibile la cistectomia radicale anche nel paziente anziano e/o con comorbidità.

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

8.1 Cistectomia nell'anziano: i dati della letteratura

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

sopravvivenza in seguito a cistectomia radicale.

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

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

Un ampio lavoro retrospettivo di Clark PE et al. su 1054 pazienti sottoposti a cistectomia radicale suddivide il campione in 4 gruppi : meno di 60 anni, 60 – 69 anni, 70 – 79 anni e più di 80 anni. I giorni di degenza postoperatoria, il tasso di complicanze, sia precoci che tardive e il tasso di mortalità postoperatoria non presentano differenze statisticamente significative.

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

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

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

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

8.2 L'importanza del CGA nella scelta terapeutica del paziente anziano con carcinoma vescicale muscolo invasivo

Considerando quindi gli incoraggianti dati della letteratura diventa particolarmente importante indagare lo stato di salute e la qualità di vita del paziente anziano utilizzando valutazioni geriatriche standardizzate, in base alle quali si possa definire la situazione dal punto di vista funzionale, o meglio l'età biologica, piuttosto che anagrafica, del paziente anziano. L'insieme di tali valutazioni viene compreso nella definizione di CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) che si avvale di un certo numero di test. La definizione del CGA deriva dalle conclusioni della Consensus Conference del National Institute of Aging del 1989: "Il CGA consiste in una valutazione

multidimensionale, interdisciplinare che rende possibile l'identificazione dei problemi del paziente". In altre parole il CGA è caratterizzato da una valutazione multidimensionale delle condizioni generali, ma anche funzionali, cognitive, sociali e psicologiche del paziente.

I parametri per la determinazione del CGA non sono rigidamente standardizzati, dal momento che, nel considerare un determinato campo, possono essere utilizzati anche test diversi seppur analoghi. Valga l'esempio della valutazione della comorbidità, per la quale può essere impiegato indifferentemente il CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) (11) od il Charlson Index.

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

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

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

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

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

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

8.3 IL TEST DI SCREENING "GERIATRIC ASSESSMENT SCREENING" (G8)

8.3.1 Definizione ed obiettivi

Come fatto rilevare da diversi autori è importante sottolineare come una valutazione dello stato

funzionale dell'anziano che prevede la somministrazione di tutti i test della CGA, pur se esaustiva, richiede un dispendio di risorse e di tempo non indifferente. E' per questa ragione che, nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e Valle D'Aosta è stato proposto ed è prossimo alla realizzazione un progetto che prevede la possibilità di eseguire un test breve di screening, definito con la sigla G8, alla prima visita del paziente

I pazienti con diagnosi di neoplasia vescicale dovrebbero afferire inizialmente al CAS (Centro Accoglienza Servizi) per poi, se "fit" o integri in base ai risultati del test di screening, essere inviati al GIC (Gruppo Interdisciplinare Cure) di competenza. Quelli, invece, con profilo geriatrico a rischio dovrebbero essere avviati all'ambulatorio di Oncogeriatria del presidio ospedaliero o, laddove tale servizio non esiste, allo specialista geriatra territoriale per una valutazione dello stato di salute più approfondita determinato in base al CGA.

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

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

E' importante sottolineare che, dal momento che la maggior parte dei pazienti con sospetto o diagnosi di neoplasia vescicale vengono visti in prima istanza dall'urologo, il test di screening iniziale proposto dalla Rete Oncologica denominato G8 può essere somministrato da tale specialista o da personale infermieristico adeguatamente addestrato. Tale organizzazione comporta, come previsto dal Gruppo di Lavoro Regionale di Oncologia Geriatrica, un programma di formazione indirizzato anche al settore paramedico.

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

8.3.2 Il questionario G8

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

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

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

G8

	Argomenti	Risposte possibili
A	L'apporto alimentare è diminuito negli ultimi tre mesi per calo di appetito, problemi di digestione, difficoltà di masticazione o di deglutizione?	**0**: grave riduzione di apporto **1**: moderata riduzione di apporto **2**: normale apporto
B	Calo di peso nel corso degli ultimi 3 mesi?	**0**: calo > di 3 kg **1**: non noto **2**: calo di peso fra 1 e 3 kg **3**: nessun calo di peso
C	Mobilità	**0**: costretto a letto **1**: in grado di scendere da letto, ma non di uscire **2**: in grado di uscire
E	Problemi neuropsicologici	**0**: demenza o depressione severa **1**: demenza o depressione lieve **2**: nessun problema psicologico
F	Body Mass Index (BMI) o Indice di Massa Corporea (peso in kg/altezza elevata al quadrato)	**0**: BMI < 19 **1**: BMI 19 o 20 **2**: BMI 21 o 22 **3**: BMI > 23
H	Assume più di tre farmaci al giorno?	**0**: si **1**: no
P	In confronto ad altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?	**0**: non altrettanto buono **0,5**: non è noto **1**: altrettanto buono **2**: migliore
	Età	**0**: >85 **1**: 80-85 **2**: <80
	Punteggio totale (0-17)	

- Cut-off: ≤ 14

- Interpretazione:

0 –14 presenza di un profilo geriatrico a rischio

> 14 assenza di un profilo geriatrico a rischio

- Questo strumento è di rapidissima somministrazione (circa 5 minuti) e consente una valutazione più completa del test di Charlson o del CIRS in quanto esplora, oltre che le comorbidità, anche altri campi dello stato funzionale indispensabili per una valutazione più attenta. Si propone quindi di utilizzare questo test, somministrato al CAS o presso la struttura che vede per prima il paziente, per la valutazione del paziente anziano e/o con comorbidità . Questo test, utilizzando un cut off di 14, permette di discriminare l' assenza o la presenza di un profilo geriatrico a rischio , per cui i pazienti con punteggio maggiore di 14 potrebbero essere considerati integri e suscettibili di un iter diagnostico- terapeutico analogo al non anziano tramite una decisione diretta presso l'Urologia o una valutazione del GIC.

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

8.4 Iter diagnostico del paziente anziano con tumore vescicale muscolo invasivo

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

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

8.5 Considerazioni conclusive sulla cistectomia nell'anziano

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

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

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

8.6 LA RADIOTERAPIA NEL PAZIENTE ANZIANO

8.6.1 Introduzione

Il ruolo della radioterapia nel trattamento del carcinoma vescicale si è modificato nel corso degli ultimi anni. In principio l'utilizzo della radioterapia aveva come intento la preservazione d'organo ma gli scarsi risultati rispetto all'intervento di cistectomia radicale hanno ridotto drasticamente questo approccio terapeutico.

Recentemente, i buoni risultati clinici di vari protocolli di radiochemio-terapia concomitante hanno portato a riconsiderare questa opzione terapeutica. Sebbene non esistano studi clinici randomizzati di fase III che confrontino la cistectomia radicale vs terapie miranti alla conservazione d'organo, al momento i trattamenti conservativi presentano una bassa tossicità ed un alto indice di completa risposta in pazienti selezionati.

E' utile ribadire che, analogamente a quanto evidenziato per l'approccio chirurgico, anche la scelta del trattamento radiante dovrebbe far seguito ad un'attenta valutazione dello stato funzionale dell'anziano in base al percorso precedentemente illustrato. Lo snodo iniziale di tale percorso prevede la possibilità di una selezione del paziente anziano con il test di screening G8 ed una successiva articolazione che, se integro, prevede un trattamento analogo al più giovane, se vulnerabile una terapia alternativa o il solo trattamento di supporto.

8.6.2 Indicazioni

Nel paziente anziano la radioterapia rappresenta una valida alternativa alla chirurgia qualora la medesima non sia fattibile per il suo stato funzionale o per il rifiuto del paziente alla cistectomia radicale. Oppure nel caso di paziente inoperabile, in presenza di ematuria, la radioterapia a fasci esterni svolge un ottimo effetto emostatico. Si tratta in questo caso di trattamenti ipofrazionati, in genere vengono effettuate 2-3 sedute di radioterapia con una dose erogata pari a 15 Gy, dose giornaliera media 5 Gy. L'intento è puramente palliativo/emostatico.

- Stadio cT2

La radioterapia può essere proposta nel carcinoma vescicale in stadio cT2 dopo resezione vescicale endoscopica (TURB) in associazione con l'intento di preservare l'organo oppure in pazienti con un profilo a rischio dal punto di vista funzionale.

La radioterapia adiuvante può essere considerata nei tumori sottoposti a cistectomia parziale con una lesione unica facilmente aggredibile chirurgicamente.

- Stadio cT3 cT4a N0

Radiochemioterapia concomitante seguita da TURB oppure in pazienti con un basso perfomance status.

- Radioterapia: schema di trattamento e dosi.

Lo schema e le dosi di trattamento sono le stesse utilizzate nel paziente non anziano.
Vescica in toto ± linfonodi pelvici, 40-44 Gy in 2 Gy a seduta più boost su tumore sino a 66 Gy.
Nei casi in cui il trattamento radicale non sia fattibile, a scopo palliativo – citoriduttivo può essere proposto un trattamento ipofrazionato, in genere 35 Gy in 14 frazioni di 2.5 Gy a seduta. (24)

8.6.3 Risultati

La tossicità acuta gastrointestinale e genitourinaria è scarsa e ben controllata con i comuni presidi terapeutici. Solitamente si ha un controllo locale sia del dolore che nella progressione di malattia. Vessilis et al. Riportano una progression free survival nel trattamento palliativo ipofrazionato di 14 mesi.

8.6.4 Conclusioni sulla radioterapia nell' anziano

Il trattamento radioterapico nel paziente anziano può essere attuato come alternativa alla chirurgia, presentando una bassa tossicità e una buona risposta terapeutica. Qualora la chirurgia non sia indicata per le comorbidità o per l'estensione della malattia,la radioterapia rappresenta la scelta terapeutica primaria. In presenza di ematuria franca, un ciclo ipofrazionato con dosi elevate è sovente in grado di migliorare il quadro clinico per un tempo superiore ai tre mesi.

- **Bibliografia essenziale**

- Guidelines on muscolo-invasive and metastatic cancer EAU (update march 2013)
- Miller Dc, Taub DA, Dunn RL,et. al . The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cistectomy. J Urol 169(1): 105 -109, 2003
- Donat SM, Siegrist T, Cronin A,et al.. Radical cistectomy in octogenarians – Does morbidity outweigh the potential survival benefits? J Urol 183(6) 2171-2177, 2010
- Monfardini S, Balducci L. A comprehensive geriatric assessment (CGA) is necessary for the study and the management of cancer in the elderly. Eur J Cancer 35(13):1771-1772, 1999
- Linn BS, Linn MW, Gurel L: Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc 6:622-626, 1968.
- Charlson ME, Pompei P, Ales Kl, et al. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies. Development and validation. J Chron Dis 40:373-383, 1987
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al: Studies of illness in the aged. The index of the ADL, a standardized measure of biological and psycosocial funcion. JAMA 185:914-919, 1963
- Lawton MP, Brody E. Assessment of older people. Self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 9(3):179-186, 1969

- Lamb SE, Jorstad-Stein EC, Hauer K, et al. Development of a common outcome data set for fall injury prevention trials: the prevention of Falls Network Europe Consensus. J Am Geriatr Soc 53(9):1618-1622, 2005
- Folstein MM, Folstein SE, Mc Hugh PR, et al. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical. J Psychiatr Res 12 (3):189-198, 1975
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a Geriatric Depression Screening Scale: a preliminary report. J Psychiatr Res 17(1):37-49, 1982
- Guigoz Y, Vellas B, Garry PG. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition, Facts and Research in Gerontology, suppl.2, 1994
- Mohile SG, Bylow K, Dale W, et al. A pilot study of the Vulnerable Elders' Survey-13 as compared to comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older prostate cancer patients receiving androgen ablation. Cancer 109: 802-810, 2007
- Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: Comparison between Comprehensive Geriatric assessment and Vulnerable Elders Survey-13. J Clin Oncol 28: 2046-2050, 2010.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2013.
- James N.D, Hussain S.A, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Sizer B, Sreenivasan T, Hendron C, Lewis R, Waters R, Huddart R.A. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. N Engl J Med 16;366: 1477-1488, 2012
- Kouloulias V, Tolia M, Kolliarakis N, Siatelis A, Kelekis N. Evaluation of Acute Toxicity and Symptoms Palliation in a Hypofractionated Weekly Schedule of External Radiotherapy for Elderly Patients with Muscular Invasive Bladder Cancer. Int Braz J Urol 39: 77-82, 2013
- Soubeyran P et al. Validation of a screening test for elderly patients in oncology. JCO 2008; 26:15 S

9 TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA

(M. Tucci, A. Mosca, F. Vignani)

Dei pazienti con diagnosi di carcinoma vescicale, circa il 10-15% si presenta con malattia metastatica al momento della diagnosi, mentre dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale il 50 % sviluppa una ripresa di malattia locale o a distanza (1). In presenza di metastasi, l'unico trattamento dimostrato in grado di migliorare la sopravvivenza è la chemioterapia sistemica: in epoca pre-

chemioterapia, la sopravvivenza mediana dei pazienti metastatici era di circa 6 mesi (2).

9.1 Chemioterapia di I linea in pazienti "fit"

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

Gli schemi di chemioterapia contenenti Cisplatino rappresentano lo standard nel trattamento del carcinoma vescicale metastatico fin dagli anni 80. In particolare lo schema MVAC, comprendente la combinazione di Metotrexate, Vinblastina, Adriamicina e Cisplatino ha rappresentato lo schema di riferimento per molti anni, avendo dimostrato una superiorità in termini di percentuale di risposte globali e sopravvivenza globale sia rispetto al Cisplatino da solo, sia rispetto alla combinazione Cisplatino, Ciclofosfamide e Doxorubicina (CISCA), con una mediana di sopravvivenza di 12.5 mesi (1).

Lo standard terapeutico del carcinoma vescicale metastatico ha subito una sostanziale variazione quando nel 2000 sono stati pubblicati i risultati di un ampio studio di fase III che ha arruolato 405 pazienti con carcinoma vescicale localmente avanzato o metastatico e che ha confrontato lo schema MVAC con un regime di combinazione comprendente Gemcitabina e Cisplatino (GC) (3). Sebbene tale studio non fosse stato disegnato per dimostrare l'equivalenza dei due schemi, i risultati hanno permesso di evidenziare una sostanziale sovrapponibilità in termini di risposte complete, tempo alla progressione e sopravvivenza globale mediana. La maggiore differenza tra i due regimi è stata evidenziata per quanto riguarda la tossicità con una significativa minore percentuale di neutropenia grado 3-4, neutropenia febbrile, sepsi, mucosite e alopecia nei pazienti trattati con lo schema Cisplatino-Gemcitabina (3), nonché minore mortalità chemioterapia-correlata, che per i pazienti sottoposti a MVAC raggiungeva il 3% (3). L'analisi dei risultati a lungo termine, dopo un follow-up di 5 anni, ha confermato la sovrapponibilità dei 2 regimi in termini di sopravvivenza globale (4). E' tuttavia opportuno sottolineare che lo schema M-VAC risulta meglio tollerato con l'aggiunta di fattori di crescita granulocitari che non sono stati utilizzati sistematicamente in questo studio.

Lo studio EORTC 30924, che ha arruolato 263 pazienti e ha confrontato lo schema M-VAC ad alta intensità di dose (HD-MVAC) con supporto di fattori di crescita granulocitari e l'M-VAC standard, ha dimostrato che l'HD-MVAC è significativamente meno tossico e più efficace dell'MVAC standard in termini di tasso di risposte senza però differenze in termini di sopravvivenza mediana (5,6).

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

In particolare lo studio di fase III EORTC 30987/Intergroup Study ha randomizzato 627 pazienti a

ricevere Paclitaxel associato a Gemcitabina e Cisplatino (PGC) o GC avendo come obiettivo primario la sopravvivenza globale. Dopo un follow up mediano di 4.6 anni, la sopravvivenza globale mediana è stata di 15.8 mesi per i pazienti trattati con PCG vs 12.7 mesi per i pazienti trattati con GC (p = 0.075). Anche la sopravvivenza libera da malattia (progression free survival, PFS) non è risultata superiore per i pazienti trattati con PCG (p = 0.11). Il tasso di risposte obiettive è stato pari al 55.5% per lo schema PCG e del 43.6% per lo schema GC (p = 0.0031). Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati, con una maggiore incidenza di piastrinopenia e sanguinamenti nel braccio di pazienti trattati con GC rispetto a quelli trattati con PCG (11.4% vs 6.8%) ed una maggiore incidenza di neutropenia febbrile nel braccio di pazienti trattati con PCG rispetto a quelli trattati con GC (13.2% vs 4.3%) (7).

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

La sopravvivenza a lungo termine è infatti influenzata dalle sedi di localizzazione secondaria di malattia. Il 20.9% dei pazienti con sola malattia a livello linfonodale sono vivi a 5 anni rispetto al solo 6.8% con metastasi viscerali (2,4,5,6).

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

Considerando tali dati è possibile concludere che gli schemi di chemioterapia contenenti Cisplatino sono in grado di prolungare la sopravvivenza fino a 14 mesi, permettendo di ottenere sopravvivenze a lungo termine in pazienti con sola malattia linfonodale e buon performance status. Il trattamento di prima linea per i pazienti "fit" per Cisplatino dovrebbe prevedere schemi chemioterapici come GC, M-VAC preferibilmente con somministrazione di fattori di crescita granulocitari in profilassi o HD-MVAC con fattori di crescita granulocitari.

9.1.1 Chemioterapia con schemi contenenti Carboplatino

Svariati studi hanno confrontato schemi contenti Carboplatino con schemi che comprendevano il Cisplatino in pazienti con funzione renale adeguata e buon performance status (8-10). Tali studi

hanno chiaramente dimostrato una significativa superiorità dei regimi a base di Cisplatino in termini di percentuali di risposte e sopravvivenza (8-10).

L'unico studio randomizzato di fase III di comparazione tra Carboplatino-Paclitaxel ed M-VAC ha evidenziato una percentuale di risposte del 28% per il braccio con Carboplatino; lo studio è tuttavia stato chiuso precocemente per una significativa difficoltà nell'arruolamento (11).

In conclusione, gli schemi contenenti Carboplatino sono inferiori a quelli contenenti Cisplatino in termini di riposte e di sopravvivenza; sulla base di tale evidenza il Cisplatino rimane il trattamento standard di prima linea dei pazienti "fit".

9.1.2 Combinazioni non contenenti Platino

La Gemcitabina ed il Paclitaxel sono stati studiati in varie combinazioni sia in prima che in seconda linea. Se si eccettua uno studio nel quale è stata riscontrata una notevole tossicità polmonare (12), questa combinazione risulta ben tollerata e con una percentuale di risposte tra il 38% ed il 60% (12-19).

In mancanza di uno studio randomizzato che confronti le combinazioni contenenti Platino con quelle non contenenti Platino, queste ultime combinazioni non possono essere utilizzate in prima linea in pazienti "fit" (14).

9.2 Chemioterapia di I linea in pazienti "non fit" o anziani

Circa un terzo dei pazienti con malattia metastatica o inoperabile è considerato non idoneo a ricevere un trattamento a base di Cisplatino a causa di patologie cardio-vascolari concomitanti o alterazioni della funzionalità renale. Fino al 50% dei pazienti con carcinoma vescicale è considerato non idoneo a ricevere chemioterapia contenente Cisplatino, a causa di performance status compromesso, funzionalità renale alterata o altre comorbidità (2).

Poichè esiste una notevole variabilità nella definizione dei pazienti "unfit" al trattamento con Cisplatino, è stata suggerita una definizione uniforme di non elegibilità al trattamento con tale chemioterapico, utilizzata prevalentemente negli studi clinici. Questa definizione comprende: (1) performance status ECOG ≥2, (2) clearance della creatinina <60 mL/min, (3) riduzione dell'udito grado 2 secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), (4) neuropatia di grado ≥2 secondo CTCAE (20).

Numerosi studi di fase II hanno valutato in tali pazienti la sostituzione del Cisplatino con il Carboplatino, evidenziando tuttavia risultati inferiori in termini di efficacia (9, 21-23).

Lo studio di fase III disegnato da Dreicer per confrontare il regime M-VAC con un regime contenente Carboplatino e Paclitaxel non ha completato l'arruolamento previsto. Tuttavia i dati

preliminari relativi a 80 pazienti hanno evidenziato una sopravvivenza mediana di 13.8 mesi nel braccio con Carboplatino contro 15.4 mesi nel braccio con M-VAC (11).

Il primo studio randomizzato di fase II/III in pazienti "unfit" per il trattamento con Cisplatino secondo tali criteri è stato condotto dall'EORTC ed ha confrontato la combinazione Gemcitabina/Carboplatino (GCa) con la combinazione Metotrexate-Carboplatino-Vinblastina (M-CAVI) in 238 pazienti. La sopravvivenza mediana è stata di 9.3 mesi nel braccio trattato con GCa e di 8.1 mesi nel braccio trattato con M-CAVI, senza una differenza statisticamente significativa tra i 2 bracci [HR= 0.94 (95% CI, 0.72 – 1.22; p=0.64)]. La mediana di PFS è stata di 5.8 mesi nel braccio sottoposto a GCa e 4.2 mesi nel braccio trattato con M-CAVI (HR= 1.04; 95% CI, 0.80 – 1.35). Sono state osservate tossicità severe (morte, piastrinopenia grado 4, tossicità renale grado 3-4, neutropenia febbrile o mucosite) nel 9.3% dei pazienti trattati con GCa e nel 21.2% di quelli trattati con M-CAVI. (24). Questo studio ha quindi dimostrato che entrambe le combinazioni sono attive, ma la combinazione M-CAVI risulta più tossica dell'associazione Carboplatino-Gemcitabina (24).

Le combinazioni con il Carboplatino possono quindi rappresentare una valida opzione terapeutica nel trattamento di pazienti anziani con insufficiente funzionalità renale o comorbidità.

Per quanto riguarda in particolare i pazienti anziani, un'analisi retrospettiva su 381 pazienti con malattia avanzata trattati con schemi a base di Cisplatino o Carboplatino ha dimostrato nei pazienti con età superiore a 70 anni una tossicità ematologica e renale leggermente superiore a quella riscontrata in pazienti più giovani. Tuttavia, stratificando per età e schema di trattamento, non si sono osservate significative differenze nel tasso di risposte globali tra i vari gruppi. La sopravvivenza mediana, anche se lievemente a favore degli schemi a base di Cisplatino (10.5 mesi vs 9.3 mesi) è risultata sovrapponibile (25).

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

9.3 Chemioterapia di II linea

Le opzioni chemioterapiche di II linea per i pazienti con carcinoma vescicale metastatico, in progressione alla I linea contenente Platino, sono ancora oggi molto limitate. Fino a qualche anno fa

esistevano solo dati relativi a studi di fase II e nessun farmaco era approvato dagli Enti Regolatori quale trattamento di scelta in II linea. Nel 2009 è stato pubblicato l'unico studio di fase III randomizzato attualmente esistente, con Vinflunina verso terapia di supporto, con la successiva approvazione della Vinflunina quale terapia citostatica di II linea (26).

I farmaci testati in passato in studi di fase II in seconda linea (Paclitaxel, Docetaxel, Oxaliplatino, Topotecan, Lapatinib, Gefitinib) hanno dato risposte globali tra lo 0% ed il 13% (1,27). Risposte superiori si sono ottenute con l'utilizzo della Gemcitabina, che però viene somministrata nella maggior parte dei pazienti in prima linea in associazione con il cisplatino (1).

La Vinflunina è un inibitore dei microtubuli di nuova generazione: in un trial di fase II ha permesso di ottenere un tasso di risposte del 18% ed un controllo di malattia nel 67%. Tale farmaco è stato pertanto oggetto di uno studio randomizzato di fase III di seconda linea, che ha arruolato 370 pazienti a ricevere Vinflunina o sola terapia di supporto (26). Nella popolazione intent-to-treat la differenza, tra i due bracci di trattamento, in sopravvivenza globale non è risultata statisticamente significativa [6.9 mesi per Vinflunina vs 4.6 per la terapia di supporto. (HR = 0.88; 95% CI, 0.69-1.12; p = 0.287)]. Nei 357 pazienti trattati tuttavia la mediana di sopravvivenza è risultata statisticamente superiore nel gruppo sottoposto a terapia con Vinflunina (6.9 vs 4.3 mesi). Le tossicità di grado 3-4 sono state neutropenia (50%), neutropenia febbrile (6%), anemia (19%), fatigue (19%), e stipsi (16%).

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

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

Con la combinazione di Paclitaxel e Gemcitabina in seconda linea si sono ottenuti tassi di risposta tra il 38 ed il 60% in relazione alla risposta al primo trattamento e all'intervallo libero da progressione dopo il primo trattamento (11,12,30). Nessuno studio randomizzato ha però valutato il reale valore di questa combinazione in seconda linea.

L'utilizzo di "targeted therapies" in studi di fase II non ha finora dimostrato un vantaggio clinico per i pazienti metastatici in II linea di terapia. Nuovi farmaci sono in fase di studio nell'ambito di trial clinici di fase II e III (2,27)

In conclusione, la Vinflunina può attualmente essere considerata il trattamento standard di II linea in monoterapia in pazienti in progressione di malattia dopo trattamento con derivati del Platino.

- **Bibliografia**

1. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol 2005;174(1):14-20.
2. Bellmunt J, Petrylak DP. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. Semin Oncol 2012;12(5):598-607.
3. 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.
4. 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;23(21):4602-8.
5. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. , European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classicMVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19:2638–46.
6. 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 tumours. Eur J Cancer 2006;42:50–4.
7. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase 3 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 Apr 1;30(10):1107-13.
8. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic cancer patients: A randomized phase II study. Cancer 1996;77:344-51.
9. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin-Based versus Cisplatin-Based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. Cancer 1997;80:1966-72.
10. Cartenì G, Dogliotti L, Crucitta E, et al. Phase II randomised trial of gemcitabine plus

cisplatin (GP) and gemcitabine plus carboplatin (GC) in patients (pts) with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 22. 2008.

11. 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.

12. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol 23(6), 1185-1191. 2005. Ref Type: Abstract

13. Sternberg 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.

14. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl.Cancer Inst. 2000;92:205-16.

15. Guardino, A. E. and Srinivas, S. Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 21(2), 150b. 2002. Ref Type: Abstract

16. Fechner G, Siener R, Reimann M, 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;60(1):27-31.

17. Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM, et al. A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. Urol Oncol 2004;22(5):393-7.

18. Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma Cancer. 2009 Jun 15;115(12):2652-9.

19. Meluch AA, Greco FA, Burris HA3, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for adanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a Phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol 2001;19(12):3018-24.

20. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol 2011 Mar;12(3):211-4.

21. Nogue-aliguer M, Carles J, Arrivi A, et al: Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. Cancer 2003; 97: 2180-6.

22. Shannon C, Crombie C, Brooks A, et al: Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. Effective treatment of patients with poor prognostic features. Ann Oncol 2001;12:947-52

23. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al: Comparison between a Cisplatin-containing regimen and a Carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. Cancer 1996; 77: 344-51

24. 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.

25. Bamias A, Efstathiou E, Moulopoulos LA, et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. Ann Oncol 2005;16(2):307-13.

26. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, 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

27. Calabrò F, Sternberg C. Metastatic bladder cancer: anything new? Curr Opin Support Palliat Care 2012;6:304-9.

28. 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.

29. 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.

30. Fechner GH, Siener R, Reiman, M, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine and paclitaxel with or without maintenance treatment in patients with cisplatin refractory transitional cell carcinoma. J Urol 167(4 Suppl), 284. 2002. Ref Type: Abstract