

Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza



Coordinatori Scientifici

WALTER ARTIBANI, UMBERTO BASSO

Componenti

ABU RUMEILEH IMAD, ALONGI FILIPPO, ARTIBANI WALTER, BASSO UMBERTO, BERNARDI DANIELE, CELIA ANTONIO, CURTI PIERPAOLO, DAL BIANCO MASSIMO, DE CHIRICO COSIMO, DIMINUTTO ALBERTO, FASAN STEFANO, FEDELI UGO, GARDI MARIO, GARDIMAN MARINA PAOLA, GIGLI VINCENZO, MACCATROZZO LUGINO, MANGANO MARIO SALVATORE, MARTIGNONI GUIDO, MAZZARIOL CHIARA, MAZZOLA ROSARIO, MERLO FRANCO, NOVARA GIACOMO, PORRECA ANGELO, POZZI MUCELLI ROBERTO, QUAIA EMILIO, ROMAGNOLI DANIELE, SAVA TEODORO, TUCCITTO GIUSEPPE, ZAGONEL VITTORINA, ZATTONI FILIBERTO, ZAZA GIANLUIGI, ZIVI ANDREA, ZUSTOVICH FABLE

BOZZA

PRESENTAZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

A seguito della delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete Oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per i pazienti affetti da tumore della vescica.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia. Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/ unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano Socio Sanitario 2012-2016 della Regione Veneto.

L'obiettivo finale è di implementare quanto più possibile la prevenzione e la diagnosi precoce del tumore della vescica e di garantire a tutti i pazienti affetti da questa neoplasia una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Prof. Walter Artibani

Dr. Umberto Basso

BOZZA

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

Coordinatori scientifici: ARTIBANI WALTER, BASSO UMBERTO

Componenti	Qualifica
ABU RUMEILEH IMAD	Direttore Radioterapia Oncologica - AULSS 3 Serenissima - Venezia Mestre
ALONGI FILIPPO	Direttore UOC Radioterapia oncologica - IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar (VR)
ARTIBANI WALTER	Direttore Urologia - Prof. Ordinario Urologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
BASSO UMBERTO	Dirigente Medico UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS Padova
BERNARDI DANIELE	Direttore Oncologia - AULSS 4 Veneto Orientale - San Donà di Piave (VE)
CELIA ANTONIO	Direttore Urologia - AULSS 7 Pedemontana - Bassano del Grappa (VI)
CURTI PIERPAOLO	Direttore Urologia - AULSS 9 Scaligera - Legnago (VR)
DAL BIANCO MASSIMO	Direttore Urologia - AULSS 6 Euganea - Padova
DE CHIRICO COSIMO	Coordinatore Nucleo Cure Palliative - AULSS 2 Marca Trevigiana - Pieve di Soligo (TV)
DIMINUTTO ALBERTO	Medico chirurgo - Urologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
FASAN STEFANO	Direttore UOSD Radioterapia - Sede Venezia - AULSS 3 Serenissima - Venezia
FEDELI UGO	Dirigente medico - UOC Servizio Epidemiologico Regionale e Registri - Azienda Zero
GARDI MARIO	Dirigente medico - Urologia AULSS 6 Euganea - Padova
GARDIMAN MARINA PAOLA	Dirigente medico - Anatomia Patologica e Citopatologia - Azienda Ospedaliera Padova
GIGLI VINCENZO	Presidente Senior Veneto - FederAnziani

MACCATROZZO LUIGINO	Direttore Urologia - AULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
MANGANO MARIO SALVATORE	Dirigente medico - Urologia - AULSS2 Marca Trevigiana - Treviso
MARTIGNONI GUIDO	Prof. Associato Anatomia Patologica - Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona
MAZZARIOL CHIARA	Dirigente medico Urologia - Azienda ULSS 3 Serenissima - Venezia-Mestre
MAZZOLA ROSARIO	Dirigente medico - UOC Radioterapia oncologica - IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar (VR)
MERLO FRANCO	Direttore Urologia - AULSS 3 Serenissima - Venezia-Mestre
NOVARA GIACOMO	Prof. Associato di Urologia - UOC Urologia Azienda Ospedaliera Università degli Studi di Padova
PORRECA ANGELO	Direttore Urologia - Casa di Cura Abano Terme (PD)
POZZI MUCELLI ROBERTO	Direttore Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche Sezione di Radiologia Università degli Studi di Verona
QUAIA EMILIO	Direttore UOC Radiologia - Prof. Ordinario di Radiologia - Azienda Ospedaliera Università degli Studi di Padova
ROMAGNOLI DANIELE	Dirigente medico - Urologia - Casa di Cura Abano Terme (PD)
SAVA TEODORO	Direttore Oncologia - AULSS 6 Euganea - Cittadella (PD)
TUCCITTO GIUSEPPE	Direttore Urologia Ospedale San Camillo di Treviso
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS Padova
ZATTONI FILIBERTO	Direttore UOC Urologia - prof. Ordinario di Urologia - Azienda Ospedaliera Università degli Studi di Padova
ZAZA GIANLUIGI	Prof. Associato di Nefrologia - UOC Nefrologia e Dialisi - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
ZIVI ANDREA	Dirigente medico - UOC Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
ZUSTOVICH FABLE	Direttore UOC Oncologia Medica - AULSS 1 Dolomiti - Belluno

COORDINATORE TECNICO-SCIENTIFICO RETE ONCOLOGICA DEL VENETO

CONTE PierFranco

Metodologia e Coordinamento ROV

BORTOLAMI Alberto - Coordinamento Tecnico-Scientifico Gruppo di lavoro

MARCHESE Fortunata - Coordinamento Organizzativo ed educativo Gruppo di lavoro

POZZA Virginia - Redazione e elaborazione documento

TOGNAZZO Sandro - Individuazione indicatori

IL PRESENTE DOCUMENTO E' STATO REDATTO CON IL SUPPORTO METODOLOGICO DEL COORDINAMENTO DELLA RETE ONCOLOGICA DEL VENETO.

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI:

- Linee guida dell'Associazione Europea di Urologia – EAU, 2018.
- Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica – Tumori dell'Urotelio AIOM, 2018.
- Linee guida dell'Associazione Italiana di Radioterapia ed Oncologia Clinica – AIRO 2018.
- Registro Tumori del Veneto- SER Epidemiologia del Tumore alla Vescica in Veneto, 2018.
- **DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 2067 del 19 novembre 2013.** Istituzione della Rete Oncologica Veneta (ROV). Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2012-2016.
- **DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 1689 del 26 ottobre 2016.** Approvazione di un modello organizzativo per l'accesso del paziente alla Rete Oncologica Veneta e delle azioni per il governo della spesa farmaceutica e previsione di un finanziamento a funzione a favore dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) IRCCS per l'anno 2017.

INDICE

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DELLA VESCICA IN VENETO.....	11
MAPPE.....	17
NOTE.....	23
INDICATORI.....	83
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	87

BOZZA

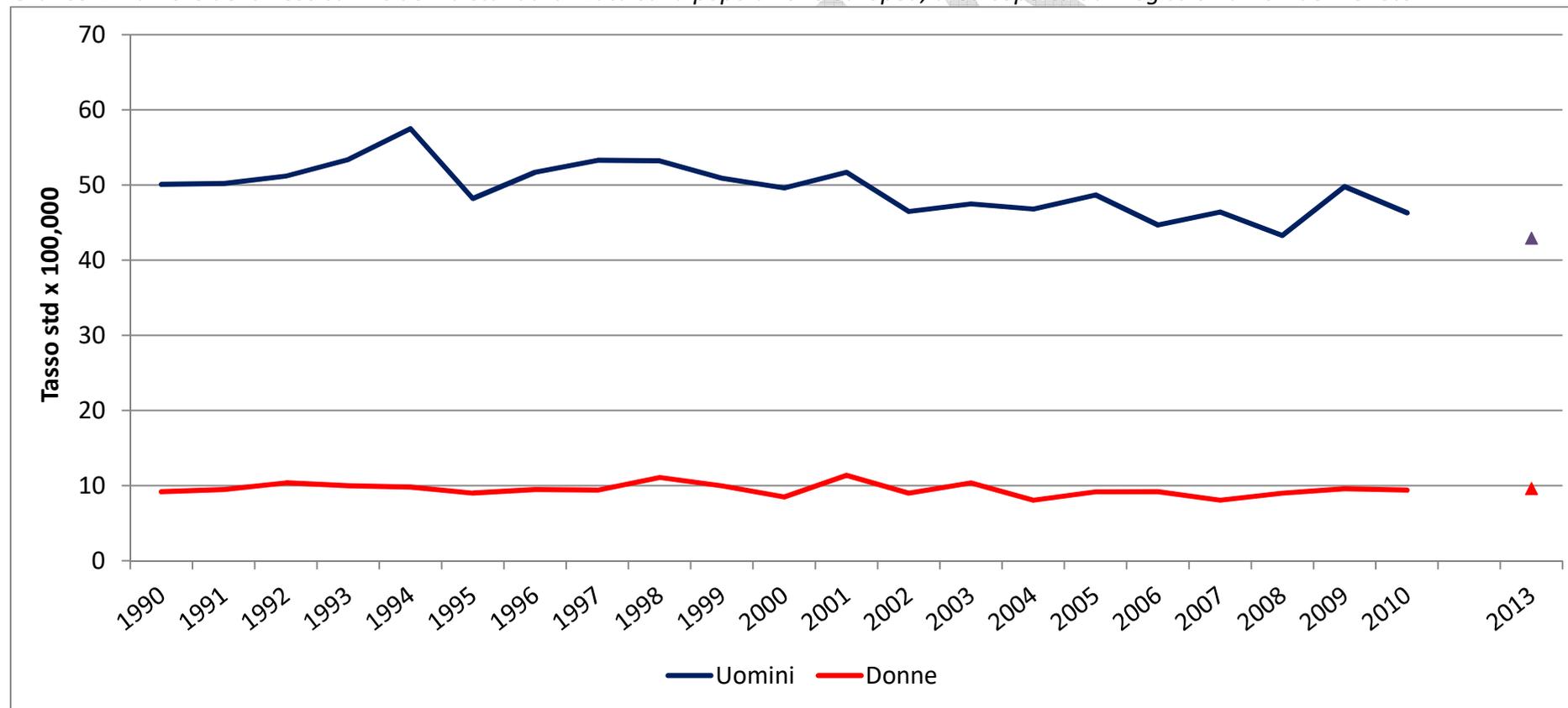
BOLLA

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DELLA VESCICA IN VENETO

La vescica rappresenta una delle più frequenti sedi di tumore, con più di 2,000 nuovi casi ogni anno nel Veneto. Negli uomini rappresenta il quarto tumore più frequente (circa il 10% del totale).

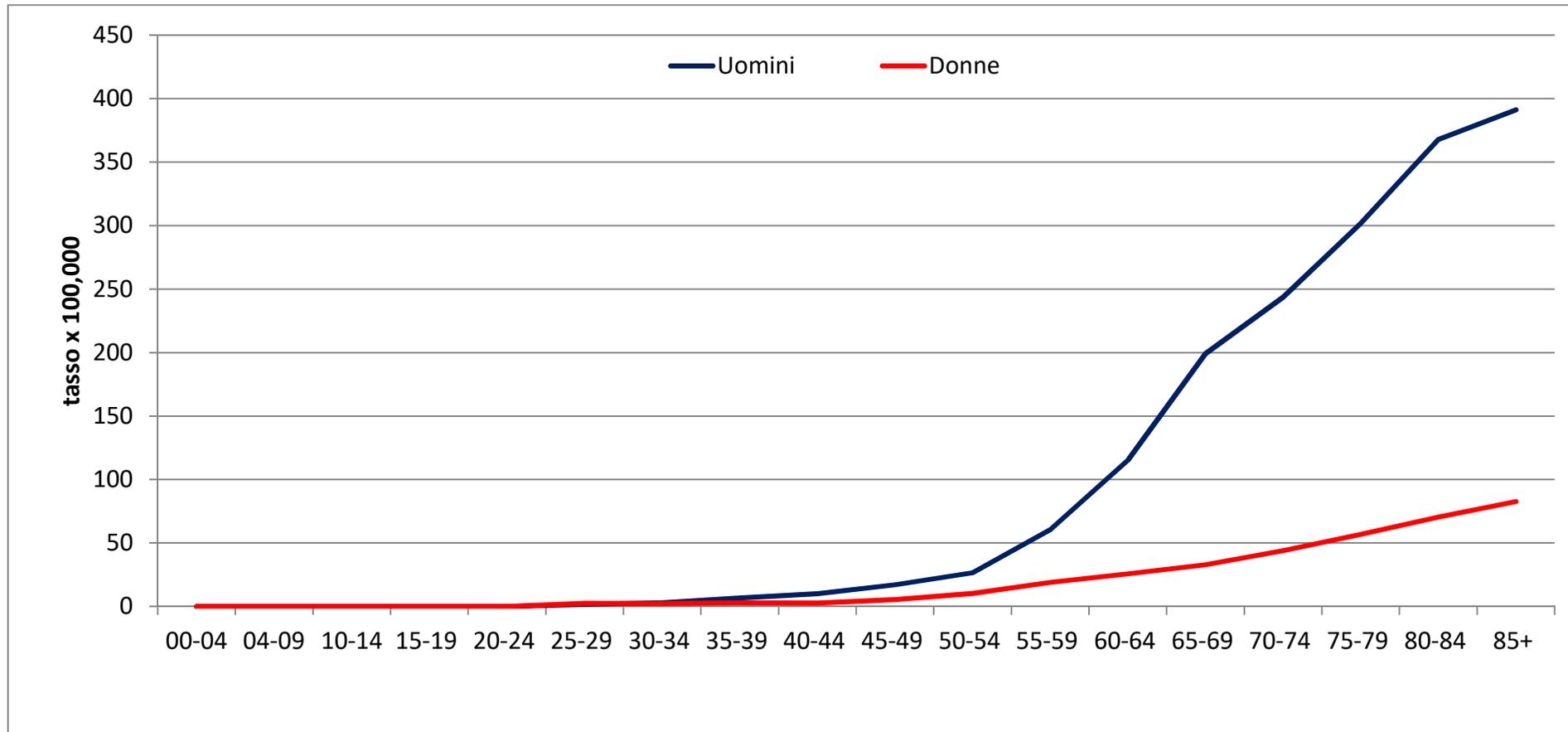
L'incidenza del tumore alla vescica è peraltro in lieve ma costante calo nel tempo, soprattutto nel sesso maschile (variazione percentuale annua dal 1990 al 2010 negli uomini: -0.7%).

Grafico 1. Tumore della vescica: incidenza standardizzata sulla popolazione europea, area coperta dal Registro Tumori del Veneto.



L'incidenza cresce esponenzialmente con l'età, almeno nel sesso maschile: il rapporto tra tassi registrati in uomini e donne è circa 3:1 nella classe di età 55-59 anni, per diventare superiore a 5:1 tra i più anziani. Nel 2013 l'età mediana alla diagnosi è risultata di 73 anni.

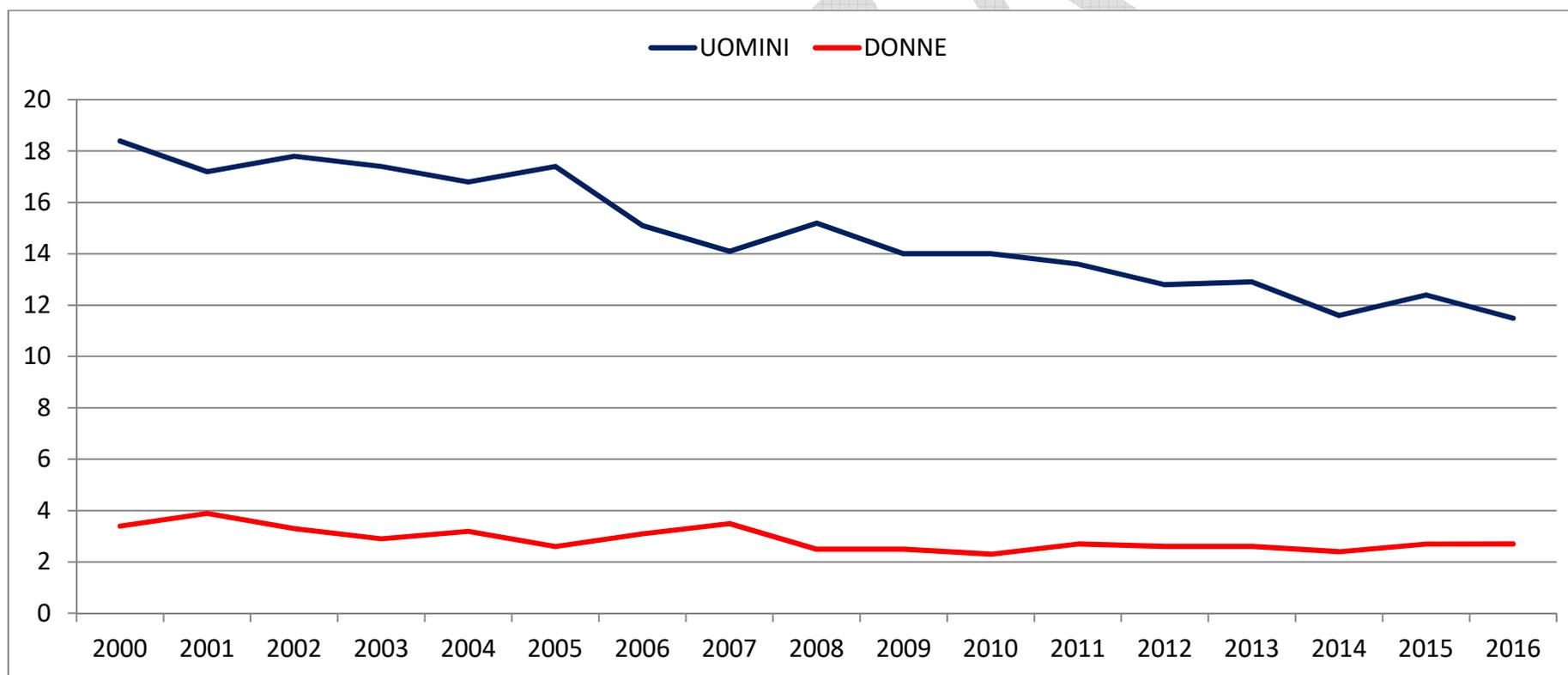
Grafico 2. Tassi di incidenza specifici per età del tumore della vescica x 100,000 residenti. Anno 2013



La sopravvivenza relativa a 5 anni per i casi diagnosticati nel 2008-2010 è risultata dell'80% negli uomini e del 77% nelle donne; negli uomini il dato è peraltro in aumento nel tempo. L'interpretazione di questi risultati è limitata dal fatto che includono sia le neoplasie superficiali (non invasive o comunque limitate alla mucosa), sia le neoplasie muscolo-invasive, a prognosi nettamente più sfavorevole. Infatti, nei pazienti residenti in Veneto sottoposti a cistectomia radicale nel periodo 2004-2012 si è osservata una sopravvivenza relativa pari al 47%.

A livello di popolazione, i tassi di mortalità per tumore maligno della vescica sono in riduzione, soprattutto nel sesso maschile.

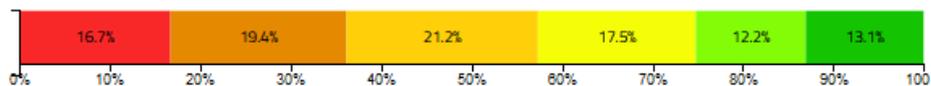
Grafico 3. TM vescica: Tassi standardizzati diretti di mortalità per causa corretti con coefficiente di raccordo ICD9 / ICD10 (standard=popolazione Veneto 2007), Regione Veneto, Anni 2000 - 2016



La conseguenza dell'elevata incidenza e della buona sopravvivenza è l'elevato numero di casi prevalenti stimati in Regione (circa 22,000, 17,000 uomini e 5,000 donne). In circa il 43% dei casi prevalenti la neoplasia è stata diagnosticata almeno 10 anni prima.

Prevalenza ad intervalli - Vescica

Prevalenza ad intervalli

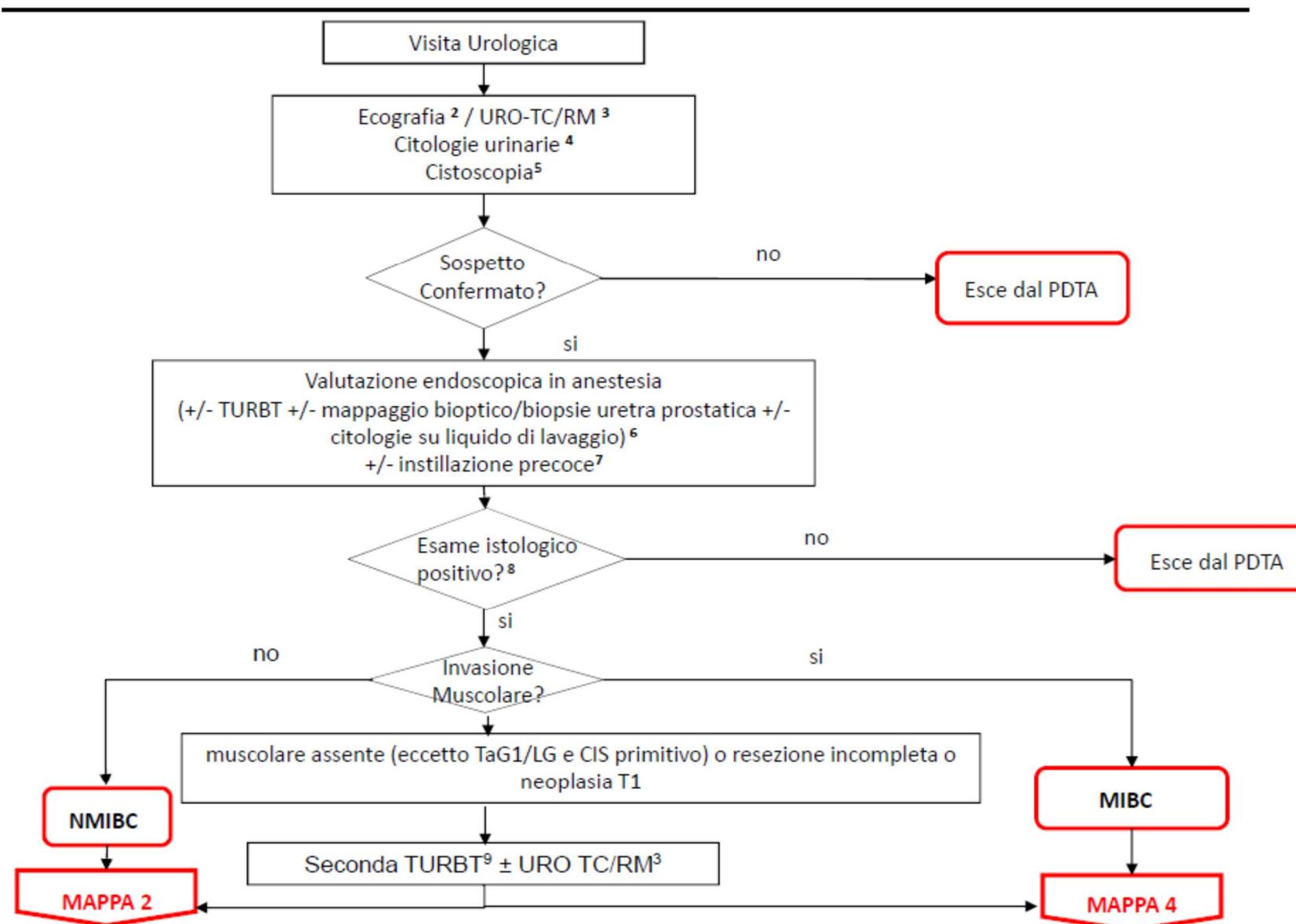


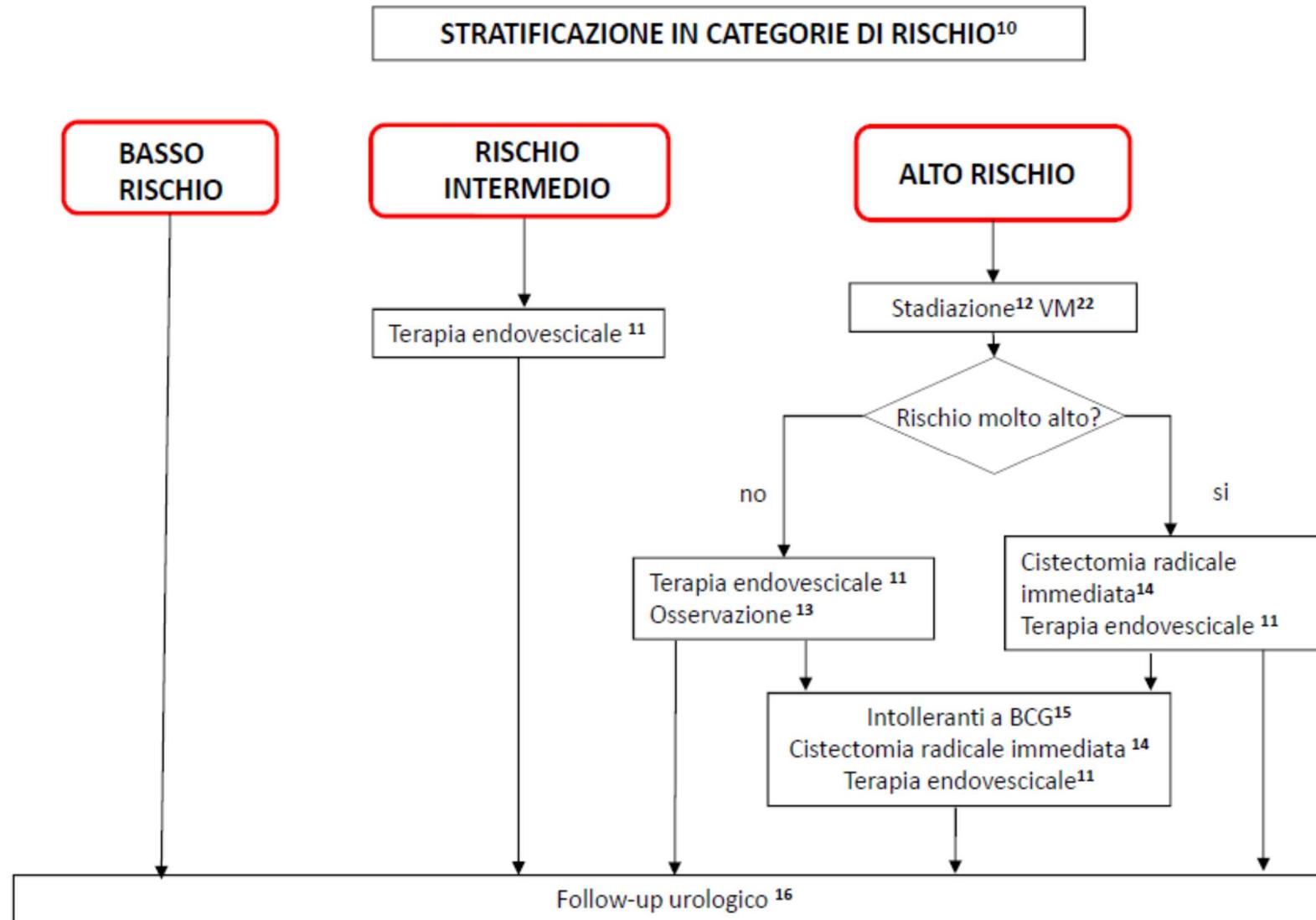
Anni dalla diagnosi	Prevalenti	% sul totale dei prevalenti
<=2	3713	16.7%
2-5	4327	19.4%
5-10	4712	21.2%
10-15	3886	17.5%
15-20	2707	12.2%
>20	2912	13.1%

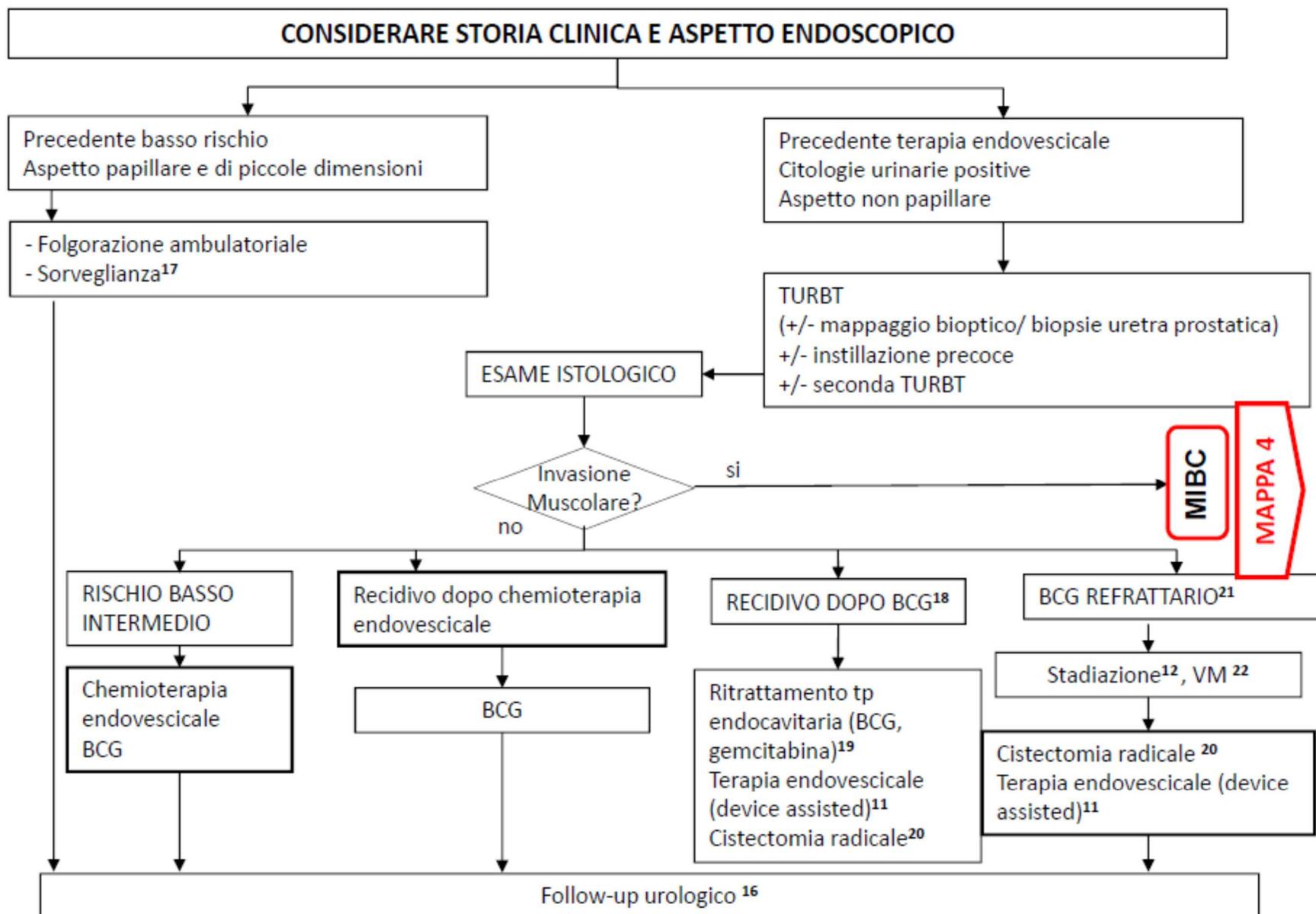
BOZZA

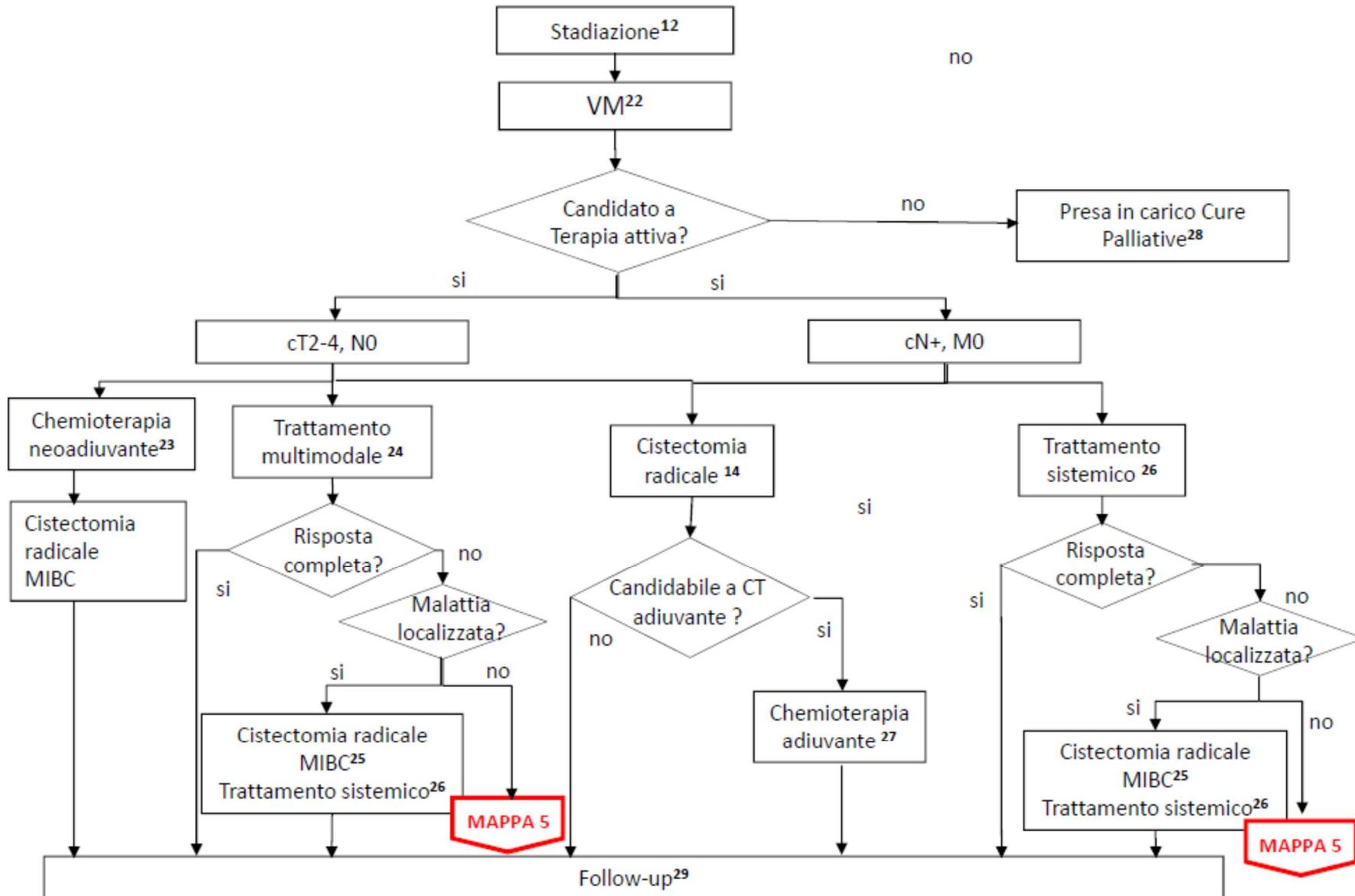
BOZZA

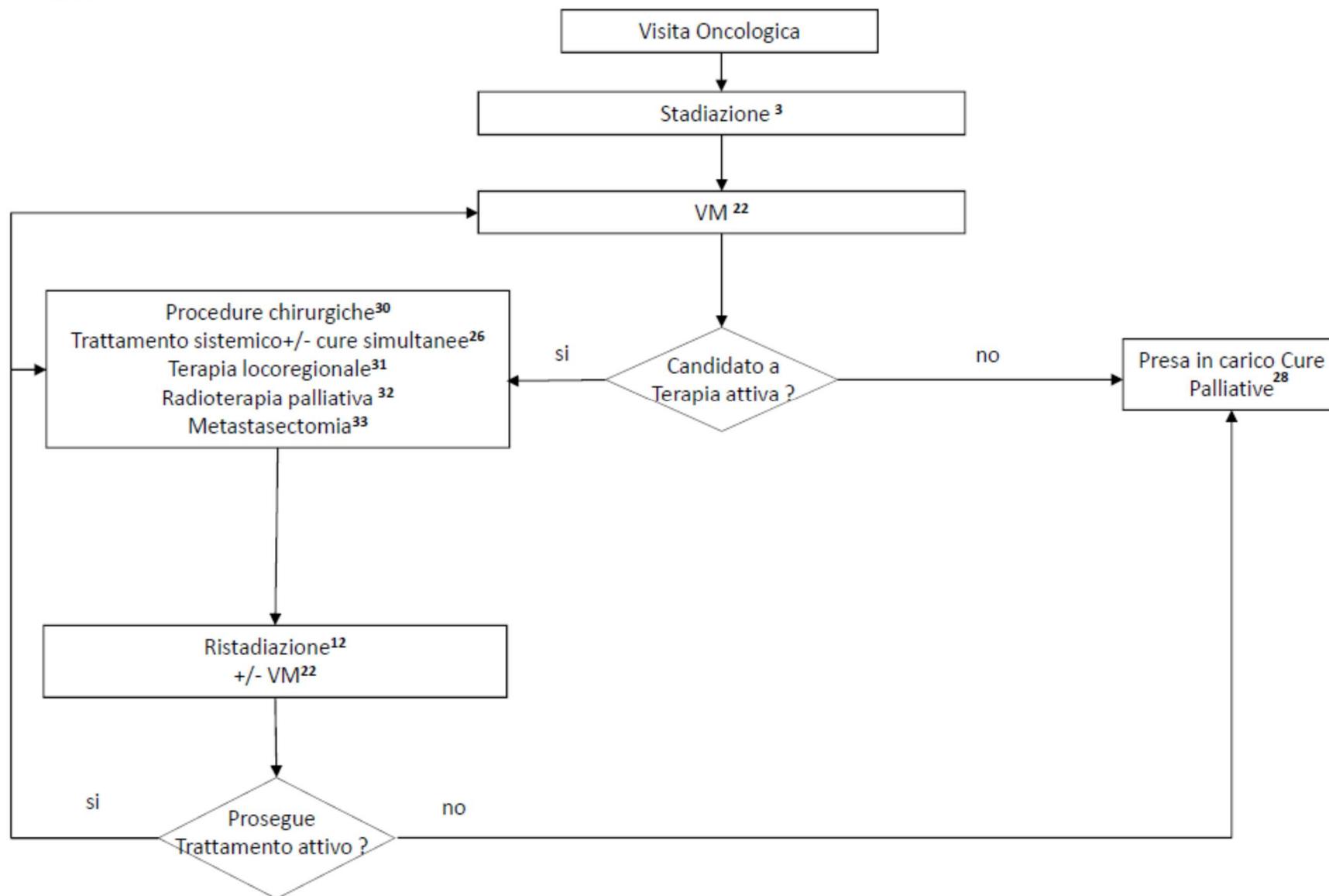
MAPPE











BOZZA

NOTE

NOTA 1 –SOSPETTO CLINICO DI NEOPLASIA VESCICALE

La manifestazione clinica più tipica di una neoplasia vescicale è la presenza di sangue nelle urine. In particolare, l'ematuria macroscopica (definita come emissione di urine in tutto o in parte tinte di sangue) in assenza di sintomi urinari, anche se occasionale, episodica e transitoria, è il segno che più comunemente si associa alla presenza di una neoplasia della via urinaria, e richiede sempre la valutazione specialistica urologica. Anche l'ematuria microscopica in assenza di sintomi urinari può essere un segno di neoplasia vescicale. In generale si ritiene che la positività per l'emoglobina allo stick delle urine non sia sufficiente per definire la presenza di sangue, che invece deve essere confermata dal riscontro di emazie nel sedimento. La presenza di emazie nel sedimento assume un significato clinico in caso di più di 3 emazie per campo microscopico ad alta risoluzione (HPF). Tale circostanza è un riscontro molto comune nella popolazione sana ed asintomatica, con una prevalenza stimata fino al 18%, e può essere espressione di diverse condizioni mediche e anche di condizioni non patologiche; nel contempo, l'ematuria microscopica asintomatica può essere segno della presenza di neoplasia urinaria con una probabilità stimata tra lo 0,5 e il 5%, che può essere anche più alta in alcune categorie di rischio. Si ritiene che, in caso di ematuria microscopica asintomatica, la decisione di una valutazione specialistica nel sospetto di una neoplasia vescicale debba essere preceduta dalla conferma del dato laboratoristico e dalla valutazione/esclusione di altre possibili cause di ematuria microscopica (nefropatie), e che debba prendere in considerazione la presenza di fattori di rischio per neoplasia vescicale (età >50 anni, sesso maschile, fumo di sigaretta, esposizione occupazionale a sostanze chimiche o coloranti, esposizione alla ciclofosfamida, abuso di analgesici, storia di trattamenti radianti sulla pelvi, precedenti episodi misconosciuti di ematuria macroscopica o presenza di sintomi della fase di riempimento). È necessario sottolineare, alla luce di quanto sopra, che l'utilizzo dell'esame urine mediante stick non è raccomandato a scopo di screening per la diagnosi di neoplasia vescicale. Nel caso in cui l'ematuria, macroscopica o microscopica, si associ alla presenza di sintomi urinari suggestivi per infezione, il medico di medicina generale valuta l'eventualità di questa diagnosi mediante i test appropriati (esame urine ed urinocoltura) e, in caso di conferma, prescrive la terapia adeguata. L'ematuria, macroscopica o microscopica, impone una valutazione adeguata indipendentemente dall'eventuale concomitanza di una profilassi anticoagulante o antiaggregante. La presenza di una cistite emorragica, particolarmente nel sesso femminile, non deve escludere l'approfondimento diagnostico.

La neoplasia vescicale, soprattutto, ma non solo, nella forma del carcinoma *in situ*, può manifestarsi unicamente con disturbi urinari, specificatamente con minzione dolorosa e sindrome urgenza/frequenza; pertanto, anche tale circostanza, se persistente ed in presenza di urine sterili, richiede la valutazione specialistica urologica.

La diagnosi di neoplasia vescicale può anche essere incidentale, per il riscontro di alterazione della parete vescicale sotto forma di oggetto endoluminale o ispessimento focale ad un esame tomografico dell'addome (ecografia o TC/RM) eseguito per altri motivi. Un tale riscontro richiede pertanto la valutazione specialistica urologica.

L'esame obiettivo ha un ruolo limitato nella diagnosi di neoplasia vescicale in assenza di masse pelviche palpabili.

La richiesta di visita specialistica urologica per sospetto di neoplasia vescicale andrebbe eseguita dal medico di medicina generale o da altro specialista SSN con priorità B. Se il sospetto clinico è elevato, come ad esempio in caso di ematuria macroscopica asintomatica, il medico di medicina generale può inviare il paziente alla valutazione specialistica urologica prescrivendo preventivamente gli esami diagnostici di base (ecografia dell'apparato urinario ed esame citologico urinario su tre campioni).

NOTA 2 – ECOGRAFIA

L'ecografia è la prima indagine in caso di sospetto clinico, in particolare in presenza di ematuria. L'esame della vescica viene effettuato per via soprapubica. Lo studio per via soprapubica viene effettuato mediante sonde convex da 3,5 MHz (o superiori) che consentono una indagine completa della vescica e degli organi adiacenti, mediante scansioni longitudinali e trasversali ed eventualmente mediante scansioni oblique. L'esame ecografico della vescica va condotto a vescica distesa previa assunzione di acqua (circa 2 ore prima dell'esame). In casi particolari si potrà ottenere la distensione vescicale mediante iniezione di soluzione fisiologica per via endovenosa associata a diuretico oppure mediante cateterismo vescicale.

La vescica, quando ben distesa, si presenta all'indagine ecografica per via soprapubica con caratteristico aspetto anecogeno, con contorni netti e regolari, simmetrica, delimitata da parete sottile e regolare.

I tumori vescicali si presentano come lesioni aggettanti nel lume vescicale nel caso delle forme vegetanti mentre le forme sessili sono caratterizzate da una larga base di impianto a cui può associarsi una interruzione della linea iperecogena corrispondente alla parete vescicale infiltrata. Il tumore determina un ispessimento associato a rigidità della parete che appare alterata nella sua ecostruttura.

La visibilità e il riconoscimento dei tumori vescicali possono essere limitati dalle piccole dimensioni, quando inferiori a 5 mm, da localizzazioni al collo vescicale e alla cupola; inoltre le lesioni a placca, la presenza di vescica a colonne, diverticoli, coaguli, la scarsa distensione vescicale e l'obesità sono ulteriori fattori limitanti la visibilità dei tumori vescicali.

Va tenuto presente che l'ecografia non consente di escludere la presenza di un tumore vescicale specie nel caso di forme non muscolo-invasive. E' comunque sempre necessario in presenza di ematuria studiare le vie urinarie superiori per escludere eventuali patologie ureteropielicocaliceali masse renali, calcoli e idronefrosi.

NOTA 3 – URO-TC / RM

L'esame TC della vescica viene eseguito con apparecchiatura multistrato (TCMS) e deve comprendere lo studio della vescica e delle vie escrettrici (calici, pelvi e ureteri). L'esame pertanto viene condotto con tecnica uro-TC (o urografia TC) che ha completamente sostituito l'urografia per via endovenosa.

L'esecuzione della uro-TC prevede alcune norme che sono in sintesi riportate:

- Posizionamento del paziente: supino; la posizione prona può talvolta essere utile per visualizzare le porzioni non opacizzate degli ureteri (di solito quelle distali) e viene eventualmente aggiunta alla fine dell'esame.
- Esame senza mezzo di contrasto: va limitato alla pelvi in modo da consentire lo studio della vescica.
- Esame con mezzo di contrasto: nelle neoplasie della vescica è necessario modificare in parte la tecnica di esame Uro-TC in modo da concentrare l'esame allo studio della vescica piuttosto che ai reni per cui le fasi da acquisire saranno la *fase arteriosa* che consentirà lo studio della parete vescicale e di eventuali lesioni che coinvolgono quest'ultima; la *fase urografica* (esame Uro-TC vero e proprio) dovrà essere impostata in modo da comprendere i reni, i calici, la pelvi, gli ureteri e la vescica. La *fase urografica* è ideale per la visualizzazione del riempimento vescicale e quindi degli eventuali difetti di riempimento, e per la visualizzazione delle vie escrettrici ai fini della ricerca di lesioni "sincrone" nei calici, nella pelvi e negli ureteri. L'impostazione dell'esame secondo questo schema consente di ottimizzare l'identificazione, la caratterizzazione e la stadiazione. E' opportuno che la visualizzazione dell'esame comprenda oltre alle immagini sul piano assiale anche le ricostruzioni multiplanari sui piani coronale, sagittale e le ricostruzioni tridimensionali. Per i dettagli della tecnica uro-TC si rimanda al link <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0792-x> della Società Europea di Uroradiologia (ESUR)

Nella prima valutazione di una neoplasia vescicale periostale e/o a rischio medio-elevato è buona pratica clinica eseguire una uro-TC per escludere una neoplasia dell'alta via escrettrice.

La risonanza magnetica (RM) di norma non è indicata per lo studio delle neoplasie vescicali in quanto i suoi risultati sono simili a quelli della TC per la valutazione locale anche se può offrire una migliore valutazione della parete vescicale e del suo coinvolgimento in caso di neoplasia vescicale ricorrendo alla somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico e allo studio dinamico nelle fasi arteriosa, venosa e tardiva. Il limite maggiore della RM rispetto alla TC consiste nella minore risoluzione nella valutazione dei calici, della pelvi e degli ureteri per la ricerca di neoplasie "sincrone" e nella sua minore panoramicità. Nel caso in cui si consideri l'esecuzione della RM per lo studio della vescica la tecnica di esame dovrà essere multiparametrica, in modo sostanzialmente analogo a quello dell'esame multiparametrico della prostata. Le sequenze da acquisire sono:

- Sequenza fast Spin Echo T1 dipendente sul piano assiale
- Sequenze fast Spin Echo T2 dipendente sui piani assiale, coronale e sagittale.
- Sequenza in Diffusione sul piano assiale
- Sequenza dinamica senza e con mezzo di contrasto paramagnetico nelle fasi arteriosa, venosa e tardiva sul piano assiale
- Sequenze uro-RM per lo studio dei calici, della pelvi e degli ureteri.

L'esame di Risonanza magnetica va preferito alla TC nel caso di ipersensibilità nota ai mezzi di contrasto iodati (precedenti reazioni dopo somministrazione di mezzo di contrasto iodato) e nel caso di gravi allergie (es. asma).

Anche per i mezzi di contrasto a base di Gadolinio va raccomandata la valutazione della funzione renale prima della somministrazione dei mezzi di contrasto per via endovenosa in quanto nei pazienti con insufficienza renale sono stati riportati casi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF). La possibilità dello sviluppo di questa malattia è comunque molto remoto con l'utilizzo dei mezzi di contrasto "macro ciclici" (gadobutrolo, gadoteriolo, acido gadoterico).

NOTA 4 – CITOLOGIE URINARIE

La finalità dell'esame citologico urinario sono:

- Confermare il sospetto di neoplasia in pazienti sintomatici (ematuria)
- Follow-up di pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma uroteliale

Pro e contro dell'esame citologico urinario:

- Alta specificità per carcinoma uroteliale (95%)
- Alta sensibilità per i tumori di alto grado (circa 80%)
- Bassa sensibilità per i tumori di basso grado (10-43%)

Raccolta del materiale

Raccolta di urina emessa spontaneamente: al fine di limitare gli artefatti citologici da degradazione cellulare e la variabilità nella esfoliazione uroteliale, si raccolgono, in tre giornate sequenziali, preferendo le urine del secondo mitto mattutino.

E' da preferirsi l'utilizzo di liquidi fissativi a cui aggiungere un volume urinario pari al doppio del loro volume per favorire una maggiore flessibilità nei tempi di consegna del materiale ai laboratori, piuttosto che la consegna quotidiana di urina "a fresco".

Raccolta di liquidi da lavaggio urinario: il liquido recuperato dal lavaggio vescicale in corso di cistoscopia (volume variabile da 30-80cc) va raccolto in recipienti con liquido fissativo che rappresenti almeno 1/3 del volume totale

Diagnostica citologica

The Paris System (TPS) for reporting urinary cytology: le finalità di tale sistema di refertazione sono:

- Identificare i carcinomi uroteliali di alto grado (HGUC)
- Standardizzare i criteri diagnostici e la terminologia
- Ri-definire i criteri di "atipico"
- Ri-definire i criteri di adeguatezza del campione

Tab 1.

Category	N:C ratio (1)	Nuclear chromasia (2)	Chromatinic rim/nuclear membrane (3)	Chromatin quality (4)	Mandatory (major) features	Minor features
AUC ^a	>0.5	similar to umbrella cells or dark/very dark ^a	fine and even or uneven shape and thickness ^a	finely granular or coarsely clumped ^a	1	2-4 (one of the features 2-4 noted with 'a' must be a second feature identified in the cells of interest in addition to number 1)
SHGUC ^b	>0.7	very dark	uneven shape and thickness	coarsely clumped	1, 2	3, 4 (at least one of the above must be a third feature identified)
HGUC ^b	>0.7	very dark	uneven shape and thickness	coarsely clumped	1, 2	3, 4 (at least one of the above must be a third feature identified)

^a Only one minor feature required. ^b Only difference is the quantity: SHGUC = very few cells, 5-10 cells.

Prep diameter, mm	Area, mm ²	FN20 eyepiece 10× objective							
		number of fields at FN20, 10×	number of cells/field for 2,644 cells total	number of fields at FN20, 40×	number of cells/field for 2,644 cells total	number of fields at FN20, 10×	number of cells/field for 2,644 cells total	number of fields at FN20, 40×	number of cells/field for 2,644 cells total
13	132.7	42.3	62.5	676	3.9	34.9	75.8	559	4.7
20	314.2	100	26.4	1,600	1.7	82.6	32	1,322	2

Adapted from Solomon and Nayar [32] (page 8).

Barkan G.A et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Acta Cytologica 2016;60:185-197

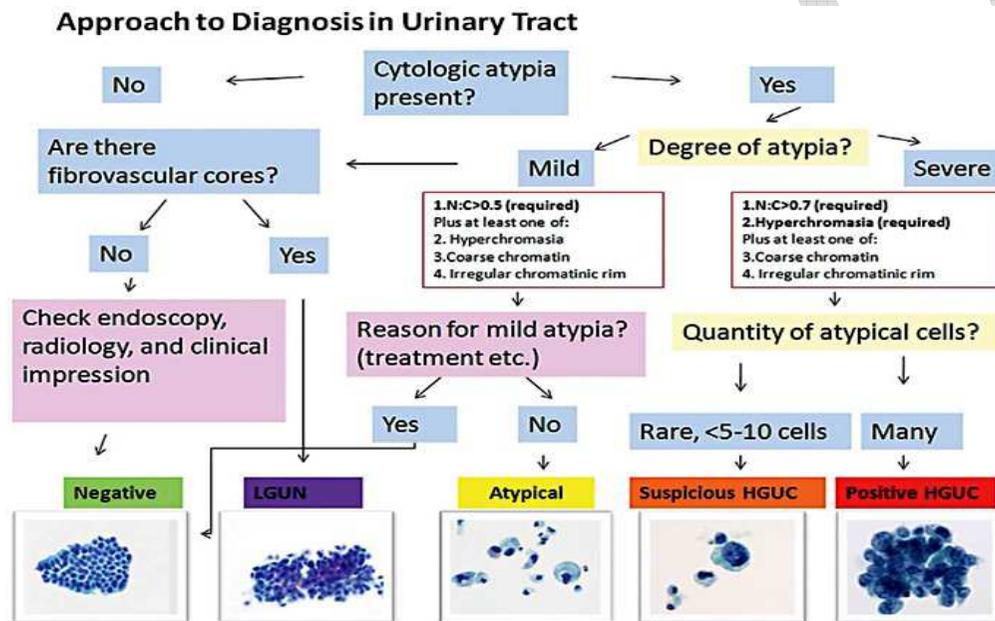
Il sistema TPS adegua i criteri diagnostici citologici alle nuove conoscenze acquisite nella comprensione della storia naturale del carcinoma uroteliale, in ciò favorendo sia una migliore comprensione clinica dell'esito citologico e una meglio standardizzabile gestione del paziente.

La classificazione secondo TPS

- Inadeguato

- Negativo per carcinoma uroteliale di alto grado
- Cellule uroteliali atipiche
- Sospetto per carcinoma uroteliale di alto grado
- Carcinoma uroteliale di alto grado
- Neoplasia uroteliale di basso grado
- Altro (neoplasie primitive non uroteliali, neoplasie metastatiche e miscellanea)

Fig. 1



Barkan G.A et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Acta Cytologica 2016;60:185-197

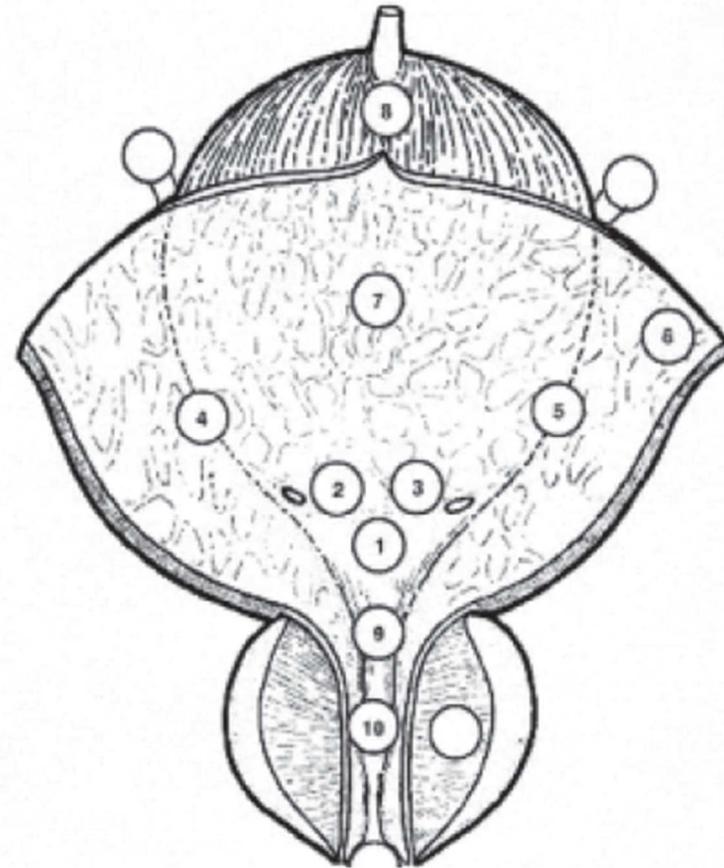
Esiste inoltre una metodica di citogenetica molecolare, FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) test che evidenzia l'aneuploidia tipica della trasformazione neoplastica delle cellule. La FISH utilizza una sonda molecolare marcata con sostanze fluorescenti in grado di rilevare l'aumento del numero dei cromosomi 3, 7 e 17 e la perdita di un gene situato sul braccio corto del cromosoma 9 (9p21) che codifica per la proteina p16. L'esame si considera positivo in presenza di almeno 4 cellule con polisomia dei cromosomi suddetti o di 12 cellule con perdita omozigote di 9p21. Tale metodica, peraltro, al momento attuale non è di uso frequente in generale e in particolare nella nostra Regione.

NOTA 5 – CISTOSCOPIA

La diagnosi di neoplasia vescicale si basa strettamente sull'esame endoscopico della vescica, ovvero la cistoscopia. Lo specialista Urologo può avvalersi della cistoscopia in regime ambulatoriale allo scopo di confermare il sospetto diagnostico. La cistoscopia ambulatoriale si esegue con un cistoscopio flessibile in anestesia locale, ovvero previa iniezione di un gel lubrificante contenente un anestetico locale (generalmente lidocaina) all'interno del meato uretrale esterno. Si ritiene che l'esame sia obbligatorio laddove, a fronte del sospetto clinico (ad esempio un episodio di ematuria macroscopica asintomatica), la diagnostica per immagini e l'esame citologico delle urine risultino entrambi negativi. La cistoscopia ambulatoriale può essere omessa, in favore della cistoscopia operativa direttamente in anestesia, nel caso in cui il sospetto clinico sia confermato dalla presenza di un'alterazione della parete vescicale alla diagnostica per immagini o da un esame citologico urinario positivo per cellule tumorali. Qualora si ricorra alla cistoscopia ambulatoriale, l'Urologo deve descrivere nel referto tutte le caratteristiche macroscopiche della neoplasia in termini di sede, dimensione, numero, ed aspetto macroscopico (papillare *versus* non papillare) ed eventuali ulteriori irregolarità della mucosa vescicale. E' consigliata, unitamente al referto, la descrizione grafica della distribuzione della malattia mediante un diagramma vescicale suddiviso per quadranti (figura 2).

Figura 2. DIAGRAMMA VESCICALE

1. Trigono
2. Meato ureterale destro
3. Meato ureterale sinistro
4. Parete laterale destra
5. Parete laterale sinistra
6. Parete anteriore
7. Parete posteriore
8. Cupola
9. Collo vescicale
10. Uretra prostatica



NOTA 6 – VALUTAZIONE ENDOSCOPICA IN ANESTESIA

La valutazione endoscopica in anestesia (generale o locoregionale) rappresenta il momento fondamentale per la corretta diagnosi istologica, per l'adeguata stadiazione clinica del tumore primitivo e per il corretto successivo trattamento. L'esame endoscopico della vescica in anestesia deve essere eseguito con approccio sistematico che prevede:

1. palpazione bimanuale pre- e post-TURBT (*trans-urethral resection of bladder tumor*)
2. introduzione del resettore (resettoscopio) sotto il controllo della vista per la valutazione di tutta l'uretra
3. cistoscopia
4. raccolta di liquido di lavaggio vescicale per esame citologico (se indicato)
5. resezione di tutti i tumori visibili (TURBT)
6. biopsie a freddo della mucosa vescicale (se indicato)
7. biopsie dell'uretra prostatica (se indicato)
8. mapping bioptico (se indicato)
9. descrizione dettagliata dei reperti endoscopici e delle procedure eseguite
10. descrizione dettagliata dei pezzi inviati per esame istologico unitamente alle notizie cliniche.

Cistoscopia. L'esame endoscopico della vescica deve prevedere la valutazione di tutta la mucosa vescicale. E' consigliabile utilizzare un approccio sistematico per quadranti, al fine di limitare al minimo la possibilità di falsi negativi. L'esame viene abitualmente condotto con l'utilizzo di luce bianca. Tuttavia la luce bianca può non permettere la visualizzazione di neoplasie piccole. Per questo motivo sono state sviluppate tecnologie per aumentare la capacità di visualizzazione delle neoplasie nel corso dell'esame endoscopico. Queste tecnologie comprendono l'apparecchiatura per diagnosi fotodinamica (*Photo-Dynamic Diagnosis, PDD*), che utilizza la luce blu previa iniezione all'interno della vescica di una soluzione di acido 5-amino-levulinico o di acido esa-ammino-levulinico, e tecnologie che aumentano il contrasto visivo tra il tumore ipervascolare e la mucosa normale, sfruttando sistemi ottici a specifiche lunghezze d'onda (*Narrow Band Imaging, NBI*) o sistemi digitali di elaborazione delle immagini (*Storz Professional Image Enhancement System, SPIES*). Ove disponibile, l'applicazione di queste metodiche può aumentare l'accuratezza diagnostica dell'esame, aumentandone la sensibilità; una recente revisione sistematica di 14 studi randomizzati con meta-analisi ha dimostrato che l'utilizzo della fluorescenza alla valutazione endoscopica iniziale si associa ad una riduzione del rischio di recidiva. Tuttavia, l'impatto dell'utilizzo di queste

tecnologie sulla progressione ed in generale sui risultati oncologici non è stato dimostrato in maniera conclusiva e va messo in conto il costo supplementare della tecnologia.

Lavaggio vescicale per esame citologico. La letteratura circa l'utilità dell'esame citologico sul liquido di lavaggio vescicale rispetto al solo esame citologico sulle urine spontanee non è conclusiva. L'utilizzo della metodica si basa sul postulato che l'azione meccanica del lavaggio vescicale possa produrre una maggiore esfoliazione di cellule, in particolar modo delle cellule maligne, se presenti, e quindi restituire un campione ad alta cellularità, caratteristica essenziale per una diagnosi citopatologica affidabile. Tuttavia, nella pratica clinica è stato dimostrato che i campioni di liquido di lavaggio vescicale sono spesso ipocellulari e quindi non diagnostici, e le esperienze cliniche più recenti dimostrano che l'esame citologico sul liquido di lavaggio vescicale non aggiunge informazioni rispetto all'esame citologico sulle urine spontanee. Uno studio ha dimostrato che un campione di liquido di lavaggio vescicale che contenga almeno 20 cellule in 10 campi microscopici ad alta risoluzione aumenta la sensibilità del test, riducendo i falsi negativi ed aumentando il valore predittivo negativo. L'utilizzo della citologia da lavaggio è pertanto opzionale. Nel caso in cui si scelga di eseguire la raccolta del liquido di lavaggio vescicale per esame citologico, bisogna tenere conto del fatto che tale campione è rappresentativo del solo urotelio vescicale. Il lavaggio vescicale deve essere eseguito con soluzione salina iso-osmotica e non con la soluzione di irrigazione che si utilizza per la TURBT.

TURBT. La TURBT è l'intervento chirurgico che prevede la rimozione completa della neoplasia, inclusa la base d'impianto e i margini circostanti. Una TURBT completa può essere ottenuta mediante resezione separata o mediante resezione *en-bloc*. La resezione separata prevede di resecare separatamente la porzione esofitica della neoplasia e la porzione di parete vescicale corrispondente alla sede della neoplasia comprendente tonaca muscolare (base d'impianto); i frammenti devono essere inviati per esame istologico in contenitori separati e correttamente etichettati. L'estensione della resezione alla mucosa apparentemente indenne situata ai bordi dell'area di resezione della neoplasia riduce la possibilità di neoplasia residua. La resezione *en-bloc* prevede di resecare un unico frammento, comprensivo della porzione esofitica della neoplasia e della base d'impianto; tale tecnica produce un pezzo istologico su cui il patologo può fornire elementi molto dettagliati, tuttavia è praticabile per neoplasie di piccole dimensioni (≤ 1 cm-2 cm). La TURBT può essere eseguita con la corrente monopolare o bipolare; la resezione *en-bloc* può essere praticata anche con una fonte di energia laser. L'utilizzo della corrente bipolare riduce il rischio di eccessiva cauterizzazione del tessuto e favorisce una diagnosi istologica più affidabile. Una TURBT si considera qualitativamente adeguata ai fini della stadiazione quando nel pezzo istologico risulti presente e valutabile la

tonaca muscolare; l'assenza di tonaca muscolare nel pezzo istologico è invece associata ad una maggiore probabilità di tumore residuo, di recidiva precoce e di sottostadiazione. Per neoplasie Ta di basso grado/G1, la resezione può essere considerata adeguata anche in assenza di tonaca muscolare.

Biopsie a freddo della mucosa vescicale. Il carcinoma *in situ* (CIS) può associarsi alla presenza di neoplasia papillare, soprattutto se di alto grado, o può essere presente come unica forma istologica. La dimostrazione istologica della presenza di carcinoma *in situ* ha un impatto notevole sulla determinazione della prognosi. Esso può apparire come area di mucosa vellutata e rossastra, indistinguibile da come appare la flogosi, oppure può non essere visibile del tutto. Per tanto, anche in presenza di neoplasie visibili, è raccomandata l'esecuzione di biopsie, preferibilmente a freddo, di tutte le aree che mostrino alterazione della mucosa, inviandole per esame istologico in contenitori separati e correttamente etichettati.

Biopsie dell'uretra prostatica. La neoplasia uroteliale, in particolare nella forma del carcinoma *in situ*, può coinvolgere l'urotelio che riveste l'uretra prostatica. La probabilità di tale coinvolgimento è maggiore nel caso di neoplasie localizzate a livello del trigono e del collo vescicale, in caso di presenza di carcinoma *in situ* in vescica, e nel caso di neoplasie multiple, soprattutto se di aspetto non papillare. In tutte queste circostanze è indicata pertanto l'esecuzione di biopsie in uretra prostatica. Le biopsie dell'uretra prostatica vanno praticate in sede pericollicolare e nella sede di eventuali alterazioni visibili. Le biopsie possono essere eseguite con il resettore, o a freddo con pinza da biopsia; è preferibile l'utilizzo del resettore poiché permette di comprendere nel prelievo una quota di tessuto sottostante e di documentare all'esame istologico un'eventuale estensione della malattia ai dotti prostatici.

Mapping bioptico. Il mapping bioptico vescicale, ovvero l'esecuzione di biopsie random di mucosa vescicale apparentemente sana, è una strategia che ha lo scopo di aumentare le probabilità di documentare istologicamente la presenza di carcinoma *in situ*. E' pertanto raccomandato in caso di citologie urinarie positive con cistoscopia negativa, cosiddetta neoplasia vescicale occulta. In questa circostanza l'utilizzo della PDD, se disponibile, aumenta la sensibilità dell'esame per la diagnosi di carcinoma *in situ*, potendo guidare le biopsie su aree che appaiono fluorescenti alla luce blu. Le biopsie possono essere eseguite a freddo con pinza da biopsia e devono comprendere almeno un prelievo per ogni quadrante, ovvero: trigono, parete posteriore, cupola, parete anteriore e pareti laterali, oltre che i prelievi in uretra prostatica in sede pericollicolare. I frammenti bioptici devono essere inviati per esame istologico in contenitori separati per ciascuna sede e correttamente etichettati.

Norme di buona pratica clinica per il referto della procedura endoscopica in anestesia ed invio della richiesta per esame istologico. Il referto della procedura endoscopica in anestesia deve descrivere in maniera dettagliata il numero delle lesioni, la sede e il loro aspetto (papillare o non papillare) comprensivo di dimensioni. Inoltre il referto deve descrivere tutte le procedure eseguite nel corso dell'esame, e, in caso di TURBT, deve riportare un giudizio sulla completezza della resezione (completa o incompleta). La richiesta per l'esame istologico indirizzata al patologo deve contenere la descrizione dettagliata di tutti i pezzi inviati, comprendente l'aspetto della neoplasia, la sede, la porzione di neoplasia in caso di resezione separata della porzione esofitica e della base d'impianto. Al patologo vanno inoltre indirizzate le notizie cliniche rilevanti sulla malattia (prima osservazione *versus* recidiva, terapia endocavitaria recente).

NOTA 7 - SINGOLA INSTILLAZIONE PRECOCE DI CHEMIOTERAPICO

Una singola instillazione precoce di chemioterapico può espletare l'effetto citotossico sulle cellule tumorali presenti in sospensione subito dopo la TURBT e sulle cellule tumorali eventualmente residue sul letto di resezione. Quattro metanalisi hanno ampiamente dimostrato il vantaggio della singola instillazione precoce dopo la TURBT in termini di tasso di recidiva a breve termine rispetto alla sola TURBT. La metanalisi più recente, in particolare, dimostra che la singola instillazione precoce riduce il tasso di recidiva a 5 anni del 14% (da 59% a 45%) nei pazienti con EORTC-score per recidiva <5 e con storia di meno di una recidiva per anno. Per tanto, nei pazienti con queste caratteristiche, è indicata la somministrazione di una singola instillazione precoce di chemioterapico dopo la TURBT. La decisione di eseguire un'instillazione precoce dopo la TURBT si basa quindi sui reperti endoscopici alla TURBT (aspetto, numerosità) e sulla storia clinica del paziente. Per le neoplasie a basso rischio la singola instillazione precoce di chemioterapico, unitamente alla TURBT, è considerato un trattamento completo e definitivo.

In quasi tutti gli studi considerati, l'instillazione è stata eseguita entro le 24 ore dalla TURBT; si ritiene che per massimizzare gli effetti clinici l'instillazione debba essere eseguita il prima possibile, idealmente entro le 2 ore. Non sono state rilevate differenze significative tra i diversi farmaci utilizzati (mitomicina C, epirubicina, doxorubicina). Le controindicazioni assolute all'esecuzione della singola instillazione precoce di chemioterapico dopo la TURBT sono il sanguinamento richiedente una cistoclisi continua, e la sospetta o evidente perforazione della parete vescicale in corso di TURBT.

In relazione alla preparazione e all'instillazione del chemioterapico, si rimanda alle raccomandazioni del decreto regionale n. 1335 del 28 luglio 2014 e relativi allegati concernente le modalità di allestimento e distribuzione dei farmaci antineoplastici nella Regione Veneto.

NOTA 8 – ESAME ISTOLOGICO

Il materiale bioptico che si ottiene nel corso dell'esame cistoscopico può derivare da una resezione transuretrale (TURBT) di un'evidente neoformazione e consistere in frammenti tissutali spesso numerosi e di discrete dimensioni o di biopsie di piccole dimensioni su aree iperemiche volte all'identificazione di modificazioni displasiche dell'urotelio e in particolare del carcinoma uroteliale in situ.

Sul materiale bioptico da TURBT si effettua la diagnosi di carcinoma uroteliale papillare non invasivo e/o microinvasivo e di carcinoma uroteliale infiltrante il chorion e/o la tonaca muscolare.

Il carcinoma uroteliale papillare è una proliferazione neoplastica costituita da multiple papille composte da un asse fibrovascolare rivestito da multipli strati di cellule uroteliali, più o meno coesivi, e la cui gravità di atipia permette una classificazione in gradi (vedi tabella) che rappresenta il fattore prognostico e predittivo più importante è rappresentato dal grado.

Dal 1973 ad oggi il grading delle neoplasie papillari ha subito numerose modificazioni. Nel 1973 l'Organizzazione Mondiale della Sanità introduce un sistema di grading numerico, da 1 a 3, che categorizza le neoplasie papillari secondo un grado crescente di displasia.

Con la classificazione OMS del 2004 e poi del 2016, si giunge ad un sistema classificativo che prevede due categorie diagnostiche, basso e alto grado, basandosi sul grado di atipia citologica ed architetturale. Viene inoltre introdotta tra le forme di basso grado la categoria delle neoplasie uroteliali papillari a basso potenziale di malignità (PUNLMP: *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*), lesioni papillari con un basso grado di atipia che mostrano un minor grado di progressione o ricorrenza rispetto alle lesioni papillari di basso grado.

Seppur con un minor livello di concordanza tra le lesioni di basso grado ed i PUNLMP, questo sistema classificativo dimostra una minor variabilità interosservatore rispetto alla precedente nomenclatura del 1973.

Tab. 2

OMS 1973	Papilloma	Grado 1	Grado2	Grado3
OMS 2004	Papilloma	PUNLMP	Basso grado	Alto grado

Tab.3

Lesioni uroteliali non invasive (WHO 2016)
Carcinoma in situ (CIS)
Carcinoma uroteliale papillare di basso grado
Carcinoma uroteliale papillare di alto grado
Neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale di malignità (PUNLMP)
Papilloma uroteliale
Papilloma uroteliale invertito
Ploriferazione uroteliale di incerto potenziale di malignità (iperplasia)
Displasia uroteliale

Ulteriori aspetti importanti da valutare nell'esame istopatologico sono 1) l'eventuale presenza di microinvasione del chorion sottostante da parte delle cellule neoplastiche la cui identificazione alle volte risulta essere estremamente difficoltosa e 2) l'eventuale presenza di coinvolgimento neoplastico della tonaca muscolare.

Il carcinoma uroteliale infiltrante si presenta in forma solida anch'esso alle volte con il solo coinvolgimento del chorion altre volte con estensione alla tonaca muscolare.

Le valutazioni istopatologiche sopradescritte (microinvasione del chorion superficiale e invasione della tonaca muscolare) prevedono ovviamente la presenza della tonaca muscolare stessa nel campione biotico che pertanto la cui presenza/assenza deve essere sempre riportata nel referto e spesso l'utilizzo di multiple sezioni seriate al fine di identificare la microinvasione suddetta.

Le biopsie su aree iperemiche dell'urotelio piatto come sopra ricordato sono volte all'identificazione di modificazioni displasiche e/o carcinoma uroteliale in situ. Si sottolinea come nel referto istopatologico venga riportata la mancata presenza di urotelio (fenomeni di disepitelizzazione spesso associati a flogosi) dal momento che la sua assenza non deve essere interpretata come "negativa" per elementi neoplastici ma piuttosto come "non valutabile". Tale circostanza si basa sul fatto che il carcinoma uroteliale in situ è spesso discorsivo e può dare quadri di disepitelizzazione tipo "cistite denudante".

Tanto nel materiale biotico relativo al carcinoma uroteliale infiltrante quanto su pezzo operatorio viene eseguita un'attribuzione di istotipo alla neoplasia uroteliale che può presentare diverso valore prognostico e risposta alla terapia.

Tab. 4

Lesioni uroteliali non invasive (WHO 2016)
Carcinoma uroteliale infiltrante con altra differenziazione
A nido, a grande nido ("Nested", "Large nested")
Microcistico
Micropapillare
Linfoepiteliale
Plasmacitoide, a cellule ad anello con castone ("signet ring cell"), diffuso
Sarcomatoide
Gigantocellulare
Scarsamente differenziato
Lipidico
Cellule chiare
Tumori mulleriani
Tumori in diverticolo vescicale

Di queste la più frequente, il carcinoma squamoso, è caratterizzato dalla presenza di aree di cheratinizzazione, e si rinviene in circa il 40% dei carcinomi uroteliali infiltranti.

Le neoplasie con differenziazione ghiandolare rappresentano la seconda più frequente variante, ammontano a circa il 18% dei carcinomi infiltranti e comprendono il tipo enterico, morfologicamente simile alle neoplasie ghiandolari del colon, e il tipo mucinoso, caratterizzato dalla presenza di abbondante stravasato di mucina.

Alcune varianti più rare possono presentare aspetti di blanda atipia citologica ed essere difficilmente distinguibili da condizioni benigne.

Tra queste il carcinoma di tipo nested (A), caratterizzato dalla proliferazione caotica di "nidi" costituiti da elementi neoplastici con lieve atipia, talora con possibili aspetti tubulari o microcistici; questa neoplasia può porre problemi di diagnosi differenziale con proliferazioni uroteliali benigne, in particolare l'adenoma nefrogenico e i nidi di von Brunn, con i quali è possibile una distinzione per la presenza nel carcinoma di un pattern infiltrativo.

Altra rara variante (0,6-2,2%) di interesse clinico è il carcinoma micropapillare (B), costituito da piccoli aggregati di elementi neoplastici con elevato grado di atipia, circondati da spazi lacunari, che mimano l'invasione vascolare. È caratterizzato da un comportamento biologico particolarmente aggressivo, presentando un'elevata frequenza di invasione vascolo-linfatica e uno stadio avanzato di malattia alla diagnosi.

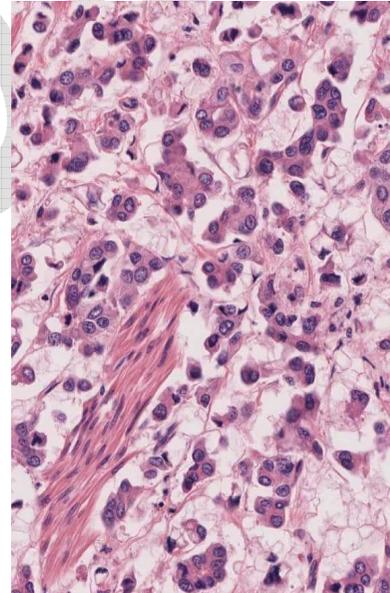
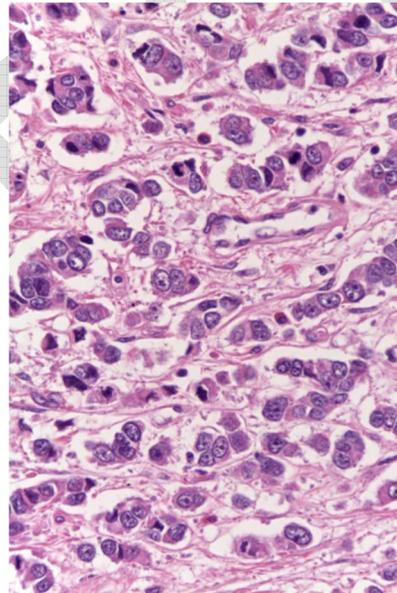
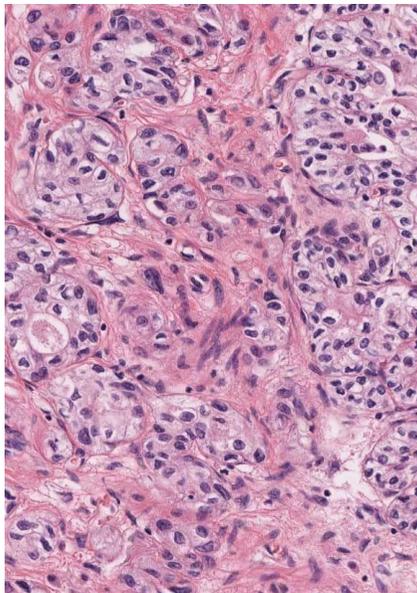
Alcune varianti presentano aspetti citologici particolari, come per esempio il carcinoma plasmocitoidi (C), costituito da una popolazione di cellule neoplastiche, discoese e immerse in uno stroma mixoide, con aspetti tipicamente plasmocitoidi o monocito-simili.

Fig. 3

A: carcinoma uroteliale di tipo nested

B: carcinoma micropapillare

C: carcinoma plasmacitoid



Pezzo operatorio

Oltre l'istotipo sul pezzo operatorio si esegue la stadiazione della neoplasia uroteliale, in particolare si valuta l'entità del coinvolgimento della tonaca muscolare e/o l'eventuale infiltrazione del tessuto adiposo perivescicale. Nel referto istopatologico devono essere riportati i margini di exeresi ed eventualmente la presenza o meno di invasione vascolare e/o perineurale.

BOLVA

Tab. 5 Classificazione TNM

T – Tumore primario	
Tx	Materiale non sufficiente
T0	Non evidenza di malattia
Tis	Carcinoma un situ (tumore piatto)
Ta	Non infiltrante la tonaca sottomucosa
T1	Infiltrante la tonaca sottomucosa
T2a	Infiltrante la prima metà della tonaca muscolare
T2b	Infiltrante la seconda metà della tonaca muscolare
T3a	Infiltrazione microscopica del grasso peri-viscerale
T3b	Infiltrazione macroscopica del grasso peri-viscerale
T4a	Infiltrazione organi vicini: prostata, vescicole seminali, utero, vagina
T4b	Infiltrazione parete pelvica e/o addominale
N – Linfonodi	
Nx	Linfonodi non valutabili
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo di una singola stazione endopelvica (otturatori, iliaci interni, iliaci esterni, presacrali)
N2	Metastasi multiple di stazioni endopelviche
N3	Metastasi multiple di stazioni iliache comuni
M – Metastasi a distanza	
Mx	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1a	Presenza di metastasi a distanza a linfonodi non regionali
M1b	Presenza di metastasi a distanza in altre sedi

Immunoistochimica

Dal punto di vista immunoistochimico sono noti diversi marcatori che permettono di valutare la differenziazione uroteliale della neoplasia e alle volte sono utili a identificare aspetti infiltrativi. Marcatori di più frequente utilizzo sono: uroplachina III, GATA 3, S100P, citocheratine 5 e 14, citocheratina 7 e citocheratina 20, citocheratina 34 β E12, p53 e p63.

NOTA 9 – SECONDA TURBT

E' stato dimostrato che dopo una TURBT per neoplasia primitiva sussiste il rischio di malattia residua, stimato nell'ordine del 40% per neoplasie Ta di alto grado, e del 33-55% per neoplasie T1. Nelle neoplasie T1 inoltre, esiste una probabilità di sottostadiazione riportata globalmente fino al 25%. Tale percentuale arriva, tuttavia, al 45% quando non è presente tonaca muscolare nel materiale istologico della prima TURBT.

Questi dati hanno portato a dimostrare come una seconda TURBT possa migliorare i risultati oncologici nelle neoplasie TaT1. In particolare, uno studio prospettico randomizzato ha valutato l'impatto di una seconda TURBT eseguita dopo 2-6 settimane dalla prima TURBT in 210 pazienti con neoplasia T1. Ad un follow-up mediano di 66 mesi si è documentato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza libera da recidiva (12 vs 47 mesi) e di sopravvivenza libera da progressione (53 vs 73 mesi) nei pazienti sottoposti alla seconda resezione.

Inoltre, è stato suggerito che il timing ottimale per una seconda TURBT sia compreso tra le due e le sei settimane dopo la prima resezione.

Si ritiene che una seconda TURB debba essere sempre eseguita in caso di:

- resezione incompleta alla prima TURBT
- assenza di tonaca muscolare nel materiale istologico della prima TURBT (ad eccezione di neoplasia Ta Basso gradi/G1 e di CIS isolato)
- in tutte le neoplasie T1 e/o di alto grado

La seconda TURBT deve essere preferibilmente eseguita entro 6 settimane dalla prima, e comunque non oltre i due mesi.

La seconda TURTB deve necessariamente essere eseguita sull'area di resezione della neoplasia primitiva. Per gli aspetti tecnici si rimanda alla nota 6 della mappa 1.

NOTA 10 – STRATIFICAZIONE IN CATEGORIE DI RISCHIO

Il trattamento della neoplasia transizionale non muscolo-invasiva della vescica deve basarsi sulla probabilità della malattia di recidivare o di progredire ad una forma muscolo-invasiva. L'European Organization for Research and Treatment of Cancer - GenitoUrinary Cancer Group (EORTC-GU) ha sviluppato un sistema di punteggio con relative tabelle di rischio basandosi sui dati individuali di oltre 2500 pazienti con neoplasia non muscolo-invasiva arruolati in 7 studi clinici randomizzati EORTC. Il sistema di punteggio si basa sui più significativi e consolidati fattori prognostici clinici e patologici: focalità (numero di neoplasie), dimensione, recidività (numero di recidive per anno), stadio T (Ta vs T1), presenza di Cis, grading istologico. Il punteggio finale si associa a definite probabilità di recidiva e di progressione a 3 e 5 anni.

Il calcolatore del rischio è disponibile in rete (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator>) per uso clinico, anche in forma di applicazione per differenti sistemi operativi. Tuttavia, si ritiene più pratico fornire le raccomandazioni di trattamento sulla base di categorie di rischio. L'Associazione Europea di Urologia (European Association of Urology – EAU), basandosi prevalentemente sui dati EORTC, fornisce una stratificazione del rischio in tre gruppi, definiti come riportato nella tabella seguente. La categorizzazione nei pazienti in questi gruppi di rischio è fortemente raccomandata.

Tab 6.

	Caratteristiche
Basso rischio	Neoplasie primitive PUNLMP o TaG1/LG, monofocali, <3cm, assenza di CIS
Rischio Intermedio	Tutte le neoplasie che non rientrano nella altre due categorie
Alto rischio	Neoplasie con una o più delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none">- T1- G3/HG- presenza di CIS- multifocali Neoplasie TaG1G2/LG multiple, recidive e >3 cm
	Sottogruppo di neoplasie a rischio molto alto
	<ul style="list-style-type: none">- T1G3/HG associate a CIS- T1G3/HG multiple e/o >3cm e/o recidive- Varianti istologiche- Presenza di invasione linfovascolare

NOTA 11 – TERAPIA ENDOVESCICALE

La terapia endovescicale adiuvante alla TURBT ha lo scopo di ridurre il tasso delle recidive, allungare il tempo alla recidiva e prevenire la progressione della malattia in termini di grado e stadio. La scelta della terapia endovescicale dovrebbe essere basata sulla determinazione della categoria di rischio (TABELLA 1: TRATTAMENTO NMIBC PER CATEGORIA DI RISCHIO).

a. Chemioterapia endovescicale

Un'ampia metanalisi sui dati di 3703 Pazienti provenienti da 11 studi clinici randomizzati ha dimostrato una riduzione del rischio di recidiva ad un anno (odds ratio) pari al 44% in favore della chemioterapia endovescicale successiva alla TURBT rispetto alla sola TURBT.

La chemioterapia endovescicale è pertanto indicata per il trattamento adiuvante alla TURBT di neoplasie a rischio intermedio primitive o recidive. Esistono evidenze di grado elevato che nella categoria di pazienti a rischio intermedio l'immunoterapia endovescicale con BCG, se somministrata con mantenimento di almeno 12 mesi, sia superiore alla chemioterapia nel ridurre il tasso di recidiva e nel limitare la progressione. Tuttavia, l'immunoterapia endovescicale con BCG comporta il rischio di una maggiore tossicità. Considerato che il rischio di progressione è limitato nelle neoplasie a rischio intermedio, è proponibile la chemioterapia endovescicale comprensiva di un ciclo di induzione e di un ciclo di mantenimento come terapia di prima istanza.

I farmaci attualmente utilizzati per la chemioterapia endovescicale adiuvante alla TURBT comprendono la mitomicina C e l'epirubicina.

La mitomicina C è il farmaco più ampiamente utilizzato negli studi clinici e nella pratica clinica. La dose singola considerata standard contiene 20 mg diluiti in 40 ml di soluzione fisiologica; tuttavia sono state utilizzate concentrazioni più elevate, fino a 40 mg in 20 ml. Lo schema di terapia più utilizzato negli studi clinici prevede un'instillazione settimanale per 4 settimane, seguita da una instillazione mensile per 5 mesi, per un totale di 9 instillazioni in 6 mesi. Studi di intensità di dose hanno testato schemi fino a 3 instillazioni settimanali, mentre altri studi, volti a stabilire l'efficacia del prolungamento della terapia endovescicale, hanno protratto le instillazioni settimanali sino a 20 settimane e le instillazioni mensili sino a 34 mesi.

L'epirubicina è stata impiegata negli studi clinici prevalentemente alla concentrazione di 1 mg/ml (50mg/50ml o 40mg/40ml) ma anche a concentrazioni più elevate (80mg/40ml). Gli schemi di terapia comprendono 4-6 instillazioni settimanali seguite da 5-11 instillazioni mensili.

La letteratura mostra un'ampia variabilità di schemi terapeutici per la chemioterapia endovescicale adiuvante alla TURBT. Una metanalisi di studi clinici randomizzati, condotta con l'obiettivo di determinare l'effetto dello schema e della durata di trattamento nelle neoplasie Ta/T1, ha concluso

che attualmente non è possibile stabilire né uno schema ottimale né una durata ottimale di terapia. Globalmente, le evidenze disponibili supportano il concetto che il vantaggio della chemioterapia endovesicale aumenta con il numero di instillazioni ripetute dopo la TURBT, ma non supportano trattamenti più lunghi di un anno. Si ritiene adeguato uno schema terapeutico che preveda 4-8 instillazioni settimanali (ciclo di induzione) seguite da 6-12 instillazioni mensili (ciclo di mantenimento). È raccomandabile eseguire una cistoscopia di controllo tra il ciclo di induzione e il ciclo di mantenimento.

Le instillazioni dovrebbero essere eseguite a vescica vuota e la durata di mantenimento del farmaco in vescica dovrebbe essere di 1-2 ore. Uno studio randomizzato ha dimostrato che alcuni accorgimenti che influiscono sulla farmacocinetica del farmaco aumentano l'efficacia della terapia in termini di riduzione del tasso di recidiva. Sulla base di questi dati, la mitomicina C andrebbe somministrata alla concentrazione di 40mg/20ml previa restrizione idrica a partire da 8 ore prima dell'instillazione e previa alcalinizzazione delle urine mediante assunzione di bicarbonato per bocca (1,3 g la sera prima, la mattina dell'instillazione e 30 minuti prima dell'instillazione). L'epirubicina andrebbe somministrata alla concentrazione di 40 mg/40ml previa restrizioni idrica a partire da 8 ore prima dell'instillazione.

Circa il 30% dei Pazienti che ricevono instillazioni di chemioterapico sviluppa sintomi locali comprendenti urgenza/frequenza, disuria, dolore sovrapubico, ematuria, rash cutaneo; sintomi sistemici quali febbre, malessere generale, nausea, possono svilupparsi in circa il 10-12% dei pazienti. Gli effetti collaterali sono usualmente transitori ed autolimitantesi, e possono essere controllati con antinfiammatori non steroidei (FANS). In caso di persistenza di sintomi locali è necessario escludere la presenza di infezione mediante urinocoltura ed eventualmente provvedere al trattamento antibiotico. Raramente gli effetti collaterali possono essere di entità tale da portare all'interruzione del trattamento.

In relazione alla preparazione e all'instillazione del chemioterapico, si rimanda alle raccomandazioni del decreto regionale n. 1335 del 28 luglio 2014 e relativi allegati concernenti le modalità di allestimento e distribuzione dei farmaci antineoplastici nella Regione Veneto.

b. Immunoterapia endovesicale con BCG (Bacillo di Calmette-Guerin)

Le evidenze sull'efficacia dell'immunoterapia endovesicale con BCG sono ampie e di grado elevato.

Complessivamente, 5 metanalisi e tre recenti studi clinici randomizzati hanno dimostrato la superiorità dell'immunoterapia con BCG nel ridurre il rischio di recidiva nei pazienti a rischio intermedio e alto rispetto alla sola TURBT o alla TURBT seguita da chemioterapia (mitomicina C o epirubicina) o altra forma di immunoterapia endovesicale (interferone). Una delle metanalisi ha, tuttavia, dimostrato che la maggiore efficacia del BCG rispetto alla chemioterapia nel ridurre il rischio di recidiva è strettamente legata al mantenimento per almeno 12 mesi. Inoltre, due metanalisi ed un recente studio clinico randomizzato hanno dimostrato che l'immunoterapia con BCG ritarda la progressione e globalmente ne riduce il rischio in maniera

significativamente maggiore rispetto alle altre forme di terapia, risultando efficace anche nel miglioramento di altri parametri (sviluppo di metastasi a distanza, sopravvivenza globale, sopravvivenza cancro-specifica). La superiorità dell'immunoterapia endocavitaria con BCG sulla riduzione del rischio di recidiva e progressione rispetto alla chemioterapia è dimostrato anche per il CIS isolato.

Pertanto, l'immunoterapia endovesicale con BCG è indicata nel trattamento adiuvante alla TURBT di neoplasie ad alto rischio e di neoplasie a rischio intermedio recidive dopo chemioterapia endovesicale. Lo schema di trattamento deve prevedere un ciclo di induzione ed un ciclo di mantenimento. Il ciclo di induzione è costituito da sei instillazioni settimanali per 6 settimane consecutive. Lo schema di mantenimento applicato con frequenza maggiore negli studi considerati nelle metanalisi prevede un'instillazione settimanale per tre settimane consecutive a 3, 6 e 12 mesi dalla conclusione del ciclo di induzione, e successivamente ogni 6 mesi per altri due anni nel caso di mantenimento a 3 anni. Tuttavia, la letteratura mostra ampia variabilità in termini di numero di instillazioni, frequenza e durata globale del ciclo, ed una metanalisi ha concluso che non è possibile dimostrare quale sia lo schema ottimale. Tuttavia, secondo un recente trial randomizzato, un mantenimento della durata di 36 mesi è più efficace nei pazienti a rischio elevato nel ridurre il rischio di recidiva (ma non quello di progressione e la mortalità) rispetto ad un mantenimento della durata di 12 mesi. Tale differenza di sopravvivenza libera da recidiva non è, invece, stata dimostrata nei pazienti a rischio intermedio.

Pertanto, in tutti i casi di malattia a rischio intermedio si ritiene adeguato un ciclo di mantenimento della durata di 12 mesi. Nella neoplasia a rischio elevato si può considerare un mantenimento della durata di 3 anni allo scopo di ridurre il rischio di recidiva, sebbene l'assenza di un significativo impatto sulla progressione e la sopravvivenza riduce la forza di tale indicazione.

Nella pratica clinica risulta molto diffuso uno schema di mantenimento costituito da 1 instillazione mensile, che può essere ritenuto adeguato purché della durata di 12 mesi consecutivi. E' obbligatorio eseguire una cistoscopia di controllo tra il ciclo di induzione e il ciclo di mantenimento e durante il mantenimento con le cadenze previste per il normale follow-up delle neoplasie ad alto rischio.

L'instillazione endovesicale di BCG deve essere eseguita a vescica vuota e previa restrizione idrica a partire da 4-8 ore prima dell'instillazione. Il farmaco deve essere diluito in 50 ml di soluzione fisiologica ed introdotto in vescica mediante un catetere. La durata di mantenimento del farmaco in vescica dovrebbe essere di 2 ore. Alcuni studi hanno valutato la possibilità di utilizzare un terzo della dose standard (calcolata in base alla divisione in tre parti della fiala) allo scopo di ridurre la tossicità; tuttavia, a fronte di una tossicità sostanzialmente sovrapponibile, i dati mostrano la tendenza ad una riduzione di efficacia in termini di sopravvivenza libera da recidive. Pertanto, considerate anche le difficoltà nel ricavare dosi ridotte, è sempre consigliabile l'utilizzo della dose piena.

Allo stato attuale, non è possibile dimostrare una differenza di efficacia tra i diversi ceppi di BCG disponibili sul mercato.

L'immunoterapia endovesicale con BCG è associata allo sviluppo di effetti collaterali in misura maggiore rispetto alla chemioterapia endovesicale. Circa il 45% dei pazienti può lamentare sintomi locali comprendenti frequenza/urgenza, disuria, dolore sovrapubico, ematuria. Meno comunemente

(<5% dei casi) l'immunoterapia con BCG può comportare effetti collaterali più severi, che richiedono la sospensione permanente del trattamento e terapia specifiche. Per la gestione delle tossicità da BCG si rimanda alla TABELLA 2 - GESTIONE DELLA TOSSICITA' DA BCG.

In considerazione del fatto che la tossicità grave da BCG è sostanzialmente attribuibile al suo assorbimento sistemico, l'instillazione di BCG è controindicata prima di due settimane dalla TURBT, in caso di ematuria macroscopica, in caso di infezione urinaria in corso e nel caso in cui il cateterismo vescicale risulti traumatico.

Inoltre, secondo scheda tecnica, l'immunoterapia endovesicale con BCG non dovrebbe essere somministrata in qualunque stato di immunodepressione (patologica, farmacologica o congenita). Tuttavia, esistono report in letteratura riguardo all'uso di BCG in pazienti immunosoppressi dopo trapianto (prevalentemente di rene) che documentano la sicurezza e l'efficacia del BCG anche in questa condizione. La tubercolosi attiva in corso rappresenta, invece, una controindicazione a BCG, mentre un'anamnesi positiva per tubercolosi primaria non risulta essere una controindicazione.

Circa l'utilizzo della profilassi antibiotica per le instillazioni di BCG, le linee guida europee e la letteratura non forniscono indicazioni specifiche poiché non esistono evidenze. Un piccolo studio prospettico osservazionale monocentrico (livello di evidenza 4) ha registrato un'incidenza di infezione urinaria febbrile tra l'1 e il 2% senza profilassi antibiotica, ed ha dimostrato che tale incidenza non aumenta nel gruppo di Pazienti che hanno eseguito le instillazioni in presenza di batteriuria asintomatica. Si ritiene pertanto che la profilassi antibiotica non sia routinariamente indicata, nel rispetto delle indicazioni generali sul corretto utilizzo di antibiotici richiamati dall'OMS.

In relazione alla preparazione e all'instillazione del BCG, si rimanda alle raccomandazioni del decreto regionale n. 1335 del 28 luglio 2014 e relativi allegati concernente le modalità di allestimento e distribuzione dei farmaci antineoplastici nella Regione Veneto.

c. Chemioterapia endovesicale device-assisted.

Chemioipertermia. L'ipertermia è potenzialmente in grado di aumentare l'efficacia della chemioterapia endovesicale. Il calore favorisce la penetrazione del farmaco in sede intracellulare aumentando la permeabilità delle membrane cellulari e la perfusione ematica. Il calore, inoltre, ha un effetto citotossico diretto, alterando il metabolismo cellulare e danneggiando il DNA, impedendo così la proliferazione cellulare e favorendo l'apoptosi. Infine, il calore sembrerebbe migliorare l'efficacia citotossica della mitomicina C a parità di altre condizioni. Il sistema più utilizzato, per cui sono disponibili dati di efficacia, è il sistema Synergo® SB-TS 101, impiegato unicamente con la mitomicina C. Una recente revisione sistematica, comprendente un numero limitato di studi randomizzati e studi con disegni eterogenei, ha concluso che la chemio-ipertermia endovesicale con mitomicina C tramite Synergo® produce una riduzione del rischio di recidiva nel breve periodo rispetto alla sola chemioterapia endovesicale con

mitomicina C, comportando una tossicità lievemente maggiore. Più recentemente, uno studio randomizzato, open label, di fase III ha dimostrato una maggiore efficacia del sistema rispetto al BCG in termini di sopravvivenza libera da recidiva a 24 mesi in una popolazione di pazienti a rischio intermedio ed elevato già in parte precedentemente trattata con terapia endocavitaria.

Electromotive Drug Administration (EMDA). Il passaggio di corrente elettrica attraverso le pareti vescicali favorisce la penetrazione del farmaco negli strati più profondi della parete vescicale. Uno studio clinico randomizzato ha dimostrato risultati oncologici più favorevoli rispetto al BCG con l'utilizzo di chemioterapia con EMDA (mitomicina C) somministrata in maniera sequenziale al BCG sia in induzione che in mantenimento nei pazienti con neoplasia T1.

L'utilizzo della chemioterapia device-assisted è ad oggi limitato dalla disponibilità della tecnologia e dai maggiori costi di trattamento. Pertanto, trova attualmente indicazione come trattamento alternativo alla cistectomia dopo il fallimento dell'immunoterapia endovesicale con BCG in Pazienti ad alto rischio (vedi mappa 3).

BOVA

Tab.7: TRATTAMENTO NMIBC PER CATEGORIA DI RISCHIO

	Caratteristiche	Trattamento
Basso rischio	Neoplasie primitive PUNLMP o TaG1/LG, monofocali, <3cm, assenza di CIS	Instillazione precoce di chemioterapico dopo la TURBT
Rischio Intermedio	Tutte le neoplasie che non rientrano nelle altre due categorie	chemioterapia endocavitaria (induzione e mantenimento massimo 12 mesi) immunoterapia endocavitaria con BCG (induzione e mantenimento almeno 12 mesi)
Alto rischio	Neoplasie con una o più delle seguenti caratteristiche: T1 G3/HG presenza di CIS multifocali Neoplasie TaG1G2/LG multiple, recidive e >3 cm	immunoterapia endocavitaria con BCG (induzione e mantenimento almeno 12 mesi)
	CIS isolato (mucosa vescicale)	immunoterapia endocavitaria con BCG (induzione e mantenimento almeno 12 mesi)
	CIS uretra prostatica senza invasione dei dotti prostatici	immunoterapia endocavitaria con BCG (induzione e mantenimento almeno 12 mesi) +/- TURP
	CIS uretra prostatica con invasione dei dotti prostatici	considerare cistectomia radicale immunoterapia endocavitaria con BCG (induzione e mantenimento almeno 12 mesi) +/- TURP
	Sottogruppo di neoplasie a rischio molto alto - T1G3/HG associate a CIS - T1G3/HG multiple e/o >3cm e/o recidive - Varianti istologiche - Presenza di invasione linfovascolare	considerare cistectomia radicale terapia endocavitaria con BCG (induzione e mantenimento almeno 12 mesi)

Tab.8: GESTIONE DELLA TOSSICITA' DA BCG

TOSSICITA' LOCALE	
SINTOMI URINARI	<p>FLAVONOIDI, FENAZOPIRIDINA, FANS</p> <p>Se persistenza dei sintomi o peggioramento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - URINOCOLTURA - TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA <p>Sospendere instillazioni sino a risoluzione.</p>
	<p>Se persistenza dei sintomi: con urinocoltura positiva</p> <ul style="list-style-type: none"> - TERAPIA ANTIBIOTICA SECONDO ANTIBIOGRAMMA <p>con urinocoltura negativa</p> <ul style="list-style-type: none"> - PROSEGUIRE TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA - INSTILLAZIONI CON ANESTETICI/ANTINFIAMMATORI <p>Sospendere definitivamente le instillazioni.</p>
	<p>Se persistenza dei sintomi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TERAPIA ANTITUBERCOLARE + CORTICOSTEROIDI <p>Sospendere definitivamente le instillazioni.</p>
	<p>Se nessuna risposta alle terapie o sviluppo di piccola vescica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CISTECTOMIA RADICALE
EMATURIA	<p>Se sono presenti sintomi urinari:</p> <ul style="list-style-type: none"> - URINOCOLTURA <p>In assenza di sintomi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TERAPIA IDROPINICA - CISTOSCOPIA se persiste ematuria
PROSTATITE GRANULOMATOSA SINTOMATICA	<ul style="list-style-type: none"> - URINOCOLTURA - TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA CON CHINOLONICI <p>Sospendere definitivamente le instillazioni.</p>
	<p>Se persistenza dei sintomi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TERAPIA ANTITUBERCOLARE <p>Sospendere definitivamente le instillazioni.</p>

TOSSICITA' LOCALE	
ORCHIEPIDIDIMITE	<ul style="list-style-type: none"> - URINOCOLTURA - TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA CON CHINOLONICI Sospendere definitivamente le instillazioni.
	Se persistenza dei sintomi o sviluppo di altre complicanze (ascesso): <ul style="list-style-type: none"> - ORCHIECTOMIA Sospendere definitivamente le instillazioni.

TOSSICITA' SISTEMICA	
MALESSERE GENERALE, FEBBRE	<ul style="list-style-type: none"> - NESSUN PROVVEDIMENTO (in generale autorisoluzione in 48 ore) - PARACETAMOLO
ARTRALGIA e/o ARTRITE	<ul style="list-style-type: none"> - FANS Se persistenza dei sintomi: <ul style="list-style-type: none"> - CORTICOSTEROIDI - CHINOLONICI AD ALTE DOSI o ANTITUBERCOLARI
FEBBRE PERSISTENTE (>38.5°C, >48 ore)	<ul style="list-style-type: none"> - VALUTAZIONE CLINICA IMMEDIATA - URINOCOLTURA, ESAMI EMATOCHIMICI, RX TORACE - TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA AD AMPIO SPETTRO (>2 antibiotici) - CONSULENZA INFETTIVOLOGICA Sospendere definitivamente le instillazioni.
SEPSI DA BCG	<ul style="list-style-type: none"> - CHINOLONICI AD ALTE DOSI o TERAPIA ANTITUBERCOLARE TRIPLICE per 6 mesi - CORTICOSTEROIDI AD ALTE DOSI fino a persistenza dei sintomi - COPERTURA ANTIBIOTICA PER GRAM – e/o ENTEROCOCCO Sospendere definitivamente le instillazioni.
REAZIONI ALLERGICHE	<ul style="list-style-type: none"> - ANTISTAMINICI ed ANTINFIAMMATORI Sospendere instillazioni sino a risoluzione.
	Se persistenza dei sintomi: <ul style="list-style-type: none"> - CHINOLONICI AD ALTE DOSI o TERAPIA ANTITUBERCOLARE Sospendere instillazioni sino a risoluzione.

NOTA 12 - STADIAZIONE

La TC con tecnologia multistrato è la tecnica preferibile per la stadiazione per la sua panoramicità, maggiore velocità di esecuzione e maggiore disponibilità rispetto alla Risonanza magnetica. La stadiazione deve prevedere la valutazione dell'invasione locale, delle metastasi linfonodali e a distanza. Riguardo all'invasione locale l'imaging TC trova alcune limitazioni nella definizione del grado di penetrazione della parete ma è utile nella definizione dell'infiltrazione del grasso perivescicale (T3b) e degli organi adiacenti. Riguardo l'invasione linfonodale l'imaging TC (e RM) si basa fondamentalmente sul parametro dimensionale per cui i linfonodi pelvici con dimensioni > 8 mm e i linfonodi addominali con dimensioni > 10 mm (asse corto) sono considerati sospetti. Pertanto l'imaging presenta moderata sensibilità e specificità nella definizione del coinvolgimento linfonodale.

Attualmente non vi è evidenza sul ruolo della FDG-PET/TC nello studio dei tumori della vescica e in particolare delle metastasi linfonodali.

Riguardo alla ricerca di metastasi a distanza la TC torace addome è l'indagine di scelta per le metastasi polmonari per la sua maggiore risoluzione spaziale nei confronti della RM in questo distretto. Inoltre l'esame TC può essere rapidamente esteso a questo distretto. Le eventuali metastasi scheletriche, rare peraltro al momento della prima diagnosi, possono eventualmente essere ricercate con scintigrafia ossea. La TC encefalo è raccomandata solo in pazienti con sintomi neurologici.

Va raccomandata la valutazione della funzione renale prima della somministrazione dei mezzi di contrasto per via endovenosa e l'eventuale idratazione preventiva in presenza di insufficienza renale.

NOTA 13 – OSSERVAZIONE

In questa categoria di pazienti l'osservazione non è considerata l'approccio standard. In casi altamente selezionati, con neoplasia di ridotto diametro, con invasione della lamina propria limitata ed in assenza di CIS, l'osservazione può essere considerata.

Tab.9

Esame	1 anno	2 anno	3 anno	4 anno	5 anno	5-10 anni	>10 anni
Cistoscopia	Ogni 3 mesi	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi			Annuale	Se clinicamente indicata
Imaging	Imaging dell'alto apparato urinario ed addomino-pelvico alla diagnosi; Imaging dell'alto apparato urinario a 12 mesi		Imaging dell'alto apparato urinario ed addomino-pelvico ogni 1-2 anni			Se clinicamente indicato	
Citologie urinarie	Ogni 3 mesi		Ogni 6 mesi			Annuale	Se clinicamente indicate

NOTA 14 – CISTECTOMIA RADICALE IMMEDIATA

L'opzione della cistectomia radicale immediatamente dopo la diagnosi di una neoplasia non muscolo-invasiva primaria ed in sostituzione dell'immunoterapia endocavitaria (cistectomia radicale immediata) può essere presa in considerazione per quel sottogruppo di neoplasie ad alto rischio che presenta una probabilità di progressione particolarmente elevata. Queste comprendono:

- T1G3/alto grado associati a cis in vescica
- T1G3/alto grado associati a cis in uretra prostatica senza invasione dello stroma
- T1G3/alto grado multipli o particolarmente estesi
- T1G3/recidivi
- Presenza di invasione linfovaskolare all'istologia della TURBT
- Varianti istologiche (carcinoma micropapillare, plasmocitoide, variante 'nested', carcinoma microcistico, differenziazione squamosa o adenocarcinomatosa)

Studi retrospettivi hanno dimostrato che la cistectomia radicale immediata offre risultati oncologici ottimi (sopravvivenza libera da malattia a 5 anni superiore al 80%). I potenziali benefici della cistectomia radicale immediata devono essere tuttavia controbilanciati con il rischio chirurgico, le comorbidità, e l'impatto sulla qualità della vita, nonché con il rischio di sovratrattamento. Il bilancio dei rischi e dei benefici deve essere discusso con il Paziente.

NOTA 15 –INTOLLERANTI A BCG

Vengono definiti intolleranti all'immunoterapia endovesicale con BCG i pazienti che sviluppano una tossicità tale da imporre la sospensione permanente del trattamento. La letteratura fornisce poche o nulle informazioni su questa categoria di Pazienti; non esistono infatti evidenze sostanziali né studi minori sul trattamento dei Pazienti con malattia di alto grado che non possono completare l'immunoterapia con BCG per tossicità. In considerazione del livello di rischio, può essere presa in considerazione l'opportunità della chemioterapia endovesicale o la cistectomia.

NOTA 16 – FOLLOW UP UROLOGICO PER NMIBC

Il follow-up è obbligatorio in considerazione del rischio di recidiva e progressione delle neoplasie non muscolo-invasive. Il rischio di recidiva e progressione delle diverse neoplasie è variabile in considerazione delle caratteristiche della patologia ed è meglio caratterizzabile grazie all'uso di classi di rischio o a calcolatori del rischio di recidiva.

Nelle neoplasie a basso rischio, le recidive sono tipicamente di basso stadio e basso grado ed il rischio di recidiva dopo 5 anni è basso. Per tale motivo, si può considerare di sostituire la cistoscopia con una valutazione ambulatoriale dell'imaging ed, eventualmente, delle citologie urinarie.

Nelle neoplasie di rischio intermedio e, soprattutto, elevato il rischio di recidiva non è trascurabile per i primi 10 anni. In parallelo, l'eventuale progressione a neoplasia muscolo-invasiva va diagnosticata in maniera tempestiva per consentire un trattamento adeguato. Di conseguenza, l'esecuzione del follow-up endoscopico è indispensabile in tali pazienti e non può essere sostituito da alcuna metodica di indagine radiologica. In aggiunta, il follow-up di tali pazienti deve considerare il rischio di sviluppare una neoplasia uroteliale dell'alta via escrettrice e dell'uretra prostatica.

Tab.10 Schema di follow-up delle neoplasie vescicali non muscolo-invasive stratificato per gruppo di rischio

	1 anno	2 anno	3 anno	4 anno	5 anno	5-10 anni	>10 anni
Neoplasia a rischio basso							
Cistoscopia	A 3 e 12 mesi	Annuale	Annuale		Se clinicamente indicata		Se clinicamente indicata
Imaging	Imaging dell'alto apparato urinario ed addomino-pelvico alla diagnosi	Se clinicament e indicata	Se clinicamente indicata		Se clinicamente indicata		Se clinicamente indicata
Citologie urinarie	Non raccomandate						
Neoplasia a rischio intermedio							
Cistoscopia	A 3, 6 e 12 mesi	Ogni 6 mesi	Annuale		Se clinicamente indicata		Se clinicamente indicata

Imaging	Imaging dell'alto apparato urinario ed addomino-pelvico alla diagnosi	Se clinicament e indicata	Se clinicamente indicata	Se clinicamente indicata	Se clinicamente indicata
Citologie urinarie	A 3, 6 e 12 mesi	Ogni 6 mesi	Annuale	Se clinicamente indicata	Se clinicamente indicata
Neoplasia high risk					
Cistoscopia	Ogni 3 mesi	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi	Annuale	Se clinicamente indicata
Imaging	Imaging dell'alto apparato urinario ed addomino-pelvico alla diagnosi; Imaging dell'alto apparato urinario a 12 mesi *	Imaging dell'alto apparato urinario ed addomino-pelvico ogni anno			Se clinicamente indicato
Citologie urinarie	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi	Annuale	Se clinicamente indicate	

*L'imaging routinario è considerato l'ecografia addomino-pelvica; in caso di dubbio è indicata l'URO-TC.

Per il follow up dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale immediata si rimanda alla nota 31

NOTA 17 – SORVEGLIANZA

La strategia della sorveglianza si basa sull'evidenza che le neoplasie a basso rischio, pur mantenendo una probabilità di recidiva pari al 15-61% ad un anno e 31-78% a 5 anni, mostrano una scarsissima probabilità di progressione (1% a 5 anni). La sorveglianza assume particolare interesse nei pazienti anziani considerati fragili per comorbidità e performance status, che risultano particolarmente esposti al rischio anestesilogico e chirurgico della TURBT. I criteri di candidabilità al regime di sorveglianza includono neoplasie recidive con storia di:

- neoplasie di basso grado
- neoplasie Ta

- neoplasie di dimensioni <1 cm e in numero <5
- assenza di cis e/o di citologia urinaria positiva

Tali criteri devono essere tutti i soddisfatti. La sorveglianza deve essere rigorosamente condotta mediante cistoscopia ambulatoriale e citologia urinaria ogni 3-6 mesi. I Pazienti in sorveglianza devono essere avviati alla TURBT in caso di ematuria, in caso di positività della citologia in corso di sorveglianza, e quando la/le neoplasie aumentino di dimensione (>1 cm) e di numero (>5).

NOTA 18 –RECIDIVI AD IMMUNOTERAPIA

Vengono definiti recidivi all'immunoterapia endocavitaria con BCG i Pazienti che sviluppano una recidiva di alto grado dopo aver completato un trattamento con BCG comprensivo di mantenimento.

NOTA 19 – RITRATTAMENTO TERAPIA ENDOCAVITARIA

Nei Pazienti che risultano recidivi all'immunoterapia endocavitaria con BCG, è indicato un re-trattamento con un ciclo addizionale di BCG induzione in caso di *cis* isolato, circostanza nella quale è ottenibile una risposta in oltre il 50% dei casi. Diversi studi suggeriscono che la ripetizione di un ciclo di induzione di BCG possa essere appropriato anche in pazienti con persistenza di malattia papillare di alto grado al termine del I ciclo di induzione; tuttavia questi pazienti vanno considerati ad alto rischio di progressione.

Alcuni studi hanno riportato discrete percentuali di risposta con un ciclo di chemioterapia endocavitaria con gemcitabina. Il farmaco tuttavia non è registrato per questa indicazione; pertanto, il trattamento può essere proposto in centri che ne abbiano l'esperienza clinica e solamente nell'ambito di studi clinici.

NOTA 20 – CISTECTOMIA RADICALE NMIBC RECIDIVI E REFRATTARI

La cistectomia radicale può essere considerata l'opzione di scelta nei Pazienti con fallimento dell'immunoterapia endocavitaria con BCG, siano essi recidivi o refrattari. In assenza di cistectomia radicale, l'assenza di risposta completa al BCG è infatti associata ad un significativo rischio di morte per neoplasia.

NOTA 21 – REFRATTARI AD IMMUNOTERAPIA

La refrattarietà all'immunoterapia endocavitaria con BCG viene definita come la persistenza documentata di malattia di alto grado dopo la terapia di induzione. Tuttavia, alcuni studi concludono che debbano essere definiti refrattari i Pazienti che presentino malattia di alto grado dopo un ciclo di induzione, mentre altri studi concludono che tale definizione debba essere data dopo un secondo ciclo di induzione, poiché dopo quest'ultimo la percentuale di risposta globale può aumentare dal 57 al 80%.

NOTA 22 – VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

In considerazione della molteplicità di opzioni terapeutiche e di specialisti coinvolti, l'approccio multidisciplinare integrato è la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da carcinoma della vescica. Tale approccio permette oggi un trattamento personalizzato sulle caratteristiche biologiche della malattia, e sulle condizioni specifiche del singolo individuo, oltre a garantire l'accesso a tutte le opzioni di cura disponibili indipendentemente dal primo specialista che vede il paziente.

Il gruppo multidisciplinare per il tumore vescicale è composto principalmente da urologo, oncologo medico, oncologo radioterapista, radiologo e anatomo-patologo, ma potranno essere coinvolti su specifici casi clinici anche il medico nucleare, lo specialista di cure palliative e di terapia del dolore, il radiologo interventista, il nefrologo, lo psico-oncologo nonché altri specialisti. E' fortemente auspicabile la presenza di un case manager che registri i casi discussi e le decisioni prese in modo condiviso. E' necessario che le decisioni prese dal GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare) vengano verbalizzate e trascritte in cartella del paziente. Lo Specialista che ha in carico il paziente si farà poi carico di comunicargli l'esito della discussione multidisciplinare.

Per il tumore vescicale si ritiene che la numerosità della casistica non consenta di prevedere riunioni periodiche dedicate. È fortemente auspicabile che ci sia un gruppo multidisciplinare (di patologia uro-oncologica) che si riunisce regolarmente e a cui si possa fare riferimento per la discussione di pazienti con carcinoma vescicale, che hanno le seguenti caratteristiche:

- Pazienti con carcinoma vescicale muscolo-invasivo candidabili a terapie sistemiche neo-adiuvanti o a protocolli di radio-chemioterapia conservativi Bladder-sparing
- Pazienti operati per carcinoma vescicale muscolo-invasivo, con o senza coinvolgimento linfonodale, per valutare candidabilità a trattamenti post-operatori
- Pazienti metastatici alla diagnosi candidabili a procedure urologiche (cistectomia o nefrostomia/posizionamento di stent ureterali) o chirurgiche (metastasectomia) o terapie loco-regionali, in associazione alla somministrazione di chemioterapia sistemica
- Pazienti con recidiva singola o comunque oligometastatica,
- Pazienti che durante terapie sistemiche mostrino progressione in una singola lesione (oligo-progressione),
- Pazienti con complicanze sintomatiche in sede vescicale, pelvica o a livello di metastasi a distanza.

Valutazione del Paziente anziano

L'aumento costante della spettanza di vita rappresenta un eccellente traguardo ma anche un fattore predisponente lo sviluppo del cancro.

Con l'avanzare dell'età infatti, si accumulano nel nostro organismo fattori cancerogeni, diminuiscono sia la capacità di difesa, sia i meccanismi di riparazione cellulare e nel contempo vi è la comparsa di malattie croniche di tipo cardiovascolare, cerebrale, respiratorie e metaboliche che vanno a diminuirne il Performance Status.

Per effetto di questo processo di invecchiamento si è costituita una popolazione più a “rischio” affetta da comorbidità (infarto miocardico, scompenso cardiaco, vasculopatia periferica, demenza, patologia polmonare cronica, connettivopatia, malattie epato/renali, diabete, emiplegia, linfomi, leucosi) che merita particolare attenzione e rappresenta la categoria degli anziani “fragili”.

Si tratta di soggetti anziani e/o grandi anziani con stato di salute instabile, a rischio di disabilità e a rapido deterioramento dello stato funzionale e cognitivo talora in situazioni socio-ambientali di solitudine in cui le terapie chirurgica e chemio/radioterapica devono essere vagliate. (3)

Secondo la Letteratura diventa particolarmente importante indagare lo stato di salute e la qualità di vita del paziente anziano utilizzando valutazioni geriatriche standardizzate, che indicano la situazione dal punto di vista funzionale, definendo più l'età biologica, piuttosto che quella anagrafica.

Per la definizione delle comorbidità sono state proposte numerose scale e di queste sono state validate:

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

Numerosi autori indicano che la somministrazione di tutti i test elencati, pur esaustiva, richiede un dispendio di risorse e di tempo non indifferente.

Per tal motivo la valutazione del paziente oncologico ultrasettantenne prevede l'utilizzo di un test di screening rapido in modo tale da poterlo identificare e sottoporre ad una Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM).

Il test di screening G8 progettato e validato dalla SIOG (International Society of Geriatric Oncology) e adottato dalla Elderly Task Force dell'EORTC, comprende 7 argomenti del Mini Nutritional Assessment e l'età del paziente, è di rapida somministrazione, consente l'utilizzo di un preciso cut – off (score < o uguale 14) e avrebbe le caratteristiche più adeguate.

Tab.11

	Argomento	Punteggio
A	L'apporto alimentare è diminuito negli ultimi 3 mesi per calo dell'appetito, problemi di digestione, difficoltà alla masticazione o di deglutizione	0 grave riduzione 1 moderata riduzione 2 nessuna riduzione
B	Calo di peso negli ultimi 3 mesi	0 calo > 3 Kg 1 non noto 2 calo di peso 1 – 3 Kg 3 nessun calo di peso
C	Mobilità	0 costretto a letto 1 in grado di scendere dal 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	Indice di massa corporea (BMI)	0 < 19 1 19 – 20 2 21-22 3 > 23
H	Assume più di 3 farmaci al giorno	0 si 1 no
P	In confronto ad altre persone della stessa età come considera lo stato di salute del Paziente	0 non altrettanto buono 0.5 non noto 1 altrettanto buono 2 migliore
	Età	0 > 85 1 80 – 85 2 < 80
	PUNTEGGIO TOTALE	0 – 17
	Cut off	≤ 14 presenza di rischio geriatrico > 14 assenza di rischio geriatrico

I pazienti con punteggio > 14 possono essere indirizzati alla terapia medica o chirurgica già proposta, quello con un punteggio minore o uguale 14 verranno sottoposti a VGM o in alternativa indirizzati al geriatra di riferimento territoriale.

La VGM rappresenta una metodologia con la quale sono identificati e spiegati i molteplici problemi dell'individuo anziano, vengono valutate le sue limitazioni e le sue risorse, vengono definite le sue necessità assistenziali e viene elaborato un programma di cura complessivo per commisurare gli interventi a tali necessità con il compito di distinguere il paziente anziano oncologico in 3 categorie:

Paziente FIT: non presenta disabilità o comorbidità ed è candidato a trattamento standard (chirurgia radicale, o trattamento chemioterapico neoadiuvante per le situazioni localmente avanzate, o chemioterapia per la malattia sistemica);

Paziente UNFIT/VULNERABILE: presenta diverse comorbidità e/o disabilità e/o sindrome geriatrica, candidato a terapia chirurgica palliativa modificata rispetto allo standard (derivazione urinaria esterna senza cistectomia), radioterapia palliativa o a chemioterapia modificata rispetto allo standard (trattamenti settimanali, terapia orale). Il paziente anziano vulnerabile presenta spesso una variabilità più ampia legata alle manifestazioni mutevoli di malattia, al decorso discontinuo di malattia e alla risposta terapeutica incostante. Per tale ragione, l'approccio diagnostico ed il trattamento devono essere il più possibile “personalizzati”;

Paziente UNFIT/FRAGILE: non rientra nelle prime due categorie, utilizza tutte le risorse funzionali per la sopravvivenza di base e non possiede riserve supplementari per fronteggiare eventuali situazioni di stress anche minimo. Può giovare di un trattamento personalizzato che ha come scopo sia di migliorare la sopravvivenza che la qualità di vita per cui sono eleggibili solo a terapie di supporto (Medico di Medicina Generale e/o dei servizi Cure Palliative).

La sua definizione prevede la presenza di almeno una sindrome geriatrica (delirium, demenza, depressione, osteoporosi, incontinenza, cadute, abuso sostanze voluttuarie), dipendenza in almeno una funzione dell' Attività di Base della Vita Quotidiana (ADL: capacità di usare il telefono – fare acquisti – preparazione del cibo – governo della casa/biancheria – usare mezzi di trasporto – responsabilità nell’uso dei farmaci – maneggiare il denaro), la presenza di 3 comorbidità (Indice di Comorbidità CIRS) ed una età > di 85 anni.

Pertanto, l’aumento della vita media comporta una più alta incidenza di malattie croniche invalidanti e nel contempo delle neoplasie vescicali con la necessità di dover decidere la terapia più adeguata (Tailored therapy) e per farlo dobbiamo avvalerci di strumenti di valutazione multispecialistica e standardizzati al fine di garantire non solo il prolungamento ma anche la qualità della vita del paziente.

NOTA 23 - CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

La chemioterapia preoperatoria a base di Cisplatino ha dimostrato di incrementare la sopravvivenza nei pazienti con carcinoma vescicale muscolo-invasivo (beneficio assoluto del 5-8%), senza impattare significativamente sul rischio di complicanze perioperatorie. Tale approccio, che richiede una valutazione multidisciplinare fin dalla diagnosi, è attualmente ancora largamente sotto-utilizzata.

Sono candidabili alla chemioterapia neoadiuvante i pazienti con

1. neoplasie di alto grado cT2-cT3-cT4a e cN0,
2. ritenuti idonei a ricevere chemioterapia a base di cisplatino per: performance status 0-1, clearance della creatinina > 60 ml/min, assenza di comorbidità rilevanti, di neuropatie/otopatie e di idroureteronefrosi (clinicamente significativa e non derivata), e con adeguata riserva midollare.

E' stato stimato che il Number Needed to Treat (numero dei pazienti che devono essere trattati per guarire un paziente) corrisponde a 12.5, ma scende a 4 in caso di riscontro di risposta patologica completa alla cistectomia.

E' auspicabile sottoporre tutti i pazienti di età superiore ai 70 anni ad un test di screening per problematiche geriatriche (come il G8) e, se positivo, ad una Valutazione Geriatrica Multidimensionale dettagliata, al fine di valutare in modo più completo lo stato funzionale, psicologico e sociofamiliare del paziente anziano e la sua candidabilità ad un trattamento chemioterapico.

La combinazione di cisplatino e gemcitabina trisettimanale è quella meglio tollerata, rispetto allo schema M-VAC ogni 4 settimane (o High-Dose M-VAC ogni due settimane con il supporto di fattori di crescita granulocitari), e viene somministrata per 3-4 cicli. L'utilizzo di chemioterapia neoadiuvante senza cisplatino (es: carboplatino e gemcitabina) non è supportato da studi clinici, e va limitata a pazienti selezionati.

La valutazione della risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante è basata essenzialmente sull'analisi patologica del campione operatorio. E' stato riscontrato un vantaggio di sopravvivenza nei pazienti che manifestano risposta patologica completa (pT0pN0).

Dal punto di vista radiologico invece non è possibile stabilire criteri di risposta riproducibili della neoplasia vescicale, in quanto la maggior parte dei pazienti è già andato incontro a resezione transuretrale massimale e le attuali metodiche radiologiche non riescono ad identificare con certezza presenza ed estensione di tessuto tumorale misurabile nella parete vescicale.

La gestione dei pazienti con linfonodi locoregionali clinicamente positivi (cN+, stadio IV secondo TNM) rimane oggetto di discussione in quanto generalmente esclusi dagli studi di chemioterapia neoadiuvante ed inseriti nei trial clinici di malattia metastatica. Un recente studio retrospettivo ha evidenziato che la cistectomia associata a chemioterapia pre o post-operatoria ottiene i migliori risultati di sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia o sola chirurgia [Galsky J Clin Oncol 2016]. Le linee guida EAU ed AIOM raccomandano l'inizio di chemioterapia sistemica in questi

pazienti al fine di controllare precocemente la potenziale malattia micrometastatica a distanza; in base alla risposta al trattamento e al rischio operatorio i pazienti possono poi essere candidabili a cistectomia e linfadenectomia estesa con o senza ulteriore chemioterapia post-operatoria.

NOTA 24 – TRATTAMENTO MULTIMODALE

Le società americane di Urologia (AUA, SUO, EAU), Oncologia Clinica (ASCO, AIOM) e Oncologia Radioterapica (AIRO, ASTRO) hanno indicato come alternativa possibile al trattamento chirurgico demolitivo, l'approccio trimodale in pazienti selezionati.

La conservazione d'organo attraverso l'uso combinato delle tre modalità (terapia trimodale) prevede due approcci distinti, entrambi realizzati a partire da una resezione endoscopica (TURBT) massimale come fase iniziale. Nello studio americano (trattamento "split course") i candidati a conservazione di vescica sono i pazienti che raggiungono una risposta completa patologica (valutata con re-TURBT) dopo radio-chemioterapia di induzione fino a 40 Gy. In caso non responsività o di recidiva locale infiltrante, sono destinati a cistectomia di salvataggio precoce. Questa strategia tende a massimizzare il controllo tumorale.

In quello europeo (trattamento continuo) invece, la radio-chemioterapia viene somministrata integralmente fino ad una dose di 60-66 Gy, e la cistectomia di salvataggio viene riservata ai pazienti *non-responders*, con malattia ancora organo-confinata. Questa strategia tende a dare priorità alla conservazione d'organo, potendo confidare in tassi di risposta superiori, grazie all'impiego di dosi curative e di un tempo più lungo per determinare una risposta completa. Ad oggi non vi sono studi randomizzati che abbiano mai confrontato questi due diversi approcci.

Una recente metanalisi (LE 2++) non ha evidenziato alcuna differenza significativa nella sopravvivenza a 5 anni tra i due, sebbene abbia mostrato un miglior controllo locale e un minor ricorso alla cistectomia di salvataggio nei pazienti sottoposti al trattamento continuo. È verosimile che, in termini di sopravvivenza, la cistectomia di salvataggio precoce riesca a compensare il più alto tasso di risposta incompleta e/o persistenza di malattia associata al trattamento "split course" – in cui soltanto una parte del trattamento viene effettivamente somministrata – sebbene penalizzando la conservazione d'organo. In seguito a trattamento trimodale, circa il 10-30% dei pazienti presenta un residuo tumorale alla TURBT di ristadiazione e un ulteriore 20-30% dei pazienti con risposta completa sviluppa una recidiva nella vescica .

Circa la metà di questi tumori recidivi sono superficiali (Ta/Tis/T1) e possono essere nuovamente trattati con successo con chirurgia conservativa in associazione o meno a trattamento endovescicale, senza significative differenze in termini di sopravvivenza cancro-specifica rispetto ai pazienti senza recidiva superficiale.

La persistenza di malattia o la comparsa di recidive infiltranti, come già accennato, richiedono una cistectomia di salvataggio se la malattia è ancora organo-confinata. Il tasso di cistectomie di salvataggio è di circa il 25% nei casi valutati dopo trattamento continuo e del 35% in quelli che hanno ricevuto una radio-chemioterapia di induzione con dosi di 40 Gy, con o senza consolidamento (LE 1++). Il tasso di sopravvivenza cancro-specifica a

5 anni nei pazienti sottoposti a cistectomia di salvataggio è tra il 45% e il 50% (LE 1++), senza differenze significative tra cistectomia immediata per persistenza di malattia e cistectomia tardiva per recidiva infiltrante. La cistectomia di salvataggio sembra possa essere eseguita senza ulteriori rischi di complicazioni rispetto all'intervento primario di cistectomia. Inoltre, la pregressa irradiazione pelvica non sembra precludere la possibilità di una diversione urinaria continente (nei pazienti in cui è indicata) al momento della cistectomia di salvataggio.

Il trattamento multimodale di conservazione d'organo ("bladder preserving") rappresenta un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione per Pazienti con diagnosi di neoplasia vescicale muscolo invasiva non metastatica (cT2-T4a) che risultino:

- candidabili a cistectomia radicale ma fortemente motivati a conservare l'organo
- unfit per cistectomia radicale per comorbidità (vedi nota cistectomia radicale per definizione "unfit")
- affetti da malattia non dominabile endoscopicamente

Bisogna sottolineare tuttavia come queste categorie di Pazienti abbiano una prognosi significativamente diversa tra loro quando avviati a trattamento di bladder preserving e che, in senso stretto, solo la prima categoria rappresenta quella ideale per un programma di preservazione d'organo propriamente detto, dove la chirurgia radicale viene utilizzata come trattamento di salvataggio in caso di recidiva.

Si stima che solo il 10-15% dei Pazienti con diagnosi di neoplasia vescicale infiltrante siano di fatto eleggibili per un protocollo di preservazione d'organo.

L'approccio di conservazione d'organo consiste in un trattamento multimodale e prevede l'uso combinato di TURBT massimale, radioterapia (RT) e chemioterapia (CT). Per tale motivo è anche detto "trimodale".

Prerequisiti per essere candidati a trattamento trimodale sono:

- Condizioni generali e d'organo tali da rendere fattibile il trattamento trimodale stesso
- Possibilità di essere sottoposti ad eventuale chirurgia radicale di salvataggio (il che implica sia la resecabilità della malattia che l'operabilità del paziente)
- Assenza di CIS e/o multifocalità*
- Assenza di idroureteronefrosi*
- Possibilità di eseguire adeguato follow-up endoscopico

NB: le varianti istologiche ghiandolare e/o squamosa non costituirebbero contrindicazione alla bladder preserving.

* Pazienti con tumori non resecabili completamente, CIS multifocale, T3/T4 o idroureteronefrosi, non sono candidati ideali per questo tipo di trattamento

TURBT massimale: Condizione essenziale per avviare il Paziente ad un trattamento di preservazione d'organo è la resezione endoscopica massimale della neoplasia (TURBT massimale) con assenza di residuo macroscopico.

RT: 1.8-2Gy per frazione su base quotidiana. Dovrebbe essere erogata una dose iniziale di 40-46Gy sulla vescica +/- sui linfonodi pelvici, un supplemento di dose sulla vescica sino a 50-54Gy ed un ulteriore boost sulla neoplasia sino a 60-66Gy. Questo può essere ottenuto con tecnica ad intensità modulata di dose con boost simultaneo integrato sfruttando un solo piano di trattamento.

CT: Vengono impiegati agenti radiosensibilizzanti. Il più utilizzato è il cisplatino, ma vi sono esperienze anche con la combinazione MMC-5FU. Anche la gemcitabina potrebbe avere un ruolo in associazione alla RT.

Valutazione della risposta: A 6 settimane dal termine del trattamento radiochemioterapico deve essere effettuato un controllo endoscopico in sedazione con biopsie sistematiche al fine di valutare la risposta al trattamento e l'eventuale necessità di chirurgia di salvataggio.

Negli Stati Uniti la strategia impiegata (trattamento "split" validato dall'RTOG) prevede un controllo endoscopico intermedio dopo 40Gy erogati, con successivo consolidamento solo nei Pazienti in risposta patologica completa. Nel caso di mancata risposta i Pazienti vengono avviati a cistectomia di salvataggio precoce.

In Europa invece non viene effettuato alcun controllo intermedio (trattamento "continuo"). Tale strategia è supportata dai dati che dimostrano la non differenza in termini prognostici nei Pazienti che raggiungano o meno una risposta patologica completa.

Outcome: Dati su più di 1200 pazienti trattati con approccio trimodale in varie parti del mondo dimostrano come circa l'80% dei pazienti abbia una risposta patologica completa al termine del trattamento; il 10% circa svilupperà in seguito una recidiva infiltrante e circa il 30% necessiterà comunque di una chirurgia di salvataggio. A 5 anni circa il 50% dei pazienti sono viventi e circa il 40% sono viventi con vescica intatta.

Non ci sono ad oggi studi randomizzati di confronto tra chirurgia radicale e trattamento di preservazione d'organo in Pazienti potenzialmente operabili che comparino outcome oncologici, funzionali e di qualità di vita.

Effetti collaterali: i dati provenienti da vari studi RTOG dimostrano un modesto rischio di effetti collaterali di grado 3+, sia gastroenterici che genitourinari (<5% a 5 anni). Studi di urodinamica e di qualità di vita su Pazienti lungo-sopravvissuti dopo trattamento trimodale dimostrano che il 78% dei Pazienti ha compliance e capacità vescicali conservate e valori di uroflussimetria normali, l'85% dei pazienti non ha urgenza minzionale.

Anche l'attività sessuale risulta conservata in più della metà dei casi. Altri studi riportano una bassa incidenza di tossicità tardive, tra queste la riduzione della compliance vescicale necessita di cistectomia nell'1-2% dei pazienti lungo-sopravvivenenti.

Follow-up: I protocolli di follow-up più utilizzati prevedono: -cistoscopia in sedazione a 2-3 mesi dalla fine del trattamento, poi in sedazione/basale ogni 3 mesi per i primi 2 anni, quindi ogni 6 mesi fino ai 5 anni e successivamente a cadenza annuale; TC torace e addome con MDC a 6 -12 -18- 24 mesi e poi ogni anno per almeno 5 anni.

Tab.12

	1 anno	2 anno	3 anno	4 anno	5 anno	6-10 anni	>10 anni
Cistoscopia	Ogni 3 mesi	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi			Annuale	Se clinicamente indicata
Imaging (TC t/a con MDC)	Ogni 3-6 mesi	Ogni 6-12 mesi	Annuale			Se clinicamente indicata	Se clinicamente indicata

Il successo del trattamento trimodale di preservazione d'organo deriva dalla solida integrazione multidisciplinare tra gli specialisti coinvolti: Urologo (selezione del Paziente, TURBT massimale, follow-up adeguato ed eventuale chirurgia di salvataggio); Radioterapista (pianificazione del trattamento radiante); Oncologo Medico (trattamento chemioradiosensibilizzante). Per tale motivo è preferibile afferire i Pazienti candidati a tale tipo di trattamento a centri d'esperienza con Gruppi Multidisciplinari.

Recidive: In caso di recidiva non muscolo invasiva (Ta-T1), i Pazienti possono essere candidati ad eseguire controlli endoscopici periodici ed eventuale terapia endovesicale (BCG). Circa il 50% di questi Pazienti andrà comunque incontro a cistectomia di salvataggio per recidiva di neoplasia muscolo invasiva, con tassi di mortalità attorno al 47%.

La TURBT può essere considerata curativa anche nelle recidive muscolo invasive (T2) purché limitate agli strati superficiali della tonaca muscolare.

In caso di recidiva muscolo invasiva il gold standard resta comunque la cistectomia di salvataggio.

NOTA 25 – CISTECTOMIA RADICALE MIBC

INDICAZIONI

La cistectomia radicale con derivazione urinaria rappresenta il gold standard nel trattamento della neoplasia vescicale muscolo invasiva (stadi cT2-cT4 N0 M0), nei casi di neoplasia vescicale non muscolo-invasiva di alto grado (CIS, cT1G3) resistente a terapia endovesicale con BCG o di basso grado non bonificabili endoscopicamente.

Il performance status, l'età e le comorbidità del paziente condizionano l'indicazione all'intervento chirurgico e/o la tipologia di derivazione urinaria, riservando le derivazioni urinarie continenti a pazienti giovani e con soddisfacente performance status.

La cistectomia radicale consente una significativa riduzione del tasso di mortalità cancro-specifica e non cancro-specifica anche nei pazienti di età superiore ad 80 anni. Una attenta valutazione del performance status, delle comorbidità e una valutazione geriatrica multidimensionale risulta essere raccomandata per il corretto counseling del Paziente.

In caso di pazienti giovane con funzionalità renale nella norma, il ricorso a chemioterapia neoadiuvante con utilizzo di Cisplatino consente un miglioramento del 5-7% del tasso di sopravvivenza globale a 5 anni dall'intervento.

Da uno studio condotto sul database US SEER, si evince come un ritardo tra diagnosi ed intervento chirurgico superiore a 12 settimane provochi un significativo peggioramento negli outcomes di sopravvivenza.

TECNICA

L'intervento di cistectomia radicale consiste di due distinti momenti: fase demolitiva (cistectomia radicale propriamente detta che comprende la linfadenectomia pelvica) e fase di derivazione urinaria.

Nell'uomo la fase demolitiva prevede la rimozione della vescica, della prostata e delle vescichette seminali (cistoprostatovesicolectomia).

Al fine di preservare la funzionalità erettile, qualora oncologicamente corretto, si può procedere al risparmio dei fasci neurovascolari, posti infero-lateralmente alla prostata, configurandosi in tal modo la procedura "nerve sparing".

In casi estremamente selezionati, sono state descritte tecniche ancora più raffinate, definite sexual sparing: "prostate sparing" (preservazione della prostata), "prostatic capsule sparing" (preservazione della capsula prostatica), "seminal vesicle sparing" (preservazione delle vescicole seminali e della prostata al di sotto di un piano passante per l'angolo prostatico vescicolare).

Le esperienze relative a queste ultime metodiche sono prive, a tutt'oggi, di studi con numerosità sufficiente e di trials clinici randomizzati di controllo, per cui nessuna di esse è emersa come superiore alle altre.

Nella donna la fase demolitiva prevede la rimozione della vescica, dell'uretra, del terzo prossimale della vagina, dell'utero e degli annessi (cistoureteroisteroannessiectomia).

Nella donna, le tecniche sexual sparing prevedono la preservazione dell'utero, degli annessi e della vagina, ma i dati sono ancora privi di evidenza significativa (LE3).

In caso di coinvolgimento dell'uretra è indicata la contestuale esecuzione di uretrectomia.

Menzione a parte merita l'adenocarcinoma dell'uraco, neoplasia originante dal residuo embrionale del legamento ombelicale, che può essere trattato con cistectomia radicale o parziale, escissione dell'ombelico, della fascia del muscolo retto, del legamento ombelicale e con linfadenectomia pelvica bilaterale, non essendo chemio e radiosensibile.

La fase demolitiva prosegue con la linfadenectomia pelvica bilaterale, ossia l'asportazione delle stazioni linfatiche tributarie della vescica bilateralmente.

Tre sono i templates descritti in letteratura:

- standard, comprendente le stazioni linfonodali sino alle biforcazioni iliache (linfonodi otturatori, iliaci interni, iliaci esterni e comuni lateralmente all'incrocio dell'uretere con i vasi iliaci);
- esteso, che coinvolge in aggiunta le stazioni presacrali, quelle della biforcazione aortica ed iliache comuni poste medialmente all'incrocio con gli ureteri;
- superesteso, che prevede una bonifica sino alla emergenza della arteria mesenterica inferiore.

Nonostante sia stato dimostrato che il numero adeguato di linfonodi asportati con valenza stadiante sia di 10, alcuni studi hanno dimostrato che il tasso di sopravvivenza aumenta con il numero di linfonodi rimossi [10], per quanto siano ancora mancanti dati certi in merito all'effettiva valenza terapeutica della linfadenectomia.

Dall'analisi della Letteratura, emerge come preferibile il template esteso (o quello superesteso) per i vantaggi sugli outcome oncologici.

PREPARAZIONE PREOPERATORIA

Il ricorso alla preparazione intestinale preoperatoria con clismi non risulta essere più strettamente necessario e negli ultimi anni si è assistito allo sviluppo di protocolli fast track (ERAS-Early Recovery After Surgery) dedicati. Tali protocolli, attraverso l'incremento dell'apporto calorico preoperatorio, il ricorso a tecniche di analgesia "opioid sparing", l'uso di procinetici e chewing-gum ad orario, la precoce alimentazione orale e mobilizzazione hanno dimostrato di consentire una più rapida ripresa della funzionalità intestinale ed una significativa riduzione della durata della degenza postoperatoria, in assenza di differenze, statisticamente significative, nel tasso di complicanze postoperatorie. Tali protocolli sembrerebbero migliorare la qualità di vita dei Pazienti nel peri e post operatorio sia nell'aspetto emotivo che fisico.

Tali risultati risultano migliori in caso di ricorso alle tecniche chirurgiche mini-invasive, come quella laparoscopica robot-assistita.

VARIANTI CHIRURGICHE

Attualmente il gold standard terapeutico rimane l'approccio laparotomico transperitoneale (l'approccio extraperitoneale sarebbe proponibile e meglio tollerato in caso di pazienti di età > 80 anni e con compromissione del performance status), per quanto siano ormai in consolidamento evidenze a supporto della non inferiorità, in termini di outcomes oncologici, di sopravvivenza e funzionali, delle varianti mini-invasive, ossia la cistectomia radicale laparoscopica e quella laparoscopica robot-assistita.

La scelta dell'approccio chirurgico dipende dall'esperienza dell'operatore e dal volume operatorio della struttura. Le tecniche mini-invasive andrebbero riservate a centri con operatori di comprovata esperienza in chirurgia mini-invasiva, formati con un adeguato training dedicato.

La cistectomia laparoscopica standard presenta una lunga e complessa curva di apprendimento, mentre negli ultimi anni si sta progressivamente affermando la variante laparoscopica robot-assistita.

Quest'ultima, infatti, grazie ai vantaggi della piattaforma robotica (miniaturizzazione degli strumenti, dissezione ultra fine, visione magnificata, libertà di movimento) consente di coniugare l'aspetto demolitivo oncologico all'eventuale necessità di preservazione delle strutture deputate alla continenza urinaria ed all'erezione.

Rispetto alla procedura open, le casistiche delle varianti mini-invasive sono caratterizzate da: maggiore durata del tempo operatorio e maggiori costi, significativa riduzione del tasso di perdite ematiche, della durata della degenza ospedaliera, del ricorso ad analgesia postoperatoria, del tempo di ripresa della motilità gastroenterica, a fronte della non inferiorità degli outcomes oncologici (tasso di incidenza di margini positivi e numero di linfonodi asportati) e funzionali.

Considerando il rapporto costo-beneficio, è stato dimostrato che la cistectomia robotica è preferibile alla variante laparotomica a condizione che la media della durata di degenza sia di 7 giorni e che il tempo operatorio sia non superiore a 380 minuti, condizioni realizzabili solo nei centri di elevata esperienza.

DERIVAZIONE URINARIA

La fase finale dell'intervento di cistectomia radicale prevede la configurazione della derivazione urinaria, che può essere suddivisa:

In base alla sede anatomica di anastomosi in:

- Derivazione addominale (ureterocutaneostomie, ureteroileocutaneostomie, serbatoi continenti)
- Derivazione uretrale (neovescica ortotopica)
- Derivazioni rettosigmoidea (ureteroileorettostomia)

In base alla continenza:

- Non continente (ureteroileocutaneostomia, ureterocutaneostomia)
- Continente (neovescica ileale ortotopica, pouch ileale)

La scelta del tipo di derivazione dipende dallo stadio della malattia, dall'età e dal performance status del paziente.

Tipologie di derivazione urinaria più frequenti:

a. **Ureterocutaneostomia:**

Prevede il confezionamento di una anastomosi uretero-cutanea diretta senza interposizione di segmenti intestinali. In considerazione dei minori tempi operatori, tasso di complicanze (eccezion fatta per la stenosi dell'anastomosi) e degenza media rispetto le altre tipologie di derivazioni, tale metodica è da preferire in Pazienti anziani o con plurime comorbidità. Tale derivazione risulta la più sicura nei Pazienti monorene.

b. Ureteroileocutaneostomia:

Prevede l'interposizione di un segmento di ansa ileale al cui fondo vengono anastomizzati gli ureteri e la cui porzione craniale viene anastomizzata alla cute. E' la metodica di derivazione più utilizzata e standardizzata. Complicanze frequenti di tale tipo di derivazione risultano essere le pielonefriti e le stenosi dell'anastomosi uretero ileale.

c. Serbatoi continenti:

Prevedono la riconfigurazione di una porzione intestinale (ileale, gastrica, ileocecale, sigma) detubularizzata a serbatoio continente, anastomizzata alla cute. Lo svuotamento avviene attraverso autocateterismo. Complicanza frequente di tale tipo di derivazione è la formazione di calcolosi del neoserbatoio.

d. Ureteroretosigmoidostomia:

Prevede l'anastomosi degli ureteri al tratto rettosigmoido. Tale metodica di datata applicazione, è gravata da un'alta incidenza di infezioni delle vie urinarie nonché rischio di neoplasia del colon retto. Aumento della frequenza delle scariche e incontinenza da urgenza sono altri effetti collaterali di tale tipo di derivazione

e. Neovesica ortotopica:

Prevedono la riconfigurazione di una porzione intestinale (ileo, colon, sigma) detubularizzata a serbatoio continente anastomizzato all'uretra.

In caso di neoplasie con coinvolgimento del collo vescicale, dell'uretra prostatica o stadio linfonodale N2 o N3, non è indicata.

L'età superiore a 80 anni rappresenta anch'essa una controindicazione al ricorso alla derivazione urinaria continente, per le modifiche allo stile di vita che tale derivazione comporta (minzione ad orari, eventuale incontinenza urinaria, eventuale ricorso a cateterismo intermittente, riassorbimento di cataboliti urinari con conseguente acidosi metabolica).

La maggior parte delle complicanze legate all'intervento di cistectomia radicale è correlata alla fase di confezionamento della derivazione urinaria (stenosi anastomotiche uretero-ileali, deiscenze intestinali).

MORBIDITA' E MORTALITA'

La cistectomia radicale è un intervento complesso ed impegnativo per il chirurgo e per il paziente, gravato da importanti tassi di complicanze peroperatorie e post operatorie, nonché di mortalità.

La mortalità perioperatoria a 30 giorni è di 1.2-3%, mentre quella a 90 giorni è di 2.3-8%.

Il tasso di complicanze postoperatorie può raggiungere il 51.9% .

Generalmente, minori tassi di morbidità e di mortalità perioperatoria sono stati osservati in casistiche di centri ad elevato volume ed esperienza.

SOPRAVVIVENZA

In base alle evidenze scientifiche, a 5 anni dall'intervento, la sopravvivenza libera da recidiva è stadio specifica: 76% per pazienti pT1, 74% per pazienti pT2, 52% per pazienti pT3, 36% per pazienti pT4, nei pazienti pN+ tale parametro scende al 34%.

NOTA 26 – TERAPIA MEDICA SISTEMICA +/- CURE SIMULTANEE

La definizione di neoplasia vescicale avanzata non è univoca nelle linee guida internazionali; nella corrente pratica clinica si intendono le neoplasie:

- cT4b, qualsiasi cN, qualsiasi cM;
- qualsiasi cT con cN2-3, qualsiasi cM;
- qualsiasi cT, qualsiasi cN, cM1.

Gli schemi di chemioterapia contenenti cisplatino rappresentano lo standard di trattamento del carcinoma vescicale avanzato. La **prima linea** di chemioterapia consiste nell'associazione di cisplatino e gemcitabina, schema di pari efficacia ma migliore tollerabilità rispetto allo schema M-VAC (metotrexate, adriamicina, vinblastina e cisplatino) ormai oggi impiegato in modo sporadico. Nei pazienti con lieve insufficienza renale o con controindicazioni ad idratazione elevata, si può prendere in considerazione la suddivisione del cisplatino in due giorni. L'utilizzo di taxani in prima linea nell'ambito di triplette non ha mostrato di ottenere risultati superiori. Complessivamente, gli schemi contenenti cisplatino sono in grado di prolungare la sopravvivenza fino a 14 mesi, con possibile sopravvivenza a lungo termine nei casi con sola malattia linfonodale e buon PS.

Circa un terzo dei pazienti con malattia avanzata o metastatica è considerato non idoneo (unfit) a ricevere una chemioterapia a base di cisplatino a causa di patologie cardio-vascolari concomitanti o insufficienza renale. Poiché esiste una notevole variabilità nella definizione di paziente **“unfit per**

cisplatino”, è stata suggerita una definizione uniforme di non eleggibilità al trattamento con cisplatino da utilizzare negli studi clinici. Almeno uno dei seguenti fattori deve essere presente tra Performance Status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) di 2, Clearance Creatinina inferiore a 60 mL/min, riduzione dell’udito di grado 2 o superiore secondo CTC-AE, neuropatia periferica di grado 2 o superiore secondo CTC-AE, insufficienza cardiaca NYHA di grado III. In queste situazioni vengono generalmente utilizzati regimi contenenti carboplatino (per es. in associazione alla gemcitabina)

Gli schemi contenenti carboplatino sembrano essere meno efficaci di quelli contenenti cisplatino in termini di risposte obiettive e sopravvivenza e non possono quindi essere raccomandati per il trattamento di prima linea di pazienti fit per il cisplatino.

Pazienti molto sintomatici per la malattia metastatica o con comorbidità che ne condizionano pesantemente le capacità motorie e l’autonomia, hanno una minor probabilità di trarre beneficio dal trattamento e una maggior probabilità che la chemioterapia possa portare ad un peggioramento della loro qualità di vita. In questi casi è possibile scegliere un trattamento monochemioterapico di prima linea con gemcitabina o carboplatino o paclitaxel, oppure decidere di astenersi dal trattamento chemioterapico e attivare da subito il nucleo di cure palliative.

In **seconda linea** la **Vinflunina** ha prodotto tassi di risposte del 18% ed un controllo di malattia nel 67% dei pazienti in uno studio preliminare di fase II, mentre in un successivo studio randomizzato di fase III in seconda linea che confrontava vinflunina versus terapia di supporto, la differenza in OS non è risultata statisticamente significativa (6.9 mesi vs 4.6). Tuttavia, la mediana di sopravvivenza è risultata statisticamente superiore nel gruppo trattato con vinflunina (6.9 vs 4.3 mesi). Sulla base di questi dati la vinflunina è stata approvata in Europa per il trattamento di seconda linea del carcinoma uroteliale della vescica.

Altri farmaci sono stati testati in studi di fase II di seconda linea dimostrando una modesta efficacia e attività antitumorale, con tassi di risposta obiettiva compresi tra lo 0% e il 30%. Tra questi il **paclitaxel settimanale** e il **docetaxel trisettimanale**.

Pazienti selezionati con pregressa ottima risposta a platino e gemcitabina e intervallo libero di almeno 12 mesi, possono eventualmente riprendere lo stesso schema di chemioterapia prima di passare alla seconda linea. Schemi di associazione in seconda linea non hanno mostrato di ottenere risultati superiori [Raggi, Ann Oncol 2016].

Alcuni pazienti possono richiedere anche trattamenti radioterapici (soprattutto in caso di lesioni ossee dolenti o recidiva locale pelvica o compressione midollare) o altri trattamenti loco-regionali (radiofrequenze, crioterapia) a scopo essenzialmente sintomatico.

L’immunoterapia con i nuovi anticorpi monoclonali anti PD-1 e anti PD-L1 ha mostrato attività nelle neoplasie uroteliali, con un netto beneficio in termini di effetti collaterali rispetto alla chemioterapia convenzionale. Entro la fine del 2018 è attesa l’approvazione di **Pembrolizumab** per il

trattamento in seconda linea dopo fallimento di chemioterapia a base di platino somministrata o per malattia avanzata oppure in fase perioperatoria (con recidiva < 12 mesi indicativa di refrattarietà al cisplatino).

L'espressione di PD-L1 nel tumore primitivo e/o nelle metastasi non è criterio decisionale per la somministrazione dell'immunoterapia. Dati preliminari mostrano che pazienti con elevato carico di malattia e scadute condizioni generali hanno minime probabilità di trarre beneficio dall'immunoterapia e andrebbero quindi avviati a sole terapie di supporto.

Il tipo di trattamento sistemico e l'eventuale ricorso ad altri trattamenti loco-regionali dipende dai seguenti elementi:

- stato di salute globale del paziente e autonomia funzionale;
- presenza e grado di comorbidità (in particolare cardiache e renali);
- presenza e intensità di sintomi legati alla malattia;
- risposta a precedenti trattamenti;

Pazienti con lesioni ossee (spesso sintomatiche) possono essere sottoposti a somministrazione mensili di Bisfosfonati (acido zoledronico) o somministrazioni sottocutanee mensili di denosumab, in associazione a terapia orale con vitamina D. Per ridurre al minimo il rischio di osteonecrosi della mandibola a tutti i pazienti è consigliata ortopantomografia basale e valutazione odontoiatrica o maxillo-faciale per escludere problemi dentari attivi e/o necessità di estrazioni o altri trattamenti odontoiatrici invasivi.

Chemioterapia delle istologie rare

- il **carcinoma a piccole cellule** della vescica è una rara forma di neoplasia ad alta aggressività biologica, assimilabile biologicamente al microcitoma polmonare. Il trattamento ottimale consiste in chemioterapia sistemica neoadiuvante con cisplatino ed etoposide (rispettivamente 70 mg/m² giorno 1, 100 mg/m² giorni 1,2,3, riciclo ogni 21 giorni con profilassi primaria o secondaria di neutropenia febbrile con G-CSF), generalmente per 6 cicli, ed eventuale successiva rivalutazione per cistectomia o eventuale radioterapia. Nei pazienti già sottoposti a cistectomia può essere proposta chemioterapia post-operatoria con lo stesso schema chemioterapico, generalmente per 4-6 cicli

L'opportunità di irradiazione profilattica dell'encefalo nei pazienti che raggiungono la remissione completa dopo trattamento locale va tenuta in considerazione visto l'alto rischio di recidiva cerebrale.

- **adenocarcinoma vescicale**: la presenza di differenziazione adenocarcinomatosa in neoplasie uroteliali non modifica la scelta della chemioterapia sopra indicata. Gli adenocarcinoma puri della vescica sono rarissimi e hanno prognosi peggiore. Vengono generalmente trattati con cisplatino e

gemcitabina oppure con schemi mutuati dalle neoplasie gastro-enteriche (Oxaliplatino e 5 Fluorouracile o capecitabina), non sono disponibili dati comparativi di outcome.

Schemi chemioterapici

- Cisplatino (70 mg/m²) giorno 2 + Gemcitabina (1000 mg/m²) giorni 1,8,15, riciclo ogni 28 giorni
- Cisplatino (70 mg/m²) giorno 2 + Gemcitabina (1000 mg/m²) giorni 1,8 riciclo ogni 21 giorni
- Cisplatino (35 mg/m²) giorno 1 e 2 + Gemcitabina (1000 mg/m²) giorni 1,8 riciclo ogni 21 giorni
- Cisplatino (70 mg/m²) + Gemcitabina (1000 mg/m²) giorno 1, Gemcitabina (1000 mg/m²) giorno 8, riciclo ogni 21 giorni
- Carboplatino (AUC 5) giorno 1 + Gemcitabina (1000 mg/m²) giorni 1 e 8, riciclo ogni 21 giorni
- Paclitaxel monoterapia (80 mg/m²) giorno 1, 8, 15, riciclo ogni 28 giorni
- Docetaxel 70 mg/m² giorno 1, riciclo ogni 21 giorni
- Vinflunina (320 mg/m²) giorno 1, riciclo ogni 21 giorni (280mg/m² in pazienti con Performance status 2 o pregressa RT pelvica o anziani 75-80 anni o pazienti con GFR 40-60 ml/min; 250 mg/m² per anziani >80 anni, GFR 20-40 ml/min o lieve insufficienza epatica CHILD-A)
- Pembrolizumab: 200 mg totali, riciclo ogni 21 giorni

Pazienti anziani (età >70 anni)

Alla prima visita in oncologia, dovrebbe essere eseguita una Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) utilizzando in prima istanza come test di screening il G8-screening tool per andare a stratificare la fragilità dei Pazienti. Attraverso la VGM è possibile definire in modo più completo lo stato di salute del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni socio-sanitari. L'esito della VGM permette di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno e stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici.

In un'analisi retrospettiva su 381 pazienti di età >70 anni e malattia avanzata trattati con schemi a base di platino (CIS o CARBO) si è registrato un aumento della tossicità ematologica e renale. 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 è sovrapponibile, anche se lievemente a favore degli schemi a base di cisplatino (10.5 mesi vs 9.3 mesi).

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

CURE SIMULTANEE

Per cure simultanee intendiamo una precoce integrazione delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita. Le cure simultanee trovano indicazione in presenza di malattia metastatica quando l'obiettivo non è la guarigione ma la qualità della vita.

I malati da avviare ad un programma di cure simultanee rispondono ai seguenti criteri: malattia avanzata, terapie antitumorali in corso, presenza di quadri clinici complessi, quali dolore, dispnea, trombosi dei grossi vasi, linfostasi con edema e trasudato, "pelvi congelata", fratture scheletriche, malnutrizione, distress psicologico, necessità di ricevere cure continuative, comorbidità gravi.

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, al fine di facilitare il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia. La continuità delle cure al domicilio e nelle residenze protette previste deve essere garantita dal MMG e dalla rete territoriale delle cure palliative.

Si raccomanda di garantire adeguato supporto psico-oncologico soprattutto ai pazienti che presentano: segni di ansia e depressione, difficoltà a comprendere prognosi, segni di conflitto con i familiari, scarsa compliance al trattamento.

NOTA 27 – CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Dopo l'intervento chirurgico di cistectomia radicale l'indicazione a chemioterapia post-operatoria rimane controversa in relazione all'eterogeneità e risultati contrastanti degli studi finora condotti. Una recente analisi retrospettiva americana appare confermare il vantaggio di sopravvivenza nei pazienti che ricevono una chemioterapia post-operatoria a base di platino.

Si ritiene pertanto proponibile un trattamento con Cisplatino e Gemcitabina per 4 cicli in pazienti operati per neoplasie ad alto rischio pT3-T4 N0, con o senza invasione angiolinfatica, oppure qualsiasi T ma N1, in precedenza non valutati o non candidabili a chemioterapia neoadiuvante.

Si utilizzano gli stessi schemi impiegati nella malattia avanzata, da iniziare entro 60 giorni dall'intervento e previa nuova TAC torace e addome di ristadiatione se la precedente risale ad oltre 2 mesi prima. Anche per la scelta sulla somministrazione di chemioterapia adjuvante valgono le stesse

indicazioni di “unfit per il cisplatino”, andando inoltre a considerare le condizioni generali del paziente, l’adeguato recupero post-operatorio, e la scelta del paziente adeguatamente informato su possibili benefici e rischi del trattamento.

L’utilizzo di carboplatino e gemcitabina in pazienti unfit per cisplatino rimane ancora controverso nella fase adiuvante.

In ogni caso, qualora il Paziente risulti candidabile a trattamento neoadiuvante, esso è sempre da preferire al trattamento adiuvante in considerazione dei migliori risultati oncologici.

NOTA 28 – CURE PALLIATIVE

Intendiamo l’insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi.

Per i pazienti in fase avanzata di malattia, nei quali la terapia antitumorale non trova indicazione, si raccomanda l’attivazione di un programma di cure palliative territoriale, con l’intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

I criteri generali per attivare le cure palliative sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell’autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, con PS < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 3 mesi. Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale entro 30 giorni dal decesso, o un trattamento chirurgico nell’arco dello stesso tempo, quando questo non sia finalizzato a migliorare la qualità della vita del paziente.

La terapia antalgica di riferimento proposta al paziente è prevalentemente farmacologica, mentre in rari casi, selezionati e specifici, può essere valutato un trattamento invasivo (neuromodulazione o neurolisi).

Al fine di coordinare al meglio gli interventi di palliazione, di supporto nutrizionale, psicologico o sociale al paziente ed i suoi familiari, deve essere attivato il Nucleo di Cure Palliative ad opera del Medico di Medicina Generale o su richiesta dello Specialista.

NOTA 29 - FOLLOW UP MIBC LOCALIZZATO / LOCALMENTE AVANZATO

L'obiettivo del follow up della neoplasia vescicale avanzata non è quello di riconoscere precocemente eventuali recidive o progressioni, bensì di garantire al paziente una adeguata qualità di vita in relazione alla patologia. La Letteratura internazionale non dà risposte univoche a tale riguardo. La proposta di PDTA consiste nell'effettuare un periodico monitoraggio dello stato di salute del paziente tramite esami ematochimici e imaging radiologico (ecografia o TAC) mirato alla valutazione della funzionalità renale e degli organi vitali. La proposta è un monitoraggio ogni 3 mesi per i primi due anni.

NOTA 30 – PROCEDURE UROLOGICHE (MALATTIA AVANZATA: TRATTAMENTI LOCALI E DI SUPPORTO)

Nei pazienti con malattia avanzata la cistectomia non rappresenta un'opzione terapeutica di 1° scelta poiché la rimozione in toto del tessuto neoplastico mediante chirurgia può essere tecnicamente difficile e non oncologicamente radicale.

Il trattamento di questi pazienti rimane un importante dibattito clinico.

In genere i pazienti sono candidati a trattamenti con intento palliativo quali ad esempio la radio e/o chemioterapia palliativa.

La cistectomia associata o meno alla linfadenectomia e derivazione urinaria con o senza l'utilizzo di segmenti intestinali ha uno scopo di "salvataggio" finalizzata ad alleviare sintomi quali dolore pelvico, sanguinamento ricorrente, intensa pollachiuria, ostruzione delle vie urinarie, ma anche stadiante per conferme istologiche ed eventuali terapie palliative.

Tale approccio chirurgico presenta elevate morbilità e mortalità ed è indicato nei pazienti FIT e UNFIT/VULNERABILI mentre è controindicato nei pazienti UNFIT/FRAGILI.

Procedure chirurgiche " di supporto".

1) Derivazione urinaria percutanea (Nefrostomia percutanea monolaterale o bilaterale):

Il posizionamento di nefrostomia percutanea è indicato nell'ostruzione della via escrettrice con insufficienza renale e/o stato febbrile/settico e nei casi estremi di ematuria anemizzante con lo scopo di "escludere" la vescica dal flusso dell'urina.

Il posizionamento di nefrostomia viene generalmente effettuato in anestesia locale sotto controllo ecografico, ecografico+ radiologico, oppure TC guidato.

Tale intervento trova indicazione nei pazienti FIT e UNFIT/VULNERABILI; p in casi estremamente selezionati anche nei pazienti UNFIT/FRAGILI.

2) Stents ureterali, monolaterale o bilaterali: potrebbero trovare indicazione nel drenaggio della via escretrice in pazienti UNFIT/VULNERABILI. Il posizionamento dello stent ureterale può avvenire per via retrograda endoscopica (in sedazione vs anestesia generale), oppure per via anterograda percutanea in anestesia locale.

Anche se meglio tollerati rispetto alla nefrostomia, hanno numerosi svantaggi rispetto ad essa, come il rischio di ostruzione (da coaguli, da tessuto neoplastico), di infezione, di dislocazione, di disturbi irritativi.

3) Uretrocistoscopia e diatermocoagulazione o fotocoagulazione: può trovare indicazione nei casi di neoplasia avanzata con ematuria anemizzante UNFIT/VULNERABILI. Tale procedura presenta spesso dei limiti per l'elevata estensione del volume neoplastico fonte del sanguinamento. I risultati della procedura sono generalmente temporanei.

4) Derivazione urinaria chirurgica "di salvataggio": potrebbe trovare indicazione nei casi di malattia avanzata (cT4b , cN0-Nx, cMx) con i seguenti sintomi:

- ostruzione urinaria con insufficienza renale e/o stati febbrili/settici,
- macroematuria non responsiva a trattamenti conservativi.

E' un approccio chirurgico "estremo", utilizzato raramente che permette una derivazione delle vie escretrici mediante ureterocutaneostomia, pur non risolvendo né il sanguinamento vescicale, né il dolore pelvico, con rischio di persistenza di stati settici per il riempimento vescicale da parte di tessuti neoplastici necrotici e di coaguli ematici.

Tale intervento potrebbe trovare indicazione solamente nei pazienti UNFIT/VULNERABILI.

Per i pazienti UNFIT/FRAGILI, esistono degli approcci alternativi alla chirurgia nella palliazione della macroematuria anemizzante.

La letteratura scientifica riporta numerosi trattamenti conservativi dell'ematuria, come ad esempio l'instillazione endovesicale di alluminio o nitrato d'argento, di prostaglandine, di derivati dell'acido ialuronico, di formalina e la terapia iperbarica.

Un trattamento palliativo descritto in Letteratura è l'arteriografia ed embolizzazione selettiva dell'arteria iliaca interna, con casistica a numerosità limitata.

NOTA 31 – TERAPIA LOCOREGIONALE

L'utilizzo di trattamenti loco regionali (termoablazione) per il trattamento di lesioni metastatiche, può trovare raramente indicazioni in Pazienti con buon PS, basso carico di malattia e lenta evoluzione clinica, o pazienti fortemente sintomatici.

NOTA 32 – RADIOTERAPIA PALLIATIVA

La radioterapia a intento sintomatico-palliativo riveste un ruolo di rilievo nella gestione del paziente affetto da neoplasia vescicale avanzata non candidabile a trattamento curativo (trimodale o chirurgico); in questo sottogruppo di pazienti, in genere anziani e affetti da numerose comorbidità, l'intento del trattamento radiante è quello di ottenere un migliore controllo dei sintomi e un miglioramento della qualità di vita (QoL), cercando di ridurre il più possibile la tossicità RT-relata.

I sintomi che possono notevolmente peggiorare la QoL di questi pazienti sono l'ematuria e il dolore pelvico. Gli schemi di trattamento utilizzati al fine di ottenere un effetto emostatico sono in genere ipofrazionati, ma non sono presenti dati in letteratura che dimostrino quale sia il migliore frazionamento da utilizzare. La scelta del frazionamento è basata principalmente sulle caratteristiche del paziente quali età, comorbidità, aspettativa di vita e PS. In letteratura sono pochi gli studi che confrontano diversi schemi di frazionamento.

Srinivasan et al. hanno confrontato due schemi di trattamento, 17 Gy in 2 frazioni (8,5 Gy/frazione) somministrate in 3 giorni verso 45 Gy in 12 frazioni (3,75 Gy/frazione a giorni alterni) somministrati in 26 giorni, in 41 pazienti affetti da neoplasia vescicale, che presentavano ematuria e dolore pelvico. Nei pazienti trattati con il frazionamento più rapido si è avuta una maggiore percentuale di risposta in termini di ematuria e dolore, ma una minore sopravvivenza globale; in generale comunque il trattamento ipofrazionato è stato ben tollerato. Lacarrière et al. hanno condotto uno studio retrospettivo in 32 pazienti affetti da neoplasia vescicale, che presentavano ematuria, trattati con due schemi di frazionamento: 30 Gy in 10 frazioni o 20 Gy in 5 frazioni. A due settimane dalla fine del trattamento radiante i pazienti trattati con 20 Gy hanno avuto una risposta maggiore. L'unico studio randomizzato presente in letteratura ha valutato in 500 pazienti efficacia e tossicità di due schemi di ipofrazionamento: 35 Gy in 10 frazioni erogate in due settimane consecutive verso 21 Gy in 3 frazioni erogate a giorni alterni. Per l'analisi a 3 mesi dalla fine della RT erano disponibili i dati di 272 pazienti: nel complesso il 68% aveva ottenuto un miglioramento della sintomatologia. Dall'analisi dei dati non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in efficacia, tossicità e sopravvivenza nei 2 gruppi di pazienti. Numerosi altri studi prospettici o retrospettivi

hanno valutato efficacia e tossicità di diversi schemi di ipofrazioneamento. In alcuni studi sono stati utilizzati frazionamenti settimanali utilizzando dosi singole di 5-6 Gy e dosi totali comprese tra 30 e 36 Gy, che hanno permesso di raggiungere diminuzione dell'ematuria e dolore, in assenza di tossicità rilevanti. In uno studio di dose escalation condotto in pazienti affetti da neoplasie della pelvi (7 soli casi di neoplasia vescicale) è stato utilizzato uno schema di trattamento che prevedeva 2 frazioni al giorno per 2 giorni con 3 livelli di dose (14, 16 e 18 Gy) che ha permesso di ottenere un ottimo controllo della sintomatologia senza tossicità elevata. Inoltre, schemi ipofrazionati, utilizzati con intento sintomatico-palliativo in pazienti affetti da neoplasia vescicale, sono risultati efficaci e fattibili anche in pazienti di età uguale o superiore a 90 anni. In conclusione la radioterapia, somministrata utilizzando diversi schemi ipofrazionati, compresi quelli settimanali, sembra particolarmente efficace nel migliorare i sintomi senza comportare aumenti significativi della tossicità radio-relata, anche in pazienti particolarmente anziani e con numerose comorbidità. Per quanto riguarda il trattamento del paziente affetto da neoplasia vescicale in stadio metastatico la radioterapia somministrata secondo schemi ipofrazionati permette di ottenere buon controllo della malattia e dei sintomi, anche in questo caso il tipo di frazionamento deve essere scelto in base alle condizioni del paziente e alla sua aspettativa di vita.

NOTA 33 – METASTASECTOMIA

Il ruolo della chirurgia delle metastasi dopo la chemioterapia non è ancora ben definito. Sebbene alcuni studi suggeriscano un beneficio in sopravvivenza e qualità della vita, il livello delle evidenze a supporto di questa pratica è molto limitato. Pazienti selezionati con lungo intervallo libero e singolo sito di malattia metastatica (generalmente linfonodi pelvici o retroperitoneali, polmone) possono essere valutati per resezione chirurgica della malattia metastatica in associazione a chemioterapia sistemica somministrata prima o dopo la metastasectomia, possibilmente sempre con intento di radicalità oncologica.

In assenza di dati da studi prospettici randomizzati ogni paziente dovrebbe essere valutato individualmente e le decisioni dovrebbero essere prese insieme al paziente ed all'interno di gruppi multidisciplinari.

BOLLA

INDICATORI

N	INDICATORE	FASE	FONTE	BENCHMARK	TIPOLOGIA	
1	Numero di cistectomie per anno e centro	Trattamento chirurgico	TMD multisocietario	20 (da aumentare a 30)	Volumi	
2	% di pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante prima della cistectomia	Trattamento chirurgico e medico	Dati epidemiologici e parere di esperti	> 10%	Appropriatezza e qualità	
3	% di pazienti con chirurgia ricostruttiva ortotopica (neo-vescica)	Trattamento chirurgico	Parere di esperti	> 10%	Qualità	
4	% pazienti con secondo ricovero entro 90 gg da cistectomia	Trattamento chirurgico	TMD multisocietario	< 30%	Qualità	
5	Tasso di mortalità entro 30 gg dall'intervento chirurgico	Trattamento chirurgico	Linee guida AIOM/EAU	≤ 5%	Qualità	
6	% di pazienti sottoposti a PET-TC stadiante prima o dopo la resezione (TURBT o cistectomia)	Diagnosi e trattamento chirurgico	Parere di esperti	< 10%	Appropriatezza	
7	% di pazienti che hanno ricevuto chemioterapia/immunoterapia nei 30 giorni prima del decesso	Terapia medica	Letteratura e documento regionale	<10%	Appropriatezza	
8	% pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	Terapia medica	Documento AIOM cure simultanee	>90%	Qualità	
9	Numero di nuovi pazienti affetti da neoplasia vescicale muscolo invasiva discussi, trattati e osservati dal Gruppo multidisciplinare per centro e anno	Trattamento	TMD multisocietario	40	Volumi	(*)
10	Tasso di complicanze severe peri-operatorie (Clavien-Dindo III-IV) dopo cistectomia radicale	Trattamento chirurgico	TMD multisocietario	≤ 25%	Qualità	(*)
(*)	<i>Non calcolabile dai flussi informativi correnti, elaborazione a carico del Gruppo multidisciplinare</i>					

N	INDICATORI IN FASE DI OSSERVAZIONE	FASE	FONTE	BENCHMARK	TIPOLOGIA											
1	% di pazienti sopravvivenenti a 5 anni da cistectomia ad intento radicale (suddivisi per fasce d'età)	Tutto il pdta (fase localizzata e avanzata)	Parere di esperti	per fasce d'età <table border="1"> <tr> <td>< 55</td> <td>57%</td> </tr> <tr> <td>55-69</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>70-74</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>75-79</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>≥80</td> <td>19%</td> </tr> </table>	< 55	57%	55-69	50%	70-74	43%	75-79	32%	≥80	19%	Esito	
< 55	57%															
55-69	50%															
70-74	43%															
75-79	32%															
≥80	19%															
2	N. pazienti sottoposti Radioterapia trimodale ad intento radicale (TURBT + chemioradioterapia)	Trattamento chirurgico, medico e radioterapico	Dati epidemiologici e parere di esperti	>5%	Appropriatezza											
3	N. pazienti sottoposti a Radioterapia palliativa (a scopo emostatico o antalgico)	Tutto il pdta (fase localizzata e avanzata)	Dati epidemiologici e parere di esperti	>5%	Appropriatezza											
4	N. pazienti con Risonanza magnetica pre intervento (a scopo stadiativo)	Diagnosi e stadiazione	Parere di esperti	<10%	Appropriatezza											
5	Tempo medio e mediano tra fine chemioterapia neoadiuvante e cistectomia	Trattamento chirurgico e medico	Parere di esperti	90% entro 40 giorni	Qualità											

BOZZA

BOLLA

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

NOTA 1

Halpern JA, Chughtai B, Ghomrawi H. Cost-effectiveness of common diagnostic approaches for evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. *JAMA Intern Med*;177(6); 800-7;2017.

Ngo B, Perera M, Papa N, et al. Factors affecting the timeliness and adequacy of haematuria assessment in bladder cancer: a systematic review *BJU Int*;119 Supplement 5;10–8; 2017.

Nielsen M, Qaseem A. Hematuria as a marker of occult urinary tract cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Annals Int Med*; 164(7); 488-98;2 016.

Schmitz-Dräger B, Kuckuck EC, Zuiverloon TCM, et al. Microhematuria assessment: an IBCN consensus - based upon a critical review of current guidelines; *Urol Oncol*; 34:437-51; 2016.

Subak LL, Grady D. Asymptomatic microscopic hematuria - rethinking the diagnostic algorithm. *JAMA Intern Med*;177 (6):808-9; 2017.

NOTA 3

Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 18 (1): 4-17; 2008.

NOTA 6

Bus MT, de Bruin DM, Faber DJ, et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. *J Endourol*.;29(2):113-23; 2015.

Chou R, Selph S, Buckley DI, et al. Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Urol* ;197:548-58; 2017.

Keller AK, Jensen JB. Voided urine versus bladder washing cytology for detection of urothelial carcinoma: which is better? *Scand J Urol*; 51(4):290-2; 2017.

Prather J, Arville B, Chatt G, et al. Evidence-based adequacy criteria for urinary bladder barbotage cytology. *J Am Soc Cytopathol*; 4:57-62; 2015.

NOTA 17

Hernández V, Llorente C, de la Peña E, et al. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *Urol Oncol.*;34(4):165.e19-23; 2016.

Hurle R, Lazzeri M, Vanni E, et al. Active surveillance for low-risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC): a confirmatory and resource consumption study from Bladder cancer Italian Active Surveillance (BIAS) project. *J Urol*;199(2):401-6; 2018.

Hurle R, Pasini L, Lazzeri M, et al. Active surveillance for low-risk non-muscleinvasive bladder cancer: mid-term results from the Bladder cancer Italian Active Surveillance (BIAS) project. *BJU Int.*;118(6):935-9; 2016.

NOTA 19

Shelley MD, Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason MD, Kynaston HG. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. *BJU Int.*;109(4):496-505; 2012.

NOTA 21

Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3 month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.*; 164(3 pt 1):685-9; 2000.

Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*;27(2):155-9; 2009.

Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*;169(5):1706-8; 2003.

NOTA 22

Giordano A et al. La fragilità nell'anziano: una prospettiva clinica. *G. Gerontol* 55: 2-6; 2007.

Fried LP et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *Journal of Gerontology. Series A: Biological and Medical Sciences*; 59 (3): 255-263; 2004 .

Gobbens RJ et al. In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts. *J. AmMed Dir Assoc*; 11 (5): 338-43; 2010.

Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin. Geriatr. Med. ;* 27: 17-26; 2011.

Dell'Oglio P, MD et al. Short-form Charlson Comorbidity Index for Assessment of Perioperative Mortality after Radical Cystectomy *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 15(3); 327-333; 2017.

Masotti G. et al. La valutazione multidimensionale come strategia fondamentale in geriatria. *Atti del 95° Congresso della Società Italiana di Medicina Interna. Firenze 18-21 Ottobre 1994. Pozzi, Roma L.2, 211-222.*

Bellera CA et al., Screening older cancer patients: first evaluation of the G8 geriatric screening tool. *Ann. Oncol.*; 23: 2166-2172; 2012.

Ferrat et al., Performance of four Frailty Classifications in older patients with cancer: Prospective Elderly Cancer patients Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*; 35: 766-777; 2017.

Katz S, Ford AB et al. *JAMA*; 185:914-919; 1963.

Balducci L, Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*; 5 (3): 224-237; 2000.

NOTA 23

Jeanny B, Aragon-Ching MD, FACP et al., Multidisciplinary management of muscle-invasive bladder cancer: current challenges and future directions; *ASCO Educational Books*; 307-318; 2018.

NOTA 25

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* ; 48(2):202-5; 2005.

Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.*; 62(3):523-33; 2012.

Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, et al. Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement. *J Clin Oncol.*; 34(22):2627-35; 2016.

NOTA 26

Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: American Urological Association/American Society of Clinical Oncology/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* ;13(9):621-5; 2017.

Arcangeli G, Arcangeli S, Strigari L. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Crit Rev Oncol Hematol* ;94(1):105-15; 2015.

Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG, et al. Management of superficial recurrences in an irradiated bladder after combined-modality organ-preserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;70:1502-6; 2008.

Zietman AL, Grocela J, Zehr E, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology*; 58:380-5; 2001.

Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG, et al. Management of superficial recurrences in an irradiated bladder after combined-modality organ-preserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;70:1502-1506; 2008.

Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol*; 71(6):952-60; 2017.

Rodel C, Grabenbauer CG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol*; 20: 3061-71; 2002.

Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and non-irradiated pelvis. *Eur Urol*; 57: 1058-63; 2010.

Bouchner BH, Figueroa AJ, Skinner EC, et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. *J Urol*; 160:29-33; 1998.

Hussain MH, Glass TR, et al. Combination cisplatin, 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced unresectable or medically unfit bladder cancer cases: a Southwest Oncology Group Study. *J Urol*;165(1):56-60; 2001.

Smith ZL, Christodouleas JP, et al. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU Int*; 112(1):13-25; 2013.

Kaufman DS, Winter KA, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 73:833; 2009.

Krasnow Re, Drumm M, et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *Eur Urol*;72(1):54-60; 2017.

Caffo O, Thopson C, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol*. ;122(3):340-346; 2017.

Coen JJ, Paly JJ, et al. Nomograms predicting response to therapy and outcomes after bladder-preserving trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.*;86(2);311-6; 2013.

Kulkarni GS, Hermanns T, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J. Clin Oncol* 2017.

Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*; 95(3):387-96; 2015.

Efstathiou JA, Bae K, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol*;27(25):4055-61; 2009.

Mak R, Hunt D, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined modality therapy: a pooled analysis of RTOG protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906 and 0233. *J Clin Oncol*; 32:3801; 2014.

NOTA 27

Miller DC, Taub DA, Dunn RL, et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol*;169(1):105-9 2003.

Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*;45(3):297-303; 2004.

Gore JL, Lai J, Setodji CM, et al. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*;115(5):988-96; 2009.

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

Williams CR, Chavda K. En Bloc Robot-assisted Laparoscopic Partial Cystectomy, Urachal Resection, and Pelvic Lymphadenectomy for Urachal Adenocarcinoma. *Rev Urol*; 17(1):46-9;2015.

Vazina, A., et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol*; 171: 1830; 2004..

Leissner, J., et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*; 171: 139; 2004.

Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, et al. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol*; 23(10):2358-65; 2005.

Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, et al: Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*;107(10):2368-74; 2006.

Porreca A et al: Robot assisted radical cystectomy with totally intracorporeal urinary diversion: initial, single-surgeon's experience after a modified modular training, *Minerva Urol Nefrol*; (70): 193-201; 2018.

Satkunavisam Raj et al: Robotica Intracorporeal Orthotopic Neobladder: Urodynamic Outcomes, Urinary Function and Health-related Quality Of life *Eur Urol*; (69): 247-253; 2016.

Leow J et al, Propensity Matched Comparison of Morbidity and Costs of Open and Robot Assisted Radical Cystectomies: A Contemporary Population-Based Analysis in the United States, *Eur Urol*; (56): 569-576; 2014.

EAU Guidelines on Muscle Invasive Bladder Cancer, 2018.

Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*;184(3):990-4; quiz 1235; 2010.

Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*;61(5):1039-47; 2012.

Schiavina R et al, Perioperative Complications and Mortality After Radical Cystectomy When Using a Standardized Reporting Methodology, *Clinical Genitourinary Cancer* Volume 11, Issue 2, 189–197; 2013.

Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*;21(4):690-6; 2003.

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*;19(3):666-75; 2001.

Cerantola Y et al, Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) society recommendations, *Cinical Nutrition*; 32: 879-887; 2013.

Dahl JB et al, Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*; 69: 4–8; 1992.

Spanjersberg WH et al, Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery (Review), *The Cochrane Collaboration*, 2011

Collins W et al, Enhanced Recovery After Robot-assisted Radical Cystectomy: EAU Robotic Urology Section Scientific Working Group Consensus View, *European Urology* 70; 649 – 660; 2016.

Kouba E et al, Gum Chewing Stimulates Bowel Motility in Patients Undergoing Radical Cystectomy with Urinary Diversion, *Urology* 70: 1053–1056, 2007.

NOTA 29

Galsky MD1, Stensland KD, Moshier E et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol.*; 34(8):825-32; 2016.

Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.*;529-41; 2014.

NOTA 30

EAU guidelines 2018: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer.

Zebic, N., et al. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int*; 95: 1211; 2005.

El-Tabey, N.A., et al. Bladder cancer with obstructive uremia: oncologic outcome after definitive surgical management. *Urology*; 66: 531; 2005.

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

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

Ghahestani, S.M., et al. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. *Urol J.*; 6: 149; 2009.

Ippoliti C, Przepiorka D, Mehra R, et al. Intravesicular carboprost for the treatment of hemorrhagic cystitis after marrow transplantation. *Urology.*;46(6):811-815; 1995.

Lojanapiwat B, Sripralakit S, Soonthornphan S, Wudhikarn S. Intravesicle formalin instillation with a modified technique for controlling haemorrhage secondary to radiation cystitis. *Asian J Surg*;25(3):232-235; 2002.

Capelli-Schellpfeffer M, Gerber GS. The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol.*;162(3 Pt 1):647-654; 1999.

Mangano MS, De Gobbi A, Ciaccia M, Lamon C, Beniamin F, Maccatrozzo L. Actinic cystitis: causes, treatment and experience of a single centre in the last five years. *Urologia*;85(1):25-28; 2018.

Loffroy R., et al. Current role of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage. *Diagnostic and Interventional Imaging*; 95,1027—1034; 2014.

NOTA 31

EAU guidelines 2018: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer.

Zebic, N., et al. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int*; 95: 1211, 2005.

El-Tabey, N.A., et al. Bladder cancer with obstructive uremia: oncologic outcome after definitive surgical management. *Urology*; 66: 531; 2005.

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

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

Ghahestani, S.M., et al. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. *Urol J*; 6: 149; 2009.

Ippoliti C, Przepiorka D, Mehra R, et al. Intravesicular carboprost for the treatment of hemorrhagic cystitis after marrow transplantation. *Urology*;46(6):811-815; 1995.

Lojanapiwat B, Sripralakrit S, Soonthornphan S, Wudhikarn S. Intravesicle formalin instillation with a modified technique for controlling haemorrhage secondary to radiation cystitis. *Asian J Surg*.;25(3):232-235; 2002.

Capelli-Schellpfeffer M, Gerber GS. The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol* .;162(3 Pt 1):647-654; 1999.

Mangano MS, De Gobbi A, Ciaccia M, Lamon C, Benjamin F, Maccatrozzo L. Actinic cystitis: causes, treatment and experience of a single centre in the last five years. *Urologia* .;85(1):25-28; 2018.

Loffroy R., et al. Current role of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage. *Diagnostic and Interventional Imaging*; 95; 1027—1034; 2014.

NOTA 34

Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol*;32(26):2913-9; 2014.

Srinivasan V, Brown CH, Turner AG. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*; 6(1):11-3; 1994.

Lacarrière E, Smaali C, Benyoucef A, Pfister C, Grise P. The efficacy of hemostatic radiotherapy for bladder cancer-related hematuria in patients unfit for surgery. *Int Braz J Urol*;39(6):808-16; 2013.

Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;47(2):379-88; 2000.

McLaren DB, Morrey D, Mason MD. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother Oncol*;43(2):171-4; 1997.

Jose CC, Price A, Norman A, et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* ;11(5):330-3; 1999.

Zygianni A, Kouloulis V, Armpilia C, et al. A weekly hypofractionated radiotherapeutic schedule for bladder carcinoma in elderly patients: local response, acute and late toxicity, dosimetric parameters and pain relief. *J BUON*;18(2):407-12; 2013.

Kouloulis V, Tolia M, Kolliarakis N, Siatelis A, Kelekis N. Evaluation of acute toxicity and symptoms palliation in a hypofractionated weekly schedule of external radiotherapy for elderly patients with muscular invasive bladder cancer. *Int Braz J Urol*;39(1):77-82; 2013.

Dirix P, Vingerhoedt S, Joniau S, Van Cleynenbreugel B, Haustermans K. Hypofractionated palliative radiotherapy for bladder cancer. *Support Care Cancer*; 24(1):181-6; 2016.

Caravatta L, Padula GD, Macchia G, et al. Short-course accelerated radiotherapy in palliative treatment of advanced pelvic malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;83(5):e627-31; 2012.

Méry B, Falk AT, Assouline A, et al. Hypofractionated radiation therapy for treatment of bladder carcinoma in patients aged 90 years and more: A new paradigm to be explored? *Int Urol Nephrol*;47(7):1129-34; 2015.

Rades D, Walz J, Schild SE, Veninga T, Dunst J. Do bladder cancer patients with metastatic spinal cord compression benefit from radiotherapy alone? *Urology*; 69:1081-5; 2007.

Rades D, Meyners T, Veninga T, Stalpers LJ, Schild SE. Hypofractionated whole-brain radiotherapy for multiple brain metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 78(2):404-8; 2010.

Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol*; 32 (26): 2913-9; 2014.

BOVIA