

ASSOCIAZIONE ITALIANA RADIOTERAPIA E ONCOLOGIA CLINICA



Presidente

Stefano Maria Magrini

Presidente Eletto

Vittorio Donato

Consiglio Direttivo AIRO

Filippo Alongi

Vitaliana De Sanctis

Andrea R. Filippi

Giuseppe Iati

Alessandro Magli

Vincenzo Ravo

Fabio Trippa

Segretaria alla Presidenza

Michela Buglione

ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOBIOLOGIA



Presidente

Riccardo Santoni, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

Presidente Eletto 2019-2020

Monica Mangoni, Università degli Studi di Firenze-Policlinico Careggi, Firenze

Consiglieri 2017-2018

Cynthia Aristei, Perugia

Giovanni Luca Gravina, L'Aquila

Sara Ramella, Roma

Paolo Tini, Siena

Luca Triggiani, Brescia

Segretario alla Presidenza

Gianluca Ingrosso, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

Linee Guida AIRO-AIRB 2018

NEOPLASIE DELLA VESCICA

S6	1 - CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA E DELLA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI
S8	2 - EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE ISTOPATOLOGICA
S8	2.1 Epidemiologia, Incidenza e Mortalità
S8	2.2 Eziologia, Fattori di rischio e Screening
S9	2.3 Anatomia patologica e Classificazione
S10	2.3.1 <i>Elementi fondamentali della refertazione istologica</i>
S10	2.3.2 <i>Variazioni recenti nei sistemi di classificazione e di grading della neoplasia vescicale</i>
S11	2.3.3 <i>Problematiche relative alla sottostadiazione nel carcinoma uroteliale T1</i>
S11	2.3.4 <i>Ruolo della citologia urinaria nella diagnosi di neoplasia vescicale</i>
S11	2.3.5 <i>Test molecolari urinari</i>
S11	2.3.6 <i>Stratificazione del rischio nella neoplasia vescicale non muscolo-invasiva in termini di recidiva e progressione</i>
S11	2.3.7 <i>Ruolo dei nomogrammi</i>
S13	3 - DIAGNOSI E STADIAZIONE
S13	3.1 Citologia urinaria e Cistoscopia
S13	3.2 Imaging
S13	3.2.1 <i>Imaging per la diagnosi</i>
S14	3.2.2 <i>Imaging per la stadiazione di T</i>
S14	3.2.3 <i>Imaging per la stadiazione di N</i>
S14	3.2.4 <i>Imaging per la stadiazione di M</i>
S15	4 - TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA MALATTIA NON MUSCOLO-INVASIVA (NMIBC)
S15	4.1 Resezione endoscopica transuretrale della vescica (TURV) e trattamenti endovesicali
S16	4.2 Trattamenti adiuvanti in caso di NMIBC
S17	5 - TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA MALATTIA MUSCOLO-INVASIVA E LOCALMENTE AVANZATA (MIBC)
S17	5.1 Cistectomia radicale
S18	5.2 Derivazioni urinarie
S19	5.2.1 <i>Chemioterapia neoadiuvante</i>
S20	5.2.2 <i>Chemioterapia adiuvante</i>
S22	5.3 Radioterapia neoadiuvante
S22	5.4 Radioterapia postoperatoria
S23	6 - TERAPIA TRIMODALE NEL TRATTAMENTO CONSERVATIVO DELLA NEOPLASIA VESCICALE
S23	6.1 Radio-chemioterapia
S25	6.2 Radioterapia radicale
S26	6.3 Chemioterapia neoadiuvante e conservazione di vescica

S27	7 - TERAPIA NELLA MALATTIA IN PROGRESSIONE E METASTATICA
S27	7.1 Chemioterapia e trattamenti sistemici/immunoterapia
S27	<i>7.1.1 Chemioterapia</i>
S28	<i>7.1.2 Immunoterapia</i>
S29	7.2 Radioterapia stereotassica ablativa per oligometastasi e/o oligoprogressione
S30	7.3 Radioterapia sintomatico-palliativa (emostatica/osso/encefalo/altre sedi)
S31	8 - PIANIFICAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO
S31	8.1 Set-up
S32	8.2 Individuazione dei volumi di interesse
S32	<i>8.2.1 TC di simulazione</i>
S32	8.3 Definizione dei volumi radioterapici
S32	<i>8.3.1 CTV</i>
S33	<i>8.3.2 PTV</i>
S33	<i>8.3.3 Organi a rischio (OR)</i>
S33	8.4 Elaborazione del piano di trattamento, prescrizioni e vincoli di dose proponibili
S34	8.5 Frazionamenti
S34	<i>8.5.1 Radioterapia esclusiva, Radioterapia preoperatoria, Radioterapia postoperatoria</i>
S34	<i>8.5.2 Radioterapia palliativa</i>
S34	<i>8.5.3 Radioterapia stereotassica</i>
S35	9 - TOSSICITÀ DA TRATTAMENTO RADIOTERAPICO E DA TERAPIA SISTEMICA PER NEOPLASIA VESCICALE
S35	9.1 Introduzione
S36	9.2 Effetti collaterali gastro-intestinali (GI)
S36	<i>9.2.1 Patogenesi e sintomatologia</i>
S36	<i>9.2.2 Prevenzione e trattamento</i>
S36	<i>9.2.3 Approcci terapeutici proposti</i>
S37	9.3 Effetti collaterali genito-urinari (GU)
S37	<i>9.3.1 Patogenesi e sintomatologia</i>
S37	<i>9.3.2 Prevenzione e trattamento</i>
S39	10 - NUOVE TECNOLOGIE IN RADIOTERAPIA E PROSPETTIVE FUTURE
S40	10.1 Prospettive future
S41	11 - FOLLOW-UP
S41	11.1 Follow-up nella malattia non muscolo-invasiva
S42	11.2 Follow-up nella malattia infiltrante
S42	11.3 Follow-up nella malattia infiltrante trattata con approccio conservativo multimodale

Legenda delle abbreviazioni

3D-CRT	Conformal Radiation Therapy	LC	Local Control
AJCC	American Joint Committee on Cancer	LDR	Low Dose-Rate
ASCO	American Society of Clinical Oncology	LET	Linear Energy Transfer
ASTRO	American Society for Radiation Oncology	LR	Local Relapse
AUA	American Urological Association	MRI/RM	Risonanza Magnetica
BRT	Brachitherapy	MV	MegaVolt
BSC	Best Supportive Care	M-VAC	Methotrexate, Vinblastina, Adriamicina e Cisplatino
CBCT	Cone-Beam Computed Tomography	NCCN	National Comprehensive Cancer Network
CI	Confidence Interval	NIMBC	Non muscle-invasive bladder cancer
DFS	Disease-Free Survival	NNS	Number Needed to Screen
PFS	Progression Free Survival	NNT	Number Needed to Treat
Cis	Carcinoma <i>in situ</i>	OMS (WHO)	Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization)
cR	clinical Relapse	OR/OAR	Organ at risk
CT	Computed Tomography	ORR	Overall Response Rate
CTV	Clinical Target Volume	OS	Overall Survival
DP	Disease Progression	PD-1	<i>Programmed Death-1</i>
DWI	Diffusion-Weighted Imaging	PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
EAU	European Association of Urology	PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
EBRT	External Beam Radiation Therapy	PET	Tomografia a Emissione di Positroni
EB-TURV	Resezione endoscopica “en bloc” trans-uretrale della vescica	PPARγ	Peroxisome proliferator-activated receptor
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	PFS	Progression Free Survival
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	PS	Performance Status
FDG	Fluoro-DeossiGlucosio	PTV	Planning Target Volume
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3	PUNLMP	Neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità
G-CSF	Fattori di crescita per i globuli bianchi	QoL	Quality of Life
GETUG	Groupe d’Etude des Tumeurs Uro-Genitales	RCT	Randomized Clinical Trial
Gy	Gray	RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
Gy/fr	Gray per Fraction	ROC	Receiver Operating Characteristic
GU	Genitourinario	RT	Radiation Therapy
HDR	High Dose-Rate	RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
HR	Hazard Ratio	SIB	Simultaneous Integrated Boost
IARC	International Agency for Research on Cancer	SUO	Society of Urologic Oncology
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements	SWOG	SouthWest Oncology Group
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy	TERT	Telomerase Reverse Transcriptase
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy	TPS	Treatment Planning System
IORT	Radioterapia intraoperatoria	TTM	Terapia Trimodale
kV	kiloVolt	TURV- TURBT	Resezione endoscopica trans-uretrale della vescica

Linee Guida AIRO-AIRB 2018: Neoplasie della Vescica

Revisori delle Linee Guida

Stefano Maria Magrini – Presidente AIRO, Istituto del Radio “O. Alberti”, Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia, Brescia
Riccardo Santoni – Presidente AIRB, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”, U.O.C. di Radioterapia, Policlinico “Tor Vergata”, Roma

Renzo Corvò – Coordinatore Commissione Scientifica AIRO, U.O.C. di Oncologia Radioterapica, IRCCS A.O.U. San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

Filippo Alongi – Coordinatore Gruppo di studio AIRO Uro-oncologico, Università degli Studi di Brescia, Reparto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona

Filippo Bertoni – Vice-Coordinatore Gruppo di Studio AIRO Uro-oncologico

Barbara Alicja Jereczek-Fossa – Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Università degli Studi di Milano, Milano

Rolando Maria D’Angelillo – Area di Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, Roma

Estensori delle Linee Guida

Filippo Alongi – Reparto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (Verona)

Stefano Arcangeli – U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

Antonietta Augurio – U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale “SS. Annunziata”, Chieti

Liliana Belgioia – Oncologia Radioterapica - IRCCS Policlinico San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro e Università degli Studi - DISSAL, Genova

Rita Bellavita – S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Perugia, Perugia

Filippo Bertoni – Gruppo di Studio AIRO Uro-oncologico

Simona Borghesi – U.O.C. di Radioterapia, Ospedale S. Donato USL 8, Arezzo

Alessio Bruni – U.O. di Radioterapia Oncologica, A.O.U. Policlinico di Modena, Modena

Michela Buglione – Università degli Studi di Brescia, Istituto del Radio “O. Alberti”, Spedali Civili, Università di Brescia, Brescia

Gianpiero Cardone – U.O. di Radiologia diagnostica, Ospedale S. Raffaele Turro, Milano

Renzo Corvò – Oncologia Radioterapica - IRCCS Policlinico San Martino-IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro e Università degli Studi - DISSAL Genova

Giuseppe Roberto D’Agostino – U.O. di Radioterapia e Radiochirurgia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Milano)

Rolando Maria D’Angelillo – Area di Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Sergio Fersino – Reparto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (Verona)

Domenico Genovesi - U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale “SS. Annunziata”, Chieti

Rodolfo Hurle – U.O. di Urologia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Milano)

Gianluca Ingrosso – U.O.C. di Radioterapia, Policlinico “Tor Vergata”, Roma

Barbara Alicja Jereczek-Fossa – Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Università degli Studi di Milano, Milano

Frank Lohr – U.O. di Radioterapia Oncologica, Policlinico di Modena, Modena

Carmen Maccagnano – U.O. di Urologia, Ospedale Sant’Anna, Como

Ercole Mazzeo – U.O. di Radioterapia Oncologica, A.O.U. Policlinico di Modena, Modena

Gianluca Mortellaro – U.O. Radioterapia Oncologica ARNAS Civico di Palermo, Palermo

Enrico Munari – Anatomia Patologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (Verona)

Matteo Muto – U.O.C. di Radioterapia, ASL Napoli 1, Napoli e Dottorato di Ricerca in Terapie Avanzate Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi Federico II, Napoli

Franco Nolè – Oncologia Medica, Istituto Europeo di Oncologia, Università degli Studi di Milano, Milano

Isabella Palumbo – S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Perugia, Perugia

Nadia Pasinetti – Istituto del Radio “O. Alberti”, Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia, Brescia

Giustino Silvestro – U.O.C. di Radioterapia, ASL Napoli 1, Napoli

Luca Triggiani – Istituto del Radio “O. Alberti”, Spedali Civili, Università di Brescia, Brescia

Indirizzo per la corrispondenza:

Filippo Alongi

Professore Associato, Università degli Studi di Brescia e Direttore

Unità Operativa Complessa di Radioterapia Oncologica

Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (Verona)

filippo.alongi@sacrocuore.it

Annamaria Vinciguerra – U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale “SS. Annunziata”, Chieti
Giuseppe Zamboni – Anatomia Patologica, Università degli Studi di Verona e Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (Verona)

Esperti esterni per la valutazione secondo il sistema AGREE II

Stefano Pergolizzi – U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria “G. Martino”, Messina
Elvio Russi – S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo
Vincenzo Tombolini – Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Università “La Sapienza”, Roma

Revisori esterni

Stefano Cavalleri – Reparto di Urologia, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (Verona)
Orazio Caffo – U.O. di Oncologia Medica, Ospedale S. Chiara, Trento

Coordinatore del Gruppo di Studio Uro-oncologico AIRO

Filippo Alongi – Reparto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (Verona)

Vice Coordinatore del Gruppo di Studio Uro-oncologico AIRO

Filippo Bertoni – Gruppo di Studio AIRO Uro-oncologico

Segretario del Gruppo di Studio AIRO

Sergio Fersino – Reparto di Radioterapia Oncologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (Verona)

Consiglieri del Gruppo di Studio AIRO

Giuseppe Roberto D’Agostino – U.O. di Radioterapia e Radiochirurgia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Milano)
Frank Lohr – U.O. di Radioterapia Oncologica, Policlinico di Modena, Modena
Gianluca Mortellaro – U.O. Radioterapia Oncologica ARNAS Civico di Palermo, Palermo
Luca Triggiani – Istituto del Radio “O. Alberti”, Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia, Brescia
Dario Zerini – Istituto Europeo di Oncologia, Università degli Studi di Milano, Milano

1 - CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA E DELLA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Il Gruppo di lavoro per la stesura di queste Linee Guida ha analizzato le evidenze con i metodi suggeriti dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN - www.sign.ac.uk). Il primo passo è stato quello di verificare o inserire i livelli di evidenza associati a ogni raccomandazione utilizzando la scala di valutazione delle evidenze SIGN (Tab. I).

La valutazione delle evidenze tiene conto sia del disegno dello studio sia di come lo studio è stato condotto (Tab. I). Il livello (1++, 2+ ecc.) viene riportato nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono le raccomandazioni cliniche e contribuiscono a generare il grado di raccomandazione SIGN (Tab. II).

I livelli di evidenza sono stati “sintetizzati” mediante lettere (A, B, C, D) che indicano tendenzialmente la “fiducia” con la quale viene supportata la raccomandazione; non riflettono obbligatoriamente l’importanza clinica della raccomandazione e non devono essere confusi con la forza della raccomandazione clinica su 4 livelli (mutuata dal sistema GRADE); si tratta di una sintesi delle singole evidenze valutate per rispondere a uno specifico quesito. Le raccomandazioni devono, quando possibile, mantene-

TABELLA I- Livelli di evidenza e descrittori

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

re la struttura del PIC (Popolazione, Intervento e Confronto) mentre le altre informazioni, utili alla comprensione

TABELLA II- Grado delle raccomandazioni SIGN e descrittori

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

TABELLA III- Forza della raccomandazione, descrittori ed esempi esplicativi

Forza della raccomandazione	Descrizione	Esempio esplicativo
Positiva forte	La maggior parte dei pazienti con le caratteristiche descritte dovrebbero essere invitati a considerare l'intervento in oggetto, il bilancio tra beneficio e danno è nettamente a favore del beneficio	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z dovrebbe essere somministrato
Positiva debole	I pazienti con le caratteristiche descritte devono essere informati sull'esistenza di un trattamento che potrebbe avere degli effetti positivi, tuttavia il bilancio tra beneficio e danno del trattamento è carico di incertezza. Il medico deve tenere conto dei valori e delle preferenze del paziente	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z può essere somministrato
Negativa debole	A fronte di una piccola probabilità di beneficio dovuto al trattamento il bilancio beneficio/danno tende a dimostrare più eventi dannosi, le evidenze sono cariche di incertezza. Il medico deve tenere conto dei valori e delle preferenze del paziente	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z non dovrebbe essere somministrato
Negativa forte	I pazienti non devono essere sottoposti all'intervento in oggetto perché il bilancio beneficio/danno è a favore del danno con un buon margine di certezza	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z non deve essere somministrato

globale dell'intervento, vengono riportate nel testo come ad esempio le informazioni relative alle dimensioni del vantaggio/svantaggio sia relativo sia assoluto, le controindicazioni per pazienti specifici, gli effetti collaterali, il bilancio beneficio/danno e gli elementi qualitativi (metodologici) rilevanti che giustificano i livelli di evidenza. Inoltre, a lato della raccomandazione, verrà espressa la "forza (importanza clinica) della raccomandazione" in 4 livelli (Tab. III).

Per la stesura delle presenti Linee Guida si sono prese in considerazione le Linee Guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence - UK) e Ontario (Canada) (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/chapter/1-Recommendations> <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/CCOBladderPathwayMap.pdf>); e abbiamo fatto riferimento anche alle Linee Guida NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf);

EAU (<http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>; <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>)

e AUA/ASCO/ASTRO/SIU (https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Patient_Care/Clinical_Practice_Statements/Content_Pieces/MuscleInvasiveBladderCancer.pdf

[http://www.aunet.org/guidelines/muscle-invasive-bladder-cancer-new-\(2017\)](http://www.aunet.org/guidelines/muscle-invasive-bladder-cancer-new-(2017))).

Laddove vengano riportate indicazioni su livelli di evidenza e raccomandazioni cliniche di altre Linee Guida, esse appariranno codificate così come descritte nel testo originale.

Le presenti Linee Guida sono poi state analizzate e valutate da due esperti indipendenti attraverso il sistema AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). Relativamente ai principi di valutazione critica di uno studio clinico, RCT/meta-analisi si rimanda alle note di approfondimento per la valutazione degli studi clinici.

Questo documento è destinato a medici oncologi radio-terapisti che sono sistematicamente o anche in maniera non preponderante impegnati nel trattamento dei tumori della vescica, ai medici interessati all'Uro-Oncologia e a tutti gli *stakeholders*.

Il Gruppo di studio AIRO Uro-Oncologico, che ha coordinato il lavoro inerente a queste Linee Guida, provvederà con cadenza annuale ad analizzare la letteratura scientifica per verificare la necessità di introdurre aggiornamenti. Inoltre le presenti Linee Guida verranno diffuse a livello nazionale in ambito di congressi o specifici eventi in accordo con il CD AIRO.

2 - EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE ISTOPATOLOGICA

2.1 Epidemiologia, Incidenza e Mortalità

Il tumore vescicale, il più frequente dei tumori uroteliali, rappresenta la nona neoplasia per frequenza nel mondo con 430 000 nuovi casi diagnosticati nel 2012 (1). In Europa sono stimati circa 118 000 casi e 52 000 decessi nel 2012 (2).

In Italia nel periodo 2008-2013 il tumore della vescica è risultato al quarto posto in termini di frequenza fra i maschi (11% del totale delle diagnosi tumorali) e all'undicesimo posto nelle donne (3% del totale delle diagnosi tumorali). L'incidenza del cancro vescicale, dalla seconda metà degli anni Novanta, mostra stabilità nel tempo sia tra le donne che tra gli uomini, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione. Nel 2017 il tumore della vescica ha rappresentato il quarto tumore per prevalenza (239 966 casi negli uomini e 56 133 nelle donne).

La proporzione di casi cresce all'aumentare dell'età. Rispetto ai periodi precedenti la speranza di vita appare moderatamente migliorata, in conseguenza della verosimile tendenza a diagnosticare lesioni in stadio sempre più precoce. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta progressivamente nei pazienti vivi a 1 e 5 anni (86% e 90% tra gli uomini e 85% e 93% tra le donne), simmetricamente al rischio di decesso che, massimo nel primo anno, tende a decrescere poi sensibilmente (3).

Molti pazienti affetti da cancro della vescica non muoiono per la loro malattia, ma vanno incontro a recidive multiple. Di conseguenza, si osserva un numero relativamente elevato di persone vive con una storia di cancro alla vescica. Negli uomini di mezza età e anziani, il cancro della vescica è il secondo tumore maligno più comune dopo il cancro alla prostata (4, 5).

Infatti, il tumore vescicale viene solitamente diagnosticato in soggetti anziani, con una età media alla diagnosi di 69 anni negli uomini e 71 anni nelle donne (6, 7). Inoltre l'età di insorgenza tende a essere più precoce nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori (8).

Al momento della diagnosi circa il 70% dei tumori vescicali è di tipo superficiale, non infiltra cioè la tonaca muscolare, mentre il restante 30% si presenta già con infiltrazione della muscolare. Tra i pazienti trattati con cistectomia radicale circa il 57% ha una malattia infiltrante la muscolatura al momento della diagnosi, mentre il 43% si presenta alla diagnosi con malattia non-infiltrante che successivamente progredisce a malattia infiltrante nonostante i trattamenti effettuati per preservare la vescica. Il 25% circa dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale, presenta metastasi linfonodali al momento della chirurgia, mentre 1/3 circa dei casi con carcinoma vescicale infiltrante la tonaca muscolare si ritiene abbia metastasi non visibili al momento del trattamento del tumore primitivo (9).

2.2 Eziologia, Fattori di rischio e Screening

I fattori di rischio ambientali sono ritenuti maggiormente correlati all'insorgenza del tumore vescicale e sono rappresentati dal fumo di sigaretta, dall'esposizione ad agenti chimici

occupazionali, dalla dieta, dalle infezioni urinarie croniche e da alcuni farmaci (10).

Il fumo di sigaretta è sicuramente il più riconosciuto fattore di rischio per il carcinoma vescicale, con una chiara relazione causa-effetto, essendo stato riconosciuto potenzialmente responsabile nel 50-65% dei casi negli uomini e nel 20-30% nelle donne (11). L'incidenza del carcinoma vescicale sembra essere inoltre direttamente correlata alla durata e al numero di sigarette fumate (12).

Gli agenti chimici occupazionali rappresentano il secondo più importante fattore di rischio per il carcinoma della vescica, essendo responsabili del 20-25% circa dei casi.

La relazione tra il cancro della vescica e gli agenti cancerogeni chimici è stata inizialmente suggerita dall'elevata incidenza del cancro della vescica nei lavoratori con particolari esposizioni chimiche (professioni in cui vengono utilizzati coloranti, gomme, prodotti per l'industria tessile, vernici, cuoio e prodotti chimici) (13). Successivi studi epidemiologici e di laboratorio hanno identificato un gran numero di composti chimici ritenuti cancerogeni. La maggior parte sono ammine aromatiche e i derivati del benzene (14).

Diversi fattori dietetici sono stati associati allo sviluppo di carcinoma vescicale anche se i dati in merito sono abbastanza controversi. Al momento esiste una limitata evidenza di relazioni causali tra fattori dietetici e carcinoma vescicale. In letteratura appaiono segnalazioni di un ruolo potenzialmente cancerogeno dall'assunzione di acque a elevato contenuto di cloro e di arsenico (15). Il possibile ruolo carcinogenico del cloro utilizzato per la potabilizzazione dell'acqua e nelle piscine non è mai stato confermato definitivamente. La IARC non considera il cloro come cancerogeno né come potenziale cancerogeno (16).

È stato altresì prospettato un ruolo cancerogeno delle acque a elevato contenuto di arsenico (17).

Il tumore della vescica infiltrante e in particolare il raro carcinoma a cellule squamose può essere correlato alla presenza di infezioni urinarie croniche (ad esempio, pazienti con prolungata cateterizzazione per lesione del midollo spinale, calcoli della vescica, gonorrea, vescica neurogena, spina bifida, bilharzia) presentano un rischio maggiore di carcinoma della vescica rispetto alla popolazione generale (18).

Un recente studio di oltre 1300 pazienti trattati con radioterapia ad alte dosi a livello prostatico (IMRT o Brachiterapia) non ha evidenziato un rischio aumentato di sviluppare carcinomi vescicali (19).

Anche l'uso di ciclofosfamide come trattamento anti-tumorale o immunosoppressivo è stato correlato allo sviluppo di carcinoma vescicale infiltrante con un periodo di latenza generalmente inferiore ai 10 anni. Tale aumento è indipendente dallo sviluppo di cistite emorragica legata al trattamento stesso (20).

La predisposizione genetica può svolgere un ruolo diretto nell'avvio e nella progressione del carcinoma uroteliale e in generale si ritiene che i fattori genetici siano responsabili del 7% dei tumori uroteliali (21).

Infatti, molti studi epidemiologici hanno esaminato il ruolo dei fattori genetici come fattori di rischio per lo sviluppo del cancro alla vescica. Nella maggior parte degli studi è stato osservato un limitato aumento del rischio nei familiari di pazienti con carcinoma della vescica: il rischio sembra essere

maggiore nei soggetti i cui parenti affetti hanno avuto una diagnosi prima dei 60 anni di età (22). Inoltre alcuni oncogeni e geni oncosoppressori tumorali potrebbero avere un ruolo nella patogenesi del cancro della vescica, sebbene gli studi disponibili non siano ancora conclusivi (23, 24).

Lo screening potrebbe essere effettuato con indagini non invasive quali la ricerca di ematuria microscopica e la citologia urinaria. Al momento non ci sono, tuttavia, dati definitivi circa la riduzione di mortalità per il carcinoma vescicale attraverso i programmi di screening.

Bibliografia

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87-108.
- Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. *Eur J Cancer* 2015;51:2217-30.
- AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiologia e Prevenzione. Suppl. 1 n. 2. Marzo-Aprile* 2017.
- Feldman AR, Kessler L, Myers MH, Naughton MD. The prevalence of cancer. Estimates based on the Connecticut Tumor Registry. *N Engl J Med* 1986; 315:1394.
- Vercelli M, Quaglia A, Parodi S, Crosignani P. Cancer prevalence in the elderly. ITAPREVAL Working Group. *Tumori* 1999; 85:391.
- Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995; 75:316-29.
- Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009; 115:68-74.
- Hinotsu S, Akaza H, Miki T, et al. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 2009; 16:64-69.
- Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001; 165 (1): 47-50.
- Linee Guida AIOM dei tumori uroteliali 2017.
- Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011; 306 (7): 737-45.
- Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, Malkowicz SB. Heavy cigarette smoking and aggressive bladder cancer at initial presentation. *Urology* 2015; 86:968-72.
- Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003; 14:907-14.
- Steineck G, Plato N, Norell SE and Hogstedt C. Urothelial cancer, some industry-related chemicals: an evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med* 1990; 17:371-91.
- Chevrier C, Junod B, Cordier S. Does ozonation of drinking water reduce the risk of bladder cancer? *Epidemiology* 2004; 15:605-14.
- Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC (International Agency for Research on Cancer) Working Group on the Evaluation of carcinogenic risks to humans. *IARC Monograph Eval Carcinog Risks Hum* 2004; 84: 1-477.
- Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:920-8.
- Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 1999; 161:1106-8.
- Zelevsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3):953-9.
- Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:524-30.
- Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, Schols AM, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2016;31(9):811-51.
- Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, Hulsbergen-van de Kaa C, Verbeek AL, Kiemeny LA. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98(2):274-8.
- Malats N, Bustos A, Nascimento CM, et al. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2005; 6:678-86.
- Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, et al. Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res* 1998; 58(6):1090-4.

2.3 Anatomia patologica e Classificazione

I tumori della vescica insorgono a livello delle pareti laterali dell'organo in circa il 50% dei casi, seguono per frequenza il trigono, la parete posteriore, la parete anteriore e la cupola vescicale. Oltre i due terzi dei tumori della vescica di nuova diagnosi sono tumori uroteliali esofitici confinati all'epitelio o che invadono solo la lamina propria. Ben più rari sono altri istotipi, quali carcinoma squamocellulare, adenocarcinoma, carcinoma a piccole cellule e sarcoma (1, 2).

I tumori della vescica con istotipi misti (a cellule uroteliali con componente squamocellulare o ghiandolare) sono abbastanza comuni. L'adenocarcinoma può nascere dal residuo dell'uraco o dalla cupola vescicale.

Gli istotipi non uroteliali spesso si presentano come neoplasie di alto grado, localmente avanzate e presentano prognosi infausta (3).

Secondo la classificazione WHO 2016, che riprende la classificazione WHO 2004, le neoplasie uroteliali non invasive comprendono la neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità (PUNLMP), il carcinoma uroteliale papillare non-invasivo di basso grado, il carcinoma uroteliale papillare non-invasivo di alto grado, e il carcinoma uroteliale *in situ* (CIS) (4). Fra le neoplasie non invasive, la meno aggressiva è la neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità (PUNLMP), distinta rispetto ai papillomi benigni per il maggior rischio di recidiva, che si verifica in circa il 30% dei casi, sebbene la progressione a neoplasia invasiva o metastatica sia rara (5, 6).

Il carcinoma uroteliale papillare non-invasivo di basso grado si presenta nella maggior parte dei casi come una lesione unica con minore atipia nucleare, e raramente va incontro a progressione (10%), ma vi è tendenza alla recidiva (50%) (7).

TABELLA I- Classificazione TNM (VIII versione)**T- Tumore primitivo**

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

N- linfonodi

Nx	Linfonodi regionali non definibili
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo pelvico (otturatorio, iliaco interno, iliaco esterno, presacrale)
N2	Metastasi a due o più linfonodi pelvici
N3	Metastasi a linfonodi localizzati prossimalmente all'arteria iliaca comune

M-metastasi a distanza

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

Il carcinoma uroteliale papillare non-invasivo di alto grado si caratterizza invece per una aumentata frequenza di progressione a T1 (27%), così come il CIS. I carcinomi papillari non invasivi (Ta), il CIS (Tis) e i carcinomi che infiltrano il connettivo subepiteliale (lamina propria) (T1) sono definiti collettivamente carcinomi non muscolo-invasivi per ragioni correlate alla sostanziale differenza in termini di approccio terapeutico e di prognosi rispetto alle neoplasie muscolo-invasive. Queste ultime sono lesioni di alto grado, possono derivare da carcinomi papillari di alto grado o da CIS e la maggior parte di esse si estende per contiguità dall'urotelio alla muscolare propria attraverso il connettivo subepiteliale (8).

La presenza di componente micropapillare correla inversamente con la prognosi e in oltre il 95% dei casi queste lesioni si presentano come lesioni muscolo-invasive alla diagnosi, e le metastasi linfonodali si riscontrano in circa un terzo dei pazienti (9).

Da un punto di vista molecolare, i carcinomi non muscolo-invasivi mostrano frequentemente alterazioni di *FGFR3*, *HRAS* e *PIK3CA*; è stato inoltre dimostrato che il dualismo fenotipico papillare e non-papillare appare legato a differenti alterazioni genetiche, in quanto mutazioni attivanti di *FGFR3* risultano più frequenti nelle lesioni papillari mentre mutazioni inattivanti di geni oncosoppressori *TP53* e *RB1* sono più frequenti nelle lesioni piatte e muscolo-invasive (10). Una nuova tassonomia genetica basata su studi di genomica integrata e proteomica è in via di definizione.

È infatti emerso recentemente che il carcinoma uroteliale muscolo-invasivo può essere diviso in sottogruppi tipo basale

e tipo luminale, simili a quelli che si riscontrano nel carcinoma della mammella. Il sottogruppo basale presenta un profilo di espressione genica controllato dal fattore di trascrizione $\Delta Np63\alpha$ e risulta caratterizzato da biomarcatori tipici della transizione epiteliale-mesenchimale; il sottogruppo luminale presenta invece mutazioni attivanti di *FGFR3* e *ERBB3*, amplificazioni di *ERBB2* e un profilo di espressione genica controllato da *PPAR γ* . Da un punto di vista biologico, le neoplasie tipo basale presentano un comportamento più aggressivo ma sono intrinsecamente più sensibili a chemioterapia a base di platino mentre quelle tipo luminale risultano meno aggressive ma tendono a essere più chemio-resistenti (11).

Per la definizione dello stadio dei tumori della vescica si utilizza la classificazione TNM dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC, ottava edizione), ufficialmente in vigore dal 1° gennaio 2018, che non ha sostanziali differenze rispetto a quelle precedenti, alle quali la bibliografia delle presenti Linee Guida fa riferimento (Tab. I).

2.3.1 Elementi fondamentali della refertazione istologica

La diagnosi di neoplasia vescicale deve essere posta a seguito di TURV.

La refertazione istologica rappresenta un momento fondamentale, dal punto di vista diagnostico terapeutico e, non da ultimo, prognostico. Pertanto, si raccomanda una stretta collaborazione tra urologo e patologo. In particolare, da un punto di vista prognostico, diversi studi hanno dimostrato che l'assenza della tonaca muscolare nel campione è associata a un rischio significativamente più elevato di malattia residua, di recidiva precoce e di sottostadiazione del tumore (12, 13). Infatti, la presenza del muscolo detrusore rappresenta il fattore predittivo principale in termini di recidiva precoce e di sopravvivenza libera da recidiva e da progressione (14, 15). Tuttavia, la neoplasia è frequentemente sottostadiata dopo una TURV iniziale; in questo senso, è stato dimostrato che effettuare una seconda TURV può aumentare la sopravvivenza libera da recidiva (LE 3), migliorare l'esito dopo trattamento con BCG (LE3) e dare importanti informazioni prognostiche (16) (LE1+). Ogni campione deve essere inviato al patologo separatamente e tale procedura va ripetuta per ogni neoplasia in caso di localizzazioni pluricentriche (17). È necessario allegare alla richiesta di esame istologico l'anamnesi del paziente e una descrizione dettagliata dell'intervento chirurgico. In particolare, valutare sempre la funzionalità renale del paziente prima della TURV.

2.3.2 Variazioni recenti nei sistemi di classificazione e di grading della neoplasia vescicale

Nel 2004, WHO e ISUP hanno pubblicato in modo congiunto una classificazione istologica dei carcinomi vescicali (che viene sotto riportata), della quale si raccomanda l'utilizzo:

- Papilloma
- Neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità (Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential - PUNLMP)

- Carcinoma uroteliale papillare di basso grado
- Carcinoma uroteliale papillare di alto grado.

Come accennato in precedenza, la classificazione WHO 2016 riprende la precedente WHO 2004.

Per quanto concerne il valore prognostico dei sistemi di *grading* del 1973 e del 2004/2016, esso è stato confermato per entrambi, senza che, tuttavia, sia stata dimostrata la superiorità di un sistema rispetto all'altro (18, 20). Pertanto, allo stato attuale, sarebbe opportuno che comparissero entrambi nella refertazione.

Rispetto alla gradazione del 1973, quella 2004/2016 elimina il grado intermedio (G2) e distingue le neoplasie esclusivamente in basso e alto grado. In particolare, i carcinomi G1 nella classificazione WHO 1973 sono stati riclassificati come neoplasie papillari uroteliali a basso potenziale maligno (PUNLMP), e in carcinomi uroteliali papillari di basso grado nella classificazione WHO 2004/2016. Invece, i carcinomi G2 possono essere riclassificati, in base al disordine architetturale e all'atipia citologica, sia nella categoria dei carcinomi uroteliali papillari di basso grado (Low Grade - LG), sia nei carcinomi uroteliali papillari di alto grado (High Grade - HG). Tutti i carcinomi G3 sono considerati carcinomi uroteliali papillari di alto grado.

2.3.3 Problematiche relative alla sottostadiazione nel carcinoma uroteliale T1

I carcinomi uroteliali che infiltrano il connettivo subepiteliale (T1) sono classificati nella grande maggioranza dei casi come di alto grado e presentano un elevato rischio di progressione a carcinoma muscolo-invasivo (28% a 5 anni) (20).

Per sottostadiazione del T1 si intende la valutazione dell'estensione dell'invasione del tessuto connettivo subepiteliale. Una recente metanalisi, infatti, ha identificato quest'ultima come il fattore prognostico più importante relativamente sia alla progressione di malattia che alla sopravvivenza cancro-specifica. Allo stato attuale, né WHO, né ISUP (International Society of Urological Pathology) ne hanno fatto menzione nei nuovi sistemi di classificazione. Tuttavia, i clinici ne sostengono la fondamentale importanza, non solo ai fini di una stadiazione più precisa, ma anche in relazione alle implicazioni terapeutiche, ovvero l'indicazione alla cistectomia nei pazienti con diagnosi di T1. È quindi consigliabile fornire una stima semi-quantitativa dell'entità dell'infiltrazione del connettivo subepiteliale. Nella pratica clinica, tuttavia, il *microstaging* può risultare di difficile definizione, anche a causa dei danni da elettrocauterizzazione, di un orientamento inadeguato dei frammenti biotipici e della variabilità sia intra- che inter-osservatore (21-23).

2.3.4 Ruolo della citologia urinaria nella diagnosi di neoplasia vescicale

L'esame citologico è caratterizzato da basso costo, non invasività, alta specificità (84-100%), ma la sensibilità è variabile dall'84% al 16% nelle lesioni di alto grado e basso grado, rispettivamente (24).

Nella refertazione dell'esame sarebbe auspicabile l'utilizzo della classificazione di Parigi 2015. L'esame non deve

essere eseguito in concomitanza di terapie antibiotiche per sospetta infezione delle vie urinarie. Si consiglia un intervallo temporale di 15 giorni dalla sospensione della terapia antibiotica (25).

2.3.5 Test molecolari urinari

Nessun test molecolare urinario è attualmente raccomandato per la diagnosi primaria o il follow-up delle neoplasie vescicali.

La FISH rappresenta una metodica caratterizzata da una ibridazione *in situ* multi-sonda, che ha come *target* le cellule esfoliate nelle urine; essa permette l'identificazione di aberrazioni sui cromosomi 3, 7, 17 e del *locus* 9p21, correlati con la neoplasia vescicale. Gli studi iniziali hanno dimostrato una elevata sensibilità di questo test (UroVision™) per le neoplasie di alto grado e stadio, nonché per il CIS, mentre per il basso grado la sensibilità è risultata bassa (26). Sebbene l'azienda produttrice abbia fornito un preciso algoritmo diagnostico, sono stati pubblicati diversi altri algoritmi, tuttora oggetto di studio.

La International Consensus Panel on Bladder Tumour Markers ha indicato l'UroVision™ come un test promettente per la diagnosi della neoplasia vescicale anche se il suo utilizzo risulta limitato a causa del costo più elevato rispetto alla citologia urinaria. Nella pratica clinica, la FISH viene utilizzata nei casi in cui la citologia urinaria non è dirimente, ai fini del confronto con la citologia stessa (27, 28).

Più recentemente, data l'alta prevalenza di mutazioni di *FGFR3* e del promotore di *TERT* nelle lesioni precoci, sono stati proposti test urinari mirati a identificare queste alterazioni, singolarmente o in associazione a *RAS* e *PIK3CA* da utilizzarsi per la diagnosi precoce e la sorveglianza (29, 30).

2.3.6 Stratificazione del rischio nella neoplasia vescicale non muscolo-invasiva in termini di recidiva e progressione

Al fine di predire il rischio di recidiva e progressione di malattia a breve e lungo termine nei singoli pazienti, la European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha sviluppato un sistema a punteggio e tabelle di rischio basate su dati di pazienti randomizzati in trials che non hanno ricevuto una seconda TURV o terapia di mantenimento con BCG. Il sistema di punteggio è basato su cinque variabili cliniche e patologiche: numero di tumori, dimensione dei tumori, categoria T, presenza di CIS concomitante e grado tumorale (1973) (31). Modelli prognostici per pazienti trattati con BCG per predire il rischio di recidiva e progressione a breve e lungo termine sono stati sviluppati dal Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) e dall'EORTC (32).

2.3.7 Ruolo dei nomogrammi

I nomogrammi sono strumenti derivati da analisi statistiche, basati su un approccio multivariato che include, oltre a fattori patologici, anche fattori clinici e terapeutici. L'obiettivo è di migliorare l'accuratezza prognostica complessiva e di fornire una valutazione del rischio individualizzato per il singolo paziente. Per quanto utili, la loro applicazione pratica ad oggi

non consente di trarne indicazioni cogenti per le varie scelte cliniche: essi, infatti necessitano di una validazione esterna prima di poter essere impiegati nella pratica clinica, con l'obiettivo di verificare in modo effettivo l'accuratezza del modello predittivo (32, 34).

Bibliografia

1. Reuter VE. Pathology of bladder cancer: assessment of prognostic variables in response to therapy. *Semin Oncol* 1990;17:524-32.
2. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-48.
3. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):680-4.
4. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *Int J Surg Pathol* 2005;13(2):143-53.
5. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first follow-up. *J Urol* 2002;167(4):1634-7.
6. Cordon-Cardo C, Cote RJ, Sauter G. Genetic and molecular markers of urothelial premalignancy and malignancy. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;(205):82-93.
7. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004;46(2):170-6.
8. Høglund M. On the origin of syn- and metachronous urothelial carcinomas. *Eur Urol* 2007;51:1185-93.
9. Hansel DE, Amin MB, Comperat E, et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 2013;63:321-32.
10. Eich ML, Dyrskjot L, Netto GJ. Toward personalized management in bladder cancer: the promise of novel molecular taxonomy. *Virchows Archiv* 2017;471:271-80.
11. Choi W, Czerniak B, Ochoa A. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2014;11(7):400-10.
12. Teoh JY, Chan ES, Yip SY, et al. Comparison of detrusor muscle sampling rate in monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumor: A randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(5): 1428-34.
13. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162:74-6.
14. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, Edinburgh Uro-Oncology Group. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010; 57:843-9.
15. Shindo T, Masumori N, Kitamura H, et al. Clinical significance of definite muscle layer in TUR specimen for evaluating progression rate in T1G3 bladder cancer: multicenter retrospective study by the Sapporo Medical University Urologic Oncology Consortium (SUOC). *World J Urol* 2014; 32:1281-5.
16. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71(3):447-61.
17. Luchey AM, Manimala NJ, Dickinson S, et al. Change in management based on pathologic second opinion among bladder cancer patients presenting to a comprehensive cancer center: implications for clinical practice. *Urology* 2016; 93: 131-4.
18. The 2004 WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. In: JN. Eble, G. Sauter, JI. Epstein, IA. Sesterhenn eds. Lyon: IARC Press 2004.
19. Otto W, Denzinger S, Fritsche HM, et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011; 107:404-8.
20. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guideline Panel Systematic Review. *Eur Urol* 2017;72(5):801-13.
21. Van Rhijn BW, Van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61:378-84.
22. Chang W-C, Chang Y-H, Pan C-C. Prognostic significance in sub-staging of T1 urinary bladder urothelial carcinoma on transurethral resection. *Am J Surg Pathol* 2012;36:454-61.
23. Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, et al. Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 2013;44:95-102.
24. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S and Kasouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33(2):66.e25-31.
25. Barkan G. A major paradigm shift: The Paris System of Reporting Urinary Cytology – The Atypical Categories. American Society of Clinical Pathology Annual Meeting, Long Beach, CA, Oct 28, 2015.
26. Bubendorf L. Multiprobe fluorescence in situ hybridization (UroVysion) for the detection of urothelial carcinoma – FISHing for the right catch. *Acta Cytol* 2011; 55: 113-97.
27. Fritsche HM, Burger M, Dietmaier W, et al. Multicolor FISH (UroVysion) facilitates follow-up of patients with high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 597-603.
28. Knowles MA. Molecular pathogenesis of bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 287-97.
29. Kinde I, Munari E, Faraj SF, et al. TERT promoter mutations occur early in urothelial neoplasia and are biomarkers of early disease and disease recurrence in urine. *Cancer Res* 2013;73(24):7162-7.
30. Miyake M, Sugano K, Sugino H, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 mutation in voided urine is a useful diagnostic marker and significant indicator of tumor recurrence in non-muscle invasive bladder cancer. *Cancer Sci* 2010;101(1):250-8.
31. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-75.
32. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195-203.
33. Brooks M, Godoy G, Sun M, Shariat SF, Amiel GE, Lerner SP. External Validation of Bladder Cancer Predictive Nomograms

for Recurrence, Cancer-Free Survival and Overall Survival following Radical Cystectomy. *J Urol* 2016; 195(2): 283-9.

34. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage ta-t1 urothelial bladder cancer patients treated with 1-3 years of maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2016;69:60-9.

3 - DIAGNOSI E STADIAZIONE

3.1 Citologia urinaria e Cistoscopia

La citologia urinaria rappresenta un esame molto utile nella pratica clinica per le neoplasie uroteliali e per le neoplasie vescicali di alto grado con una sensibilità nei tumori di alto grado dell'84% e una specificità tra l'84% e il 100% (1).

L'esito dell'esame è condizionato dall'adeguata preparazione e dall'appropriato allestimento del sedimento urinario, dalla cellularità, dall'esperienza dell'operatore e dalla presenza di infezioni urinarie, calcolosi o precedenti instillazioni vescicali (2).

È raccomandata la mappatura vescicale in corso di uretroscopia dove vengano indicate sede e dimensioni delle lesioni, così come eventuali anomalie di aspetto della mucosa (3, 4).

In caso di sospetto di Cis risulta utile l'associazione tra citologia urinaria e lavaggio vescicale (5).

Dati di diversi studi prospettici hanno evidenziato come la cistoscopia in fluorescenza abbia una sensibilità maggiore rispetto alla cistoscopia standard sia per lesioni esofitiche che per lesioni piatte (LE 1+) (6).

Bibliografia

1. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33:66.e25-31.
2. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):35-63.
3. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447-61.
4. Kołodziej A, Krajewski W, Matuszewski M, Tupikowski K. Review of current optical diagnostic techniques for non-muscle-invasive bladder cancer. *Cent European J Urol* 2016;69: 150-6.
5. Denzinger S, Burger M, Walter B, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69:675-9.
6. 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* 2017;197:548-58.

3.2 Imaging

3.2.1 Imaging per la diagnosi

La valutazione dei pazienti con sospetto di neoplasia uroteliale mediante imaging si è spostata negli ultimi dieci anni dalla Urografia endovenosa alle modalità "cross-sectional" come Ecografia, Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM). Lo standard di riferimento resta tuttavia rappresentato da cistoscopia e biopsia, mentre l'imaging è più importante nella stadiazione e nella pianificazione del trattamento. Le tecniche disponibili per la diagnosi e la stadiazione delle neoplasie vescicali sono:

- Ecografia transaddominale
- Tomografia Computerizzata (TC)
- Risonanza Magnetica (RM)
- PET-TC con 18F-Fluoro-Desossiglucosio (FDG PET-TC).

L'**ecografia** è un esame semplice, economico, facilmente disponibile e non invasivo, che può essere eseguito con sicurezza senza restrizioni (pertanto anche in caso di pazienti anziani e portatori di handicap, pazienti settici, pazienti con insufficienza renale). L'ecografia rappresenta di conseguenza uno strumento utile nella valutazione di primo livello di pazienti con sospetto di neoplasia vescicale, anche per la possibilità di associare una valutazione morfologica dei reni e delle vie escretrici. Il limite dell'ecografia è tuttavia rappresentato dalla bassa accuratezza (*detection rate* 48%) (LE 1+) (1), legata a limitazioni generiche (costituzione del paziente, esperienza dell'operatore) e a limitazioni specifiche (difficoltà nell'individuare lesioni di piccole dimensioni, a placca, calcifiche o situate a livello della cupola o del collo vescicale).

La **Tomografia Computerizzata (TC)** rappresenta un esame di imaging di secondo livello, con sensibilità nella rilevazione del cancro della vescica variabile dal 79% all'89,7%, e con specificità compresa tra il 91% e il 94,7% (LE 1+) (2). I vantaggi della TC sono rappresentati dalla buona efficacia nella individuazione delle neoplasie vescicali, cui si associa la possibilità di uno studio completo delle vie escretrici, in particolare associando acquisizioni Uro-TC, oltre alla possibilità di eseguire una valutazione panoramica dell'addome. I limiti sono rappresentati da alcune limitazioni generali (impiego di radiazioni ionizzanti e mdc endovenoso) e da alcune limitazioni specifiche quali la difficoltà nel valutare lesioni in sedi particolari, come collo vescicale e cupola (LE 1+) (1).

In aggiunta all'esame TC standard, l'esecuzione di acquisizioni urografiche o **Uro-TC** (che prevedono una valutazione a spessore di strato sottile dei reni, delle vie escretrici e della vescica in fase escretoria) consente una efficace valutazione dell'intero apparato urinario, fornendo la possibilità di uno studio volumetrico con ricostruzioni multiplanari, in grado di migliorare la valutazione TC standard. Recentemente è stata descritta una sensibilità e una specificità complessive rispettivamente del 79% e del 94% per lo studio TC/Uro-TC delle neoplasie vescicali (LE 1+) (2).

La **Risonanza Magnetica (RM)**, in associazione con le tecniche di studio urografiche (**Uro-RM**), ha dimostrato risultati simili alla TC nella identificazione delle neoplasie vescicali, supponendo alla minore risoluzione spaziale con una maggiore

risoluzione di contrasto. È stata dimostrata in letteratura un'elevata accuratezza diagnostica, con una sensibilità del 90,7% e una specificità del 94% utilizzando la combinazione di studio RM convenzionale e Urografia-RM, con ricostruzioni multiplanari (LE 3) (3).

3.2.2 Imaging per la stadiazione di T

Per la stadiazione locale il parametro di riferimento è il grado di infiltrazione della parete vescicale.

Per quanto riguarda l'**ecografia**, viene riportata un'accuratezza del 79% nella definizione dello stadio T3b o superiore, essendo gravata in fase di stadiazione dagli stessi limiti segnalati per quanto riguarda la fase diagnostica (LE 1+) (1). L'ecografia incontra inoltre difficoltà nella valutazione della volumetria delle lesioni. Non è pertanto raccomandata per la stadiazione. Esistono peraltro dei lavori che suggeriscono la possibilità di migliorare le *performances* dell'ecografia utilizzando il mezzo di contrasto ecografico, con una accuratezza del 95% (LE 3) (4).

Sia la tomografia computerizzata (TC) che la risonanza magnetica (RM) possono essere utilizzate nella valutazione della malattia muscolo-invasiva.

Per la **Tomografia Computerizzata** vengono riportati dati di accuratezza del 77%, con valori del 76% per stadi inferiori a pT2 e del 95% per gli stadi pT3-pT4. La TC è inoltre in grado di fornire una efficace valutazione volumetrica delle lesioni, grazie alla capacità delle moderne apparecchiature multistrato di acquisire dati volumetrici. I limiti della TC sono rappresentati dalla tendenza alla sottostadiazione nelle forme superficiali (causa difficoltà nella valutazione delle forme con infiltrazione microscopica) e alla sovrastadiazione nelle forme infiltranti (causa coesistenza di alterazioni dovute agli esiti di resezione e/o a fenomeni di reazione tissutale perilesionale) (LE 3) (5).

La **Risonanza Magnetica** viene oggi considerata quale metodica più accurata dello studio della pelvi, in virtù della sua elevatissima risoluzione di contrasto. In particolare la RM si avvale nello studio della vescica di un approccio multiparametrico, con una valutazione sia morfologica (sequenze T1 e T2), che della densità cellulare (diffusione) e della vascolarizzazione (perfusione). I risultati sono pertanto lievemente superiori a quelli della TC, con una recente meta-analisi che riporta valori di sensibilità del 92%, specificità dell'87% e valore predittivo negativo del 91% per la RM con approccio multiparametrico. La RM consente inoltre una buona valutazione della volumetria della lesione, senza ricorrere all'uso di radiazioni ionizzanti e di mdc iodati. Anche per la RM i limiti sono rappresentati dalla tendenza alla sottostadiazione nelle forme superficiali (25-26%) e dalla sovrastadiazione nelle forme infiltranti (7-26%) (LE 3) (6), (LE 1+) (7).

3.2.3 Imaging per la stadiazione di N

È necessario considerare preliminarmente come il criterio utilizzato dalle più comuni metodiche di imaging (Eco, TC e RM) sia di fatto esclusivamente dimensionale, con linfonodi considerati patologici per un diametro trasverso massimo maggiore di 10 mm se ovali e di 8 mm se tondeggianti. Usando questa soglia dimensionale le varie metodiche di

imaging generalmente tendono a sottostadiare il fattore N, con l'impossibilità di rilevare micrometastasi linfonodali. Questo giustifica la bassa sensibilità di tutte le metodiche di imaging.

Mentre l'**ecografia** viene considerata poco efficace nella valutazione delle adenopatie pelviche, la TC e la RM sono in grado di visualizzare le stazioni linfonodali pelviche e retroperitoneali, con il limite tuttavia dell'utilizzo del solo criterio dimensionale. La letteratura riporta per la TC un'accuratezza complessiva del 70-97% nella stadiazione linfonodale (LE 2+) (7). Per quanto siano stati riportati dati che documenterebbero un vantaggio della RM sulla TC nella identificazione e nella localizzazione linfonodale nelle neoplasie pelviche di piccole dimensioni, di fatto la **RM** soffre degli stessi limiti della TC, utilizzando il solo criterio dimensionale e raggiungendo risultati analoghi in termini di accuratezza (73-98%) (LE 2+) (8).

Considerando la scarsa sensibilità per la malattia microscopica, le metodiche di imaging non dovrebbero essere impiegate nei pazienti a basso rischio, mentre lo studio delle catene linfonodali otturatorie, iliache comuni, iliache interne, presacrali e retroperitoneali con TC o RM è indicato nei pazienti con neoplasia muscolo-invasiva o neoplasia non muscolo-invasiva ad alto rischio.

Ad oggi non ci sono dati sufficienti a sostegno dell'uso routinario della **FDG PET-TC** nella stadiazione linfonodale del carcinoma della vescica. Viene però suggerita nella valutazione di pazienti con neoplasia avanzata o in caso di reperti TC o RM indeterminati.

3.2.4 Imaging per la stadiazione di M

La **TC** può essere efficacemente utilizzata per rilevare siti metastatici a distanza, come il polmone e il fegato, nei pazienti ad alto rischio. Anche la RM può essere utilizzata nella valutazione degli organi addominali, ma è gravata da maggiori costi e dalla minore panoramicità, in relazione alla scarsa *performance* sul parenchima polmonare, per cui viene in genere utilizzata in alternativa alla TC in pazienti ad alto rischio con controindicazioni ai mezzi di contrasto iodati. Entrambe le metodiche sono inoltre utili nella valutazione panoramica delle vie escrettrici mediante acquisizioni urografiche, per l'esclusione di localizzazioni sincrone o metacrone (LE 1+) (9). Le metastasi cerebrali e ossee da neoplasie transizionali sono rare, pertanto l'imaging è indicato nei casi sintomatici (LE 3) (10). Studi recenti suggeriscono che la PET-CT potrebbe avere un potenziale uso clinico nella stadiazione del carcinoma vescicale metastatico (LE 1+) (11).

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado della raccomandazione	Descrizione	Forza della raccomandazione clinica
C	L'ecografia dell'apparato urinario dovrebbe essere presa in considerazione come valutazione iniziale di pazienti con ematuria	Positiva forte

(continua)

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado della raccomandazione	Descrizione	Forza della raccomandazione clinica
B	La TC addome con Uro-TC dovrebbe essere presa in considerazione per la stadiazione e la valutazione delle alte vie escrettrici in caso di neof ormazione vescicale in pazienti con neoplasia muscolo-invasiva o neoplasia non muscolo-invasiva ad alto rischio	Positiva forte
C	In pazienti con controindicazioni ai mdc iodati ed affetti da neoplasia muscolo-invasiva o neoplasia non muscolo-invasiva ad alto rischio dovrebbe essere presa in considerazione la RM addome con Uro-RM per la stadiazione e valutazione delle alte vie escrettrici	Positiva forte
C	La TC torace per la stadiazione può essere presa in considerazione in caso di neof ormazione vescicale in pazienti con neoplasia muscolo-invasiva	Positiva debole
C	La FDG-PET-TC per stadiazione può essere presa in considerazione in caso di reperti TC o RM indeterminati	Positiva debole

Bibliografia

- Ozden E, Turgut AT, Turkolmez K, Resorlu B, Safak M. Effect of bladder carcinoma location on detection rates by ultrasonography and computed tomography. *Urology* 2007;69:889-92.
- Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: Part 1, lower urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1481-7.
- Beer A, Saar B, Zantl N, et al. MR cystography for bladder tumor detection. *Eur Radiol* 2004;14(12):2311-9.
- Caruso G, Salvaggio G, Campisi A, et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast enhanced and gray-scale Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:151-6.
- Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004; 321:725-31.
- Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, et al. Urinary bladder cancer: Diffusion-weighted MR imaging – accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. *Radiology* 2009;251:112-21.
- Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017; 95:46-55.
- De Haas RJ, Steyvers MJ, Futterer JJ. Multiparametric MRI of the bladder: ready for clinical routine? *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 1187-95.
- Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: Part 2, upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1488-93.
- Braendengen M, Winderen M, Fosså SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996;77:36-40.
- Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:2411-6.

4 - TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA MALATTIA NON MUSCOLO-INVASIVA (NMIBC)

4.1 Resezione endoscopica transuretrale della vescica (TURV) e trattamenti endovesicali

La TURV rappresenta una procedura fondamentale nell'ambito della neoplasia vescicale, a scopo sia diagnostico che terapeutico. In ogni caso, l'obiettivo più importante è quello di asportare la lesione nella sua interezza, includendo sempre la tonaca muscolare sottostante (1).

Nonostante la relativa semplicità di esecuzione dal punto di vista tecnico, la TURV non garantisce risultati soddisfacenti dal punto di vista oncologico. Infatti, diversi studi hanno riportato che la percentuale di malattia residua dopo TURV è compresa tra il 26% e l'83%, mentre la percentuale di recidiva nei casi di Ta/T1 è compresa tra il 31% e il 78%. Molti studi hanno sottolineato che questo potrebbe essere correlato soprattutto all'assenza del muscolo detrusore nel pezzo anatomico (2, 3).

La resezione endoscopica "en bloc" (EB-TURV) è fondata sul cardine della chirurgia oncologica, che prevede l'asportazione di una lesione tumorale nella sua interezza con margini indenni da neoplasia. Tale modalità di asportazione implica, inoltre, la possibilità di avere dei preparati per l'esame istologico orientati nel modo corretto, soprattutto ai fini della valutazione dell'invasione della parete vescicale. La riuscita dell'intervento in termini oncologici è legata all'esperienza del chirurgo, per cui se ne raccomanda l'esecuzione da parte di personale esperto.

Una recente meta-analisi ha dimostrato che, a opera di un chirurgo esperto, non esistono differenze in termini di tempo operatorio, mentre il tempo di cateterizzazione e di ospedalizzazione è risultato inferiore nei pazienti sottoposti a EB-TURV. La percentuale di recidiva a due anni è risultata significativamente inferiore nei pazienti sottoposti a EB-TURV. Le complicanze (intese come perforazione vescicale, riflesso otturatorio) sono risultate inferiori nei pazienti sottoposti a EB-TURV (4, 5) (LE 1-).

Una meta-analisi appena pubblicata ha raccomandato l'esecuzione della TURV *second look* nei pazienti ad alto grado e/o T1 in relazione all'elevato rischio di malattia residua (prevalenza del 50%) e alla possibilità di *upstaging* alla TURV *second look*, presente nel 10% dei casi. Si ritiene che ciò si verifichi in parte per la possibilità di *seeding* (inseminamento) post TURV, in parte per il rischio di margini positivi e in parte per la presenza di lesioni che non vengono visualizzate alla prima TURV (6) (LE 1-).

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Una completa e corretta EB-TURV dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con NMIBC	Positiva forte
C	Nei casi T1 una TURV <i>second look</i> può essere raccomandata con l'intento di migliorare il controllo locale.	Positiva debole

4.2 Trattamenti adiuvanti in caso di NMIBC

Quattro estese meta-analisi includenti un totale di circa 3000 pazienti hanno dimostrato che l'instillazione precoce di chemioterapici riduce in modo significativo la percentuale di recidiva rispetto alla TURV da sola (7-10) (LE 1+). I farmaci impiegati sono la mitomicina oppure l'epirubicina, anche se non vi sono studi randomizzati di confronto specifici.

Dall'instillazione precoce traggono però beneficio solo i pazienti a basso rischio, con una riduzione del rischio assoluto di recidiva compreso tra il 15% e il 17% allo stato attuale evidente nei soli primi due anni di follow-up (11) (LE 1-).

La TURV può essere seguita da cicli di instillazioni endovesicali (pertanto in regime adiuvante), in accordo con la stratificazione del rischio, secondo EORTC (12). Tuttavia, è opportuno precisare che, nel corso degli ultimi trent'anni, non vi sono state novità di rilievo in termini di farmaci, schemi terapeutici, modalità di somministrazione e miglioramento del profilo di efficacia o degli effetti collaterali. Inoltre, anche se la chemioterapia è capace di ridurre l'incidenza delle recidive a breve termine del 20% circa, l'incidenza delle recidive tumorali a 5 anni è sostanzialmente identica a quella dei pazienti trattati con sola TURV.

La procedura deve essere effettuata avendo la certezza di non aver provocato perforazioni vescicali, in quanto sono stati descritti eventi avversi seri. Inoltre, gli studi pubblicati sulla chemioterapia intravesicale non sono stati in grado di dimostrare una significativa riduzione nella progressione tumorale o un incremento della sopravvivenza.

Cinque meta-analisi hanno confermato che il BCG dopo TURB è efficace nel prevenire le recidive di NMIBC (13-17) (LE 1+).

Il BCG ha dei limiti di maneggevolezza in termini di tossicità locale e sistemica (disuria 90%, febbre 24%, malessere 18%, nausea 18%), la cui probabilità aumenta con il numero delle instillazioni e con l'entità del traumatismo uretrale. Gli effetti collaterali talvolta necessitano di terapia (circa il 6%) e sono curabili tramite metodiche standardizzate con farmaci antitubercolari e antinfiammatori. L'uso profilattico di isoniazide non ha mostrato vantaggi. È stato dimostrato che la dose ridotta a un terzo non riduce gli effetti collaterali. Le percentuali di abbandono del BCG variano a seconda degli studi e dei dosaggi impiegati. Le ragioni possono essere dovute a recidiva o progressione di malattia (circa 35% dei casi) oppure comparsa di effetti collaterali (35% dei casi) (18, 19).

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti candidati a chemioterapia endovesicale, l'instillazione del farmaco dovrebbe essere eseguita immediatamente dopo la TURV (entro le 24 ore), per ridurre in modo significativo la percentuale di recidiva rispetto alla sola TURV.	Positiva forte
A	Nei pazienti affetti da NMIBC dovrebbe essere proposto l'impiego del BCG dopo TURV al fine di prevenire le recidive locali	Positiva forte

Bibliografia

1. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumor (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012;110 (2 Pt 2):e76-9.
2. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-77.
3. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* 2008; 102:1242-6.
4. Wu YP, Lin TT, Chen SH, et al. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection. *of bladder tumor A meta-analysis. Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e5372.
5. Naselli A, Puppo P. En bloc transurethral resection of bladder tumors: a new standard? *J Endourol* 2017;31(S1):S20-S24.
6. Naselli A, Hurler R, Paparella S, et al. Role of restaging transurethral resection for T1 non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2017, Epub ahead of print.
7. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the

- risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-90.
8. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* 2016;69:231-44.
 9. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, Rampersaud EN, Inman BA. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:477-84.
 10. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* 2013;64:421-30.
 11. Burks FN, Liu AB, Suh RS, et al. Understanding the use of immediate intravesical chemotherapy for patients with bladder cancer. *J Urol* 2012;188(6):2108-13.
 12. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2016;69:60-9.
 13. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001;88:209-16.
 14. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90-5.
 15. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93:485-90.
 16. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216-23.
 17. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-56.
 18. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomized phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014;65:69-76.
 19. Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol*. 2012;187(2):435-7.

5 - TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA MALATTIA MUSCOLO-INVASIVA E LOCALMENTE AVANZATA (MIBC)

Le opzioni terapeutiche in presenza di malattia muscolo-invasiva non metastatica e/o localmente avanzata sono la cistectomia radicale associata o meno a chemioterapia e il trattamento trimodale (TURV + RT-CT); altre modalità terapeutiche bimodali (TURV con sola RT o sola CT), o monoterapia (sola TURV o sola RT) possono essere considerate subottimali e da riservare a sottogruppi di pazienti selezionati.

5.1 Cistectomia radicale

La cistectomia radicale è indicata nei tumori muscolo-invasivi non metastatici. Può essere eseguita a cielo aperto per via laparoscopica o con approccio robotico.

Una cistectomia precoce può essere considerata in pazienti selezionati con neoplasie non muscolo-invasive ad alto rischio.

Sono considerati tumori non muscolo-invasivi ad alto rischio quelli con le seguenti caratteristiche: T1G3/alto grado con CIS concomitante, T1G3/alto grado multipli e/o di grosse dimensioni e/o recidivi, istologia rara, invasione linfovaskolare, fallimento del BCG.

I pazienti con recidiva di malattia entro 2 anni dalla prima TURV seguita da terapia con BCG hanno una sopravvivenza migliore dei pazienti con diagnosi di muscolo-invasione; ciò suggerirebbe che la cistectomia potrebbe essere eseguita alla prima recidiva, anche in caso di malattia non muscolo-invasiva, purché ad alto rischio (1).

Una cistectomia radicale standard include la rimozione degli ureteri distali e dei linfonodi, della prostata e vescicole seminali negli uomini, di uretra, vagina adiacente e utero nelle donne (2) (LE 2++).

La linfadenectomia in corso di cistectomia radicale è considerata un passaggio chirurgico fondamentale, basato sul presupposto che una significativa proporzione di pazienti presenta micrometastasi al momento della chirurgia.

La linfadenectomia può essere definita come segue, in relazione al numero dei linfonodi asportati:

- limitata: < 10 linfonodi
- estesa: > 10 linfonodi.

Alcuni autori hanno riportato una riduzione del rischio di morte del 22% nel caso della linfadenectomia estesa (3-5) (LE 2+).

Diversi studi, tuttavia, hanno sottolineato le possibili complicanze legate a una linfadenectomia estesa, sia in termini di allungamento del tempo chirurgico nei pazienti anziani, già affetti abitualmente da diverse co-patologie, sia in termini di comparsa di linfocele, sia di danno nervoso o vascolare (6, 7).

Per quanto concerne, invece, la prognosi, non tutti gli autori sono d'accordo nell'affermare che questa sia influenzata dal numero dei linfonodi asportati. Tuttavia, il numero stesso e i *templates* sono tuttora oggetto di dibattito, anche in relazione alla eterogeneità delle tecniche chirurgiche e della tipologia di studi pubblicati, principalmente retrospettivi (8, 9).

Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2016, condotta su 25 studi, ha evidenziato che i pazienti sottoposti a linfoadenectomia estesa potrebbero avere un vantaggio in termini di sopravvivenza sia complessiva sia di quella libera da malattia. Gli autori hanno concluso che l'estensione della linfoadenectomia potrebbe rappresentare un fattore prognostico indipendente nella neoplasia vescicale, ma che il rischio di bias è elevato (10) (LE 2-).

5.2 Derivazioni urinarie

Le derivazioni urinarie possono essere suddivise secondo due modalità, che si possono combinare tra loro:

- continenti/incontinenti
- ortotopiche/eterotopiche.

Il segmento intestinale più utilizzato è l'ileo, sezionato a circa 20 cm dalla valvola ileo-cecale. Esso può essere configurato come ileocutaneostomia (eterotopica incontinente) oppure come neovescica ileale (ortotopica continente). Per quanto riguarda quest'ultima, in virtù della gestione della stessa, i criteri di selezione dei pazienti sono:

- preferenza del/della paziente, che deve essere debitamente informato/a della possibile incontinenza o della eventuale necessità degli autocateterismi.
- Età biologica o, comunque, non superiore agli 80 anni (in relazione alle aspettative di vita).
- Presenza di comorbidità tali da rendere eventualmente difficoltosa la gestione della neovescica: obesità, patologie neurologiche (demenze, esiti ictali).

Controindicazione assoluta è data dal coinvolgimento dell'uretra e/o del collo vescicale, sulla base della possibile recidiva, documentata in letteratura.

Le complicanze sono rappresentate dalla comparsa dell'incontinenza, dalla stenosi delle anastomosi uretero-intestinali, da acidosi metabolica e deficit di vitamina B12 (11, 12).

Il confezionamento della ureteroileocutaneostomia, invece, rappresenta la tecnica con i risultati sia a breve che a lungo termine più noti. Le complicanze principali sono date dalla stenosi della stomia, dalle pielonefriti e dalla litiasi renale. La percentuale complessiva si aggira intorno al 30% e la frequenza delle complicanze aumenta con l'incremento del follow-up.

Nell'impiego del segmento ileale, comunque, è fondamentale l'impiego di tecniche antireflusso nel confezionamento delle anastomosi uretero-ileali, al fine di evitare problematiche a carico dell'alto apparato escretore. Il confezionamento della/e ureterocutaneostomie, invece, rappresenta la forma tecnicamente più semplice di derivazione urinaria. Si può confezionare una singola ureterocutaneostomia realizzando un'anastomosi latero-terminale tra i due ureteri. Esso è praticabile anche nei casi di malattia estremamente invasiva (T4b, con pelvi congelata oppure con invasione della parete addominale) a scopo palliativo.

Date le ridotte dimensioni degli ureteri stessi, vi è una percentuale significativa di stenosi, cui si può ovviare grazie al posizionamento di tutori ureterali autostatici tipo mono-J, la cui tempistica di sostituzione (in regime ambulatoriale o di *day hospital*) varia tra 1 e 3 mesi, a seconda sia delle condizioni del paziente che della tipologia di tutore utilizzato (13, 14).

I criteri di selezione per il confezionamento dell'ureterocutaneostomia sono legati all'età e alle situazioni di generale compromissione del paziente, dato che le principali complicanze delle derivazioni urinarie sono legate al coinvolgimento dell'intestino.

La complicanza più frequentemente descritta in letteratura è rappresentata dalle infezioni delle vie urinarie che si diffondono per via ascendente.

In generale, la percentuale di complicanze è legata alla esperienza del Centro. La mortalità a 3 mesi dall'intervento si aggira attorno al 5% (11-15).

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	La Cistectomia radicale può essere indicata nel caso di tumori T1 ad alto grado/G3, associati a CIS, neoplasie > 3 cm, neoplasie recidive o multifocali	Positiva debole
A	La linfoadenectomia dovrebbe essere considerata parte integrante della cistectomia	Positiva forte

Bibliografia

1. Sylvester R J, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168: 1964-70.
2. Davies JD, Simons CM, Ruhotina N, Barocas DA, Clark PE, Morgan TM. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology* 2013;81:358-63.
3. Siemens DR, Mackillop WJ, Peng Y, Wei X, Berman D, Booth CM. Lymph node counts are valid indicators of the quality of surgical care in bladder cancer: A population based Study. *Urol Oncol* 2015;33:425.e15-23.
4. Karadeniz T, Baran C, Topsakal M, Kavukcu E. Importance of the number of retrieved lymph nodes during cystectomy. *Urol J* 2011; 8:197-202.
5. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, et al The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 66:1065-77.
6. Froehner M, Novotny V, Heberling U, et al. Relationship of the number of removed lymph nodes to bladder cancer and competing mortality after radical cystectomy. *Eur Urol* 2014; 66:987-90.

7. Morgan TM, Barocas DA, Penson DF, et al. Lymph node yield at radical cystectomy predicts mortality in node negative and not node-positive patients. *Urology* 2012; 80:632-40.
8. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002; 167:1295-8.
9. Franssen van de Putte EE, Hermans TJ, Werkhoven Ev, et al. Lymph node count at radical cystectomy does not influence long-term survival if surgeons adhere to a standardized template. *Urol Oncol* 2015;33(12):504.e19-24.
10. Chou R, Selph SS, Buckley DI, et al. Treatment of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Cancer* 2016;122:842-51.
11. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53:834-42.
12. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003;169:985-90.
13. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Zeybek N, Erten K, Ozgok Y. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneous urinary diversion. *Urol Int* 2006;77:245-50.
14. Pycha A, Comploj E, Martini T, et al. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol* 2008;54:825-32.
15. Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 2005;173:1318-22.

5.2.1 Chemioterapia neoadiuvante

Il trattamento più utilizzato per il carcinoma della vescica muscolo-invasivo è rappresentato dalla cistectomia radicale ma nonostante i progressi nella tecnica chirurgica, la sopravvivenza dei pazienti è ancora strettamente correlata allo stadio patologico con tassi di sopravvivenza a 5 anni del 50% (1-5). La recidiva sistemica, dopo chirurgia con intento curativo, è più frequente rispetto a quella locale (6) (LE 2).

La chemioterapia neoadiuvante è stata sviluppata con l'obiettivo di migliorare questi risultati, essendo basata sul razionale di agire precocemente quando si prevede che il carico della malattia micrometastatica sia basso.

La somministrazione della chemioterapia prima dell'intervento chirurgico presenta peraltro il vantaggio di una miglior tolleranza alla stessa da parte del paziente e di conferire una prognosi migliore per coloro che ottengono una risposta patologica completa (pT0 N0), senza influenzare i tassi di mortalità chirurgica (7).

Diversi studi randomizzati hanno valutato il potenziale beneficio di sopravvivenza della chemioterapia neoadiuvante rispetto al solo trattamento locoregionale con risultati contrastanti (7-11) (LE 2).

I due studi di polichemioterapia meglio progettati e che hanno utilizzato regimi efficaci sono lo studio condotto in Europa dal Medical Research Council (MRC) e dall'EORTC nel 1999, in cui sono stati arruolati 976 pazienti trattati con un regime chemioterapico a base di cisplatino, metotrexate e vinblastina (schema CMV) vs nessuna chemioterapia prima della cistectomia o della radioterapia radicale e in cui è stata ottenuta una riduzione del 16% del

rischio di morte con la chemioterapia neoadiuvante (HR 0,84 95% CI 0,72-0,99; $p = 0,037$) (12); l'altro importante studio è quello dello SWOG (The Southwest Oncology Group) 8710, nel quale sono stati arruolati 307 pazienti trattati con 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante secondo lo schema M-VAC (metotrexate-cisplatino-vinblastina-doxorubicina) prima della chirurgia radicale vs nessuna terapia prima della chirurgia, in cui è stata osservata una sopravvivenza globale a 5 anni del 57% nei pazienti trattati con terapia neoadiuvante verso il 43% dei pazienti del braccio sottoposti solo a chirurgia radicale (7).

Due meta-analisi hanno confermato un beneficio in termini di sopravvivenza in pazienti che avevano ricevuto una polichemioterapia a base di cisplatino: una meta-analisi del 2003 ha valutato 10 studi randomizzati (con esclusione dello studio SWOG, INT 0080) per un totale di 2688 pazienti, evidenziando un incremento assoluto in sopravvivenza globale del 5% a 5 anni (dal 45% al 50%) (HR=0,87 95% CI 0,78-0,97; $p = 0,016$) per i pazienti trattati con combinazioni a base di cisplatino, confermato anche nel successivo aggiornamento del 2005 (13, 14) (LE 1++). Più recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica e una meta-analisi (15) (LE 1++) sull'impatto della chemioterapia neoadiuvante per confrontare indirettamente gli schemi GC (gemcitabina+cisplatino) e MVAC, in assenza di studi randomizzati. Sono stati quindi analizzati 15 studi randomizzati, per un totale di 3285 pazienti trattati con combinazioni a base di cisplatino ed è stata osservata una riduzione del 13% (HR=0,87 95% CI 0,79-0,96; $p = 0,004$) del rischio di morte con combinazioni comprendenti cisplatino, mentre per la seconda analisi sono stati considerati 13 studi retrospettivi (per un totale di 1766 pazienti) senza differenze statisticamente significative nelle pRC tra i due schemi: pRC 25,7% per lo schema GC e 24,3% per MVAC (GC vs MVAC: OR=1,17 95% CI 0,92-1,50; $p = 0,37$).

Uno dei principali punti deboli di questa strategia rimane l'assenza di validi "biomarcatori predittivi di risposta" che permettono di identificare i pazienti che potrebbero maggiormente beneficiare della chemioterapia neoadiuvante. Al momento abbiamo soltanto fattori prognostici quali il raggiungimento della risposta patologica completa (pT0 N0) dopo chemioterapia neoadiuvante, documentata all'esame istologico definitivo post-cistectomia, che è correlato a una sopravvivenza libera da progressione (PFS) e globale (OS) migliore e viene pertanto utilizzato come un *end point* surrogato per la sopravvivenza globale (16). Studi recenti hanno cercato d'identificare *biomarkers* molecolari predittivi di risposta come mutazioni specifiche di geni di riparazione del DNA, di *ERCC2*, di *ERBB2*, o associando i differenti sottotipi molecolari di carcinoma vescicale alla risposta alla chemioterapia neoadiuvante con cisplatino, ma l'attuale assenza di validazione di questi dati ne impedisce il loro uso nella pratica clinica.

Riassumendo, la chemioterapia neoadiuvante con combinazioni a base di cisplatino incrementa del 5-8% la sopravvivenza a 5 e 10 anni, in associazione a trattamento radicale del primitivo; altre combinazioni (o monoterapie), che si sono dimostrate inferiori nella malattia metastatica, non sono state completamente testate nel *setting* neoadiuvante (17).

La chemioterapia neoadiuvante non dovrebbe essere proposta a pazienti non fit per cisplatino e non vi è chiara evidenza della sua efficacia in associazione a trattamento trimodale bladder sparing.

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Un trattamento polichemioterapico neoadiuvante comprendente cisplatino dovrebbe essere proposto nei pazienti con malattia infiltrante (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina > 60 mg/ml/min, candidati a cistectomia radicale, in assenza di comorbidità che controindichino il trattamento sistemico	Positiva forte

Bibliografia

- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19: 666-75.
- Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006; 24: 296-304.
- Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165: 1111-6.
- Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161: 1494-7.
- Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997; 158: 393-9.
- Yafi FA, Aprikian AG, Fradet Y, et al. Surveillance guidelines based on recurrence patterns after radical cystectomy for bladder cancer: the Canadian Bladder Cancer Network experience. *BJU Int* 2012;110: 1317-23.
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 859-66.
- International Collaboration of Trialist: medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party; European organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-UrinaryTract Cancer Group. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2171-7.
- Bassi P, Pappagallo GL, Sperandio P. Neo-adjuvant MVAC chemotherapy of invasive bladder cancer: Results of a multicenter phase III trial. *J Urol* 1999; 161: 264.
- GISTV (Italian Bladder Cancer Study Group). Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Bladder Cancer: A Randomized Prospective Clinical Trial. *J Chemother* 1996; 8 (Suppl. 4): 345-6.
- Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004; 45: 297-303.
- Griffiths G, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2171-7.
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927-34.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48:202-5.
- Yin M, Joshi M, Mejer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. *Oncologist* 2016;21:708-15.
- Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S. Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. *Eur Urol* 2014; 65: 350-7.
- Abol-Enein H, El Makresh M, El Baz M, Ghoneim M. Neo-adjuvant chemotherapy in treatment of invasive transitional bladder cancer: a controlled, prospective randomised study. *Br J Urol* 1997; 80 (Suppl 2):S49.

5.2.2 Chemioterapia adiuvante

I pazienti sottoposti a cistectomia radicale per malattia infiltrante hanno un elevato rischio di recidiva, soprattutto nei casi di malattia $\geq pT2$ e/o interessamento linfonodale patologico.

Il potenziale vantaggio della chemioterapia adiuvante rispetto alla neoadiuvante comprende la possibilità di valutare il rischio sulla base di criteri patologici, oltre che clinici, e di riservare il trattamento con le sue potenziali tossicità soltanto ai pazienti con uno stadio patologico ritenuto ad alto rischio di ripresa di malattia. Un altro ipotetico vantaggio è quello di non posticipare il trattamento chirurgico, anche se allo stesso tempo sottoporre un paziente alla chemioterapia dopo un intervento chirurgico di cistectomia radicale con dissezione linfonodale allargata può risultare difficoltoso, in relazione alle complicanze postoperatorie che possono verificarsi o per il declino della funzionalità renale che spesso ne consegue. È stato infatti osservato che di tutti i pazienti candidabili alla chemioterapia adiuvante, solo il 50-60% viene effettivamente sottoposto al trattamento (1, 2).

Le evidenze scientifiche sulla chemioterapia adiuvante sono più limitate rispetto a quelle della neoadiuvante nonostante i molteplici studi di fase III randomizzati eseguiti fino ad oggi, e il suo ruolo ad oggi è ancora dibattuto (3-13) ed è poco utilizzata (14).

Una meta-analisi pubblicata nel 2005 ha valutato i dati individuali di 491 pazienti (di cui 246 trattati con chemioterapia adiuvante) inclusi in sei studi randomizzati per l'analisi della sopravvivenza. I risultati hanno evidenziato una riduzione del rischio di morte del 25% (HR=0,75 95% CI 0,60-0,96; p=0,019) con l'aggiunta della chemioterapia adiuvante, con un incremento assoluto in sopravvivenza del 9% a 3

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

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

anni. Gli studi valutati in questa meta-analisi presentavano una serie di criticità legate alle piccole dimensioni del campione, alla chiusura anticipata dell'arruolamento dei pazienti e a criticità nel disegno degli studi e nell'analisi statistica, inclusi gli *endpoint* non sempre rilevanti o la mancanza di raccomandazioni sulla chemioterapia di salvataggio al momento della ricaduta. I dati sono quindi risultati insufficienti per supportare tale strategia terapeutica (15) (LE 1++). Un aggiornamento della meta-analisi pubblicata nel 2014 e comprendente nove studi randomizzati, per un totale di 945 pazienti, ha documentato una riduzione del rischio di morte del 23% (HR=0,77 CI 0,59-0,99; p=0,049) e una riduzione del rischio di ripresa di malattia del 34% (HR= 0,66 95% CI 0,45-0,91; p=0,014) quest'ultimo più evidente nei pazienti con coinvolgimento linfonodale (16).

Lo studio di fase III di maggiori dimensioni è l'EORTC-30994 (17), che ha confrontato 4 cicli di chemioterapia adiuvante a base di cisplatino con un regime a scelta tra GC o M-VAC/M-VAC ad alte dosi. I dati finali hanno evidenziato un beneficio in favore della chemioterapia adiuvante rispetto alla sola osservazione in termini di PFS, obiettivo secondario dello studio, e una riduzione del rischio di morte del 22% (risultato statisticamente non significativo) con la chemioterapia adiuvante (HR=0,78 CI 0,56-1,08; p=0,13). La chiusura anticipata per lento arruolamento dopo l'inclusione di 284 pazienti sui 660 previsti conferisce però allo studio una scarsa attendibilità statistica (LE 2).

Sono stati condotti anche studi retrospettivi di popolazione e in quello più ampio, condotto su oltre 5000 pazienti, il trattamento adiuvante è stato associato a un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni di circa l'8% (dal 29,1% al 37%) (LE 3).

Nell'insieme vi sono dati in parte contrastanti e quindi i pazienti devono essere informati sulle potenziali opzioni di chemioterapia prima della cistectomia radicale e dei dati limitati della terapia adiuvante, che comunque ha sufficienti evidenze scientifiche per essere discussa con i pazienti non sottoposti al trattamento neoadiuvante e senza controindicazioni all'utilizzo del cisplatino.

Bibliografia

1. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2010;16:4461-7.
2. Dorff TB, Tsao-Wei D, Miranda G, Skinner DG, Stein JP, Quinn DI. Adjuvant chemotherapy for locally advanced urothelial carcinoma: an overview of the USC experience. *World J Urol* 2009;27: 39-44.
3. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol* 1988;6:1590-6.
4. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145:459-64.
5. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992;148:302-07.
6. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S. Adjuvant polychemotherapy of non organ-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47-52.
7. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152:81-4.
8. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11:5-8.
9. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155 (2):495-9.
10. Otto T, Börgemann C, Kreges S, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer (pT3/pN1-2,M0) - A Phase III Study. *Eur Urol* 2001;39 (Suppl 5); 147.
11. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy. An Italian multi center randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012; 23(3): 695-700.
12. Paz-Ares L, Solsona E, Esteban E, on behalf of the SOGUG and GUO-AEU groups Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the SOGUG (Spanish Oncology Genito-Urinary Group) 99/01 study, ASCO 2010 abstract.
13. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Cancers Group; Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales; National Cancer Research Institute Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; German Association of Urologic Oncology. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):76-86.
14. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007;178:451-4.

15. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):189-99.
16. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66(1):42-54.
17. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol* 1988;6:1590-6.
18. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2010;16:4461-7.

5.3 Radioterapia neoadiuvante

Le esperienze di radioterapia neoadiuvante nel tumore della vescica sono limitate e provengono per lo più da studi retrospettivi.

Nel 2014 Miyata et al., dell'Università di Nagasaki, hanno pubblicato i risultati ottenuti da tre diverse strategie terapeutiche su 163 pazienti sottoposti a trattamento neoadiuvante tra il 1988 e il 2013. Di questi, 34 hanno ricevuto chemioterapia sistemica, 50 chemioterapia intra-arteriosa, 79 chemioterapia intra-arteriosa associata a radioterapia pelvica. Una risposta patologica completa è stata osservata nel 17,6%, 22% e 43% dei pazienti nei tre gruppi rispettivamente, con corrispondenti tassi di sopravvivenza globale del 42%, 46% e 50%, rispettivamente. L'analisi multivariata ha dimostrato che la radioterapia associata a chemioterapia intra-arteriosa è significativamente associata a una sopravvivenza migliore (1).

In uno studio retrospettivo pubblicato nel 2015 ma riguardante pazienti trattati tra il 1983 e il 2008 ricercatori dell'Università di Miami hanno dimostrato che su 5562 pazienti sottoposti a cistectomia radicale, 115 avevano ricevuto radioterapia neoadiuvante. Questo trattamento si è dimostrato significativamente associato a una migliore sopravvivenza globale negli stadi T2b e T3 (2) (LE 3).

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La radioterapia neoadiuvante nel carcinoma della vescica è risultata efficace ma solo in esperienze cliniche del passato e non deve essere utilizzata	Negativa forte

Bibliografia

1. Miyata Y, Nomata K, Ohba K, et al. Efficacy and safety of systemic chemotherapy and intra-arterial chemotherapy with/without radiotherapy for bladder preservation or as neoadjuvant therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: a single-centre study of 163 patients. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:361-7.
2. Diaz DA, Pollack A, Reis IM, et al. Neoadjuvant radiotherapy improves survival in patients with T2b/T3 bladder cancer: a population-based analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:378-84.

5.4 Radioterapia postoperatoria

Il 33% dei pazienti con malattia in stadio patologico \geq pT3 dopo cistectomia radicale e linfadenectomia sviluppa una recidiva pelvica, isolata o associata a metastasi a distanza (1). Il tasso di recidiva locale sale al 68% nei pazienti con margini positivi (2).

Sebbene la radioterapia adiuvante sia stata effettuata in esperienze del passato (3-5), il suo utilizzo rimane non consolidato. Recentemente, grazie anche alle evidenze di efficacia e risparmio degli organi critici delle moderne tecniche di radioterapia in altri tumori pelvici, numerose organizzazioni internazionali (NRG, GETUG-AFU, NCRI, Tata MH) hanno promosso studi clinici anche randomizzati per verificare il ruolo della moderna radioterapia nel migliorare il controllo locale e la sopravvivenza globale dei pazienti con malattia localmente avanzata (6).

In uno studio retrospettivo Baumann et al. e Christodouleas et al. hanno identificato su 442 pazienti dell'Università della Pennsylvania, e 264 pazienti dallo studio SWOG 8710 lo stadio patologico, il numero di linfonodi asportati (non la positività linfonodale), e lo stato dei margini chirurgici, come parametri significativamente associati al rischio di recidiva locale nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale. Essi hanno pertanto definito un modello di stratificazione del rischio che potrebbe essere utile per stabilire in quali casi sia raccomandabile una radioterapia adiuvante (1, 7, 8) (LE: 3).

Reddy et al. (9) hanno evidenziato come nei pazienti pT4 o pN1 il rischio di recidiva locale a 2 anni fosse superiore al 30%.

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Classe di rischio	Caratteristiche clinico-patologiche	Rischio di recidiva locale
Basso	\leq pT2	8%
Intermedio	\geq pT3, \geq 10 linfonodi asportati e margini negativi	20%
Alto	\geq pT3, \leq 10 linfonodi asportati o margini positivi	41%

Ad oggi non ci sono dati solidi sull'utilizzo della radioterapia postoperatoria. Sono in corso studi prospettici e uno studio randomizzato negli USA è stato chiuso per scarso *accrual*.

Alla luce di questi dati, sarebbe auspicabile inserire i pazienti ad alto rischio di recidiva locale (\geq pT3 e margini positivi o pN1 o $<$ 10 linfonodi asportati), in studi clinici controllati

Bibliografia

1. Christodouleas JP, Baumann BC, He J, et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. *Cancer* 2014;120:1272-80.
2. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2781-9.
3. Zaghoul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, Soliman O, el Attar I. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:511-7.
4. Cozzarini C, Pellegrini D, Fallini M, et al. Reappraisal of the role of adjuvant radiotherapy in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(Suppl):221-2.
5. Bayoumi Y, Heikal T, Darweish H. Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients. *Cancer Manag Res* 2014;6:459-65.
6. Christodouleas JP, Hwang WT, Baumann BC. Adjuvant radiation for locally advanced bladder cancer? a question worth asking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:1040-2.
7. Baumann BC, Guzzo TJ, He J, et al. Bladder cancer patterns of pelvic failure: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:363-9.
8. Baumann BC, Sargos P, Eapen LJ, et al. The rationale for post-operative radiation in localized bladder cancer. *Bladder Cancer* 2017; 3: 19-30.
9. Reddy AV, Pariser JJ, Pearce SM, et al. Patterns of Failure After Radical Cystectomy for pT3-4 Bladder Cancer: Implications for Adjuvant Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(5):1031-9.

6 - TERAPIA TRIMODALE NEL TRATTAMENTO CONSERVATIVO DELLA NEOPLASIA VESCICALE

6.1 Radio-Chemioterapia

Il trattamento chirurgico demolitivo ha rappresentato per anni l'unica opzione terapeutica per le neoplasie muscolo-invasive della vescica; tuttavia oggi è possibile proporre al paziente adeguatamente informato un'alternativa per la conservazione dell'organo e della funzione: la terapia trimodale (TURV seguita da radio-chemioterapia).

Le società americane di Urologia (AUA, SUO), Oncologia Clinica (ASCO) e Oncologia Radioterapica (ASTRO) hanno indicato come alternativa terapeutica l'approccio trimodale in pazienti selezionati (1).

La scelta definitiva della terapia risente ancora in maniera eccessiva delle convinzioni del singolo specialista ed è perciò auspicabile un maggior coinvolgimento dell'équipe multidisciplinare e dei pazienti nella definizione dell'iter terapeutico: attualmente, infatti negli Stati Uniti la quota di trattamenti conservativi rappresenta il 26% e nel Regno Unito il 46%. In Italia i dati disponibili sono limitati, sebbene vi sia un 12% sul

totale dei pazienti sottoposti a radioterapia vescicale che hanno ricevuto un approccio trimodale (2,3).

Sebbene la cistectomia radicale sia considerata il trattamento standard nelle neoplasie vescicali invasive, le varie e sofisticate tecniche di diversione urinaria sviluppate per migliorare la qualità di vita dei pazienti sottoposti ad asportazione della vescica, ivi compresa la ricostruzione di una neovescica continente, non risultano in grado di sostituire la vescica originale. La conservazione d'organo attraverso l'uso combinato delle tre modalità (trattamento trimodale) prevede due approcci distinti entrambi realizzati a partire da una resezione endoscopica (TURV) massimale come fase iniziale. In quello americano (*split course*) i candidati a conservazione di vescica sono i pazienti che raggiungono una risposta completa patologica (valutata con re-TURV) dopo radio-chemioterapia di induzione fino a 40 Gy. In caso di non responsività o di recidiva locale infiltrante, è prevista una 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 a 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 queste due diverse strategie. Una recente meta-analisi (4) (LE 2++) non ha evidenziato alcuna differenza significativa nella sopravvivenza a 5 anni tra le 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 TURV di ristadiazione e un ulteriore 20-30% dei pazienti con risposta completa sviluppa una recidiva nella vescica (4). 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 (6, 7). 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 (5, 8) (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% (5, 8) (LE 1++), senza differenze significative tra cistectomia immediata per persistenza di malattia e cistectomia tardiva per recidiva infiltrante (5). La cistectomia di salvataggio può essere eseguita senza ulteriori rischi di complicazioni rispetto all'intervento primario di cistectomia (9). Inoltre, la pre-

gressa irradiazione pelvica non sembra precludere la possibilità di una diversione urinaria continente (nei pazienti in cui è indicata) al momento della cistectomia di salvataggio (10). Un'analisi urodinamica e della qualità di vita su pazienti lungo-sopravvivenenti dopo trattamento trimodale ha mostrato che nell'80% dei pazienti la vescica risulta normo-funzionante con normale capacità di flusso. Anche l'attività sessuale è risultata normalmente conservata in più della metà dei casi (11). Altri studi hanno riportato minime manifestazioni di tossicità tardive, con una necessità di cistectomia per contrazione della parete vescicale nell'1-2% dei pazienti lungo-sopravvivenenti (12). Una recente revisione sistematica della letteratura ha confrontato la sopravvivenza a 5 anni di pazienti con carcinoma vescicale infiltrante non-metastatico (T2-4a N0 M0) trattati con cistectomia radicale (+/- chemioterapia perioperatoria) oppure con terapia trimodale (13) (LE 2++). Sono state incluse sia le serie retrospettive che gli studi prospettici, per un totale di 10 265 pazienti chirurgici e 3131 chemio-radiotrattati. Nonostante la non confrontabilità tra la stadiazione patologica delle serie chirurgiche, e quella clinica – tendente a sottovalutare la reale estensione tumorale – delle serie sottoposte a trattamento conservativo, la sopravvivenza mediana a 5 anni è risultata superiore nei pazienti sottoposti a terapia trimodale (57% vs 52%; p=0,04). A un'analisi di sottogruppo, nessuna differenza significativa tra i due gruppi è stata dimostrata nei pazienti con tumore T2 verso >T2. Infine, la sopravvivenza mediana a 5 anni dei pazienti trattati con terapia trimodale è risultata significativamente superiore a quella dei pazienti trattati con sola cistectomia radicale (57% vs 51%; p=0,02), ma non significativamente diversa rispetto a quella dei pazienti operati e sottoposti a chemioterapia neoadiuvante (57% vs 53% p=0,38). È verosimile che i pazienti con un tumore più avanzato possano aver tratto beneficio dall'uso della chemioterapia, che controllando la malattia micrometastatica subclinica, può aver contribuito a ridurre significativamente il rischio di una progressione di malattia a distanza, ciò che sembra spiegare il guadagno in sopravvivenza. Risultati sostanzialmente simili sono stati ottenuti in due ulteriori revisioni sistematiche (14, 15) (LE 2++). Rose et al. (14) hanno analizzato i dati di 3024 pazienti trattati in 29 istituzioni accademiche internazionali utilizzando il database RISC (Retrospective International Study of Cancers of the Urothelial Tract): nonostante i pazienti sottoposti a terapia trimodale fossero significativamente più anziani, con peggiore PS e con maggiori comorbidità rispetto a quelli sottoposti a cistectomia radicale (p=0,01 per tutti i fattori prognostici), la sopravvivenza globale mediana è risultata sovrapponibile tra i due gruppi (41 vs 46 mesi, p=0,33), quando la radioterapia è stata somministrata con dosi curative (≥ 59 Gy). Una meta-analisi di studi prospettici e retrospettivi (15) (LE 2++), che ha incluso più di 9000 pazienti, non ha mostrato nessuna significativa differenza tra pazienti operati e quelli sottoposti a terapia trimodale per tutti gli obiettivi oggetto di studio a 5 e 10 anni (sopravvivenza globale, sopravvivenza cancro-specifica, sopravvivenza libera da progressione di malattia). A conferma della robustezza dei dati, non vi è stata evidenza di eterogeneità ($I^2=0\%$) tra le serie chirurgiche e quelle conservative, con particolare riguardo alla sopravvivenza globale e cancro-specifica a 5 anni. Per la chemioterapia concomitante, sono stati proposti diversi schemi di trattamento, la maggior parte dei quali impieganti il

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti con tumore della vescica muscolo-invasivo non candidati a cistectomia radicale o che rifiutano il trattamento chirurgico dovrebbe essere proposto un trattamento di preservazione d'organo che prevede una terapia multimodale comprendente la TURV completa e radio-chemioterapia concomitante	Positiva forte
B	La chemioterapia concomitante in un trattamento trimodale dovrebbe includere il cisplatino	Positiva debole
B	Nei pazienti affetti da neoplasia vescicale muscolo-invasiva, la proposta terapeutica, oltre alla chirurgia radicale, dovrebbe includere il trattamento trimodale	Positiva forte

cisplatino solo o in combinazione con il fluorouracile (LE 1++). Studi recenti hanno mostrato anche la fattibilità dell'associazione concomitante della gemcitabina alla radioterapia con promettenti risultati (16). Controverso invece appare l'impiego della chemioterapia neoadiuvante seguita da radio-chemioterapia, che, diversamente dal beneficio osservato nelle serie chirurgiche (17) (LE 1++), sembra solamente aumentare la tossicità, come evidenziato nel trial randomizzato RTOG 8903 (18) (chiuso prematuramente), e in altri studi prospettici. In una recente informativa, il Database Cochrane ha concluso che vi sono dati insufficienti per stabilire se la chemioterapia neoadiuvante possa impattare favorevolmente sulla sopravvivenza quando combinata a radio-chemioterapia (19). Generalmente la presenza di idronefrosi viene ritenuta un fattore prognostico sfavorevole, e in molti studi prospettici è stata considerata un criterio di esclusione per una terapia trimodale. In assenza di idronefrosi tumore-correlata infatti, il tasso di risposta risulta aumentato di almeno 1,5 volte (20, 21). La presenza di carcinoma *in situ* (CIS) risulta essere un ulteriore fattore prognostico negativo sia per la sopravvivenza globale (HR= 1,56 95% CI 1,17-2,08), sia per quella cancro-specifica (HR= 1,50 95% CI 1,03-2,17) (5). La multifocalità del tumore infine non sembra condizionare negativamente né il controllo locale né la sopravvivenza (22), sebbene la presenza di una diffusa multifocalità non sia stata sufficientemente indagata, e impone una certa cautela nel candidare pazienti a terapia trimodale. In conclusione, in mancanza di studi di confronto randomizzati, certamente auspicabili, ma di improbabile attuazione, vi sono dati

derivanti da revisioni sistematiche e meta-analisi, capaci di dare delle indicazioni cliniche. Sulla base dell'evidenza disponibile pertanto, l'approccio conservativo trimodale, dovrebbe attualmente essere valutato e proposto in un ambito multidisciplinare come un valido trattamento alternativo alla chirurgia non solo nei pazienti che non sono elegibili per la cistectomia radicale, ma anche in tutti gli altri e specie in coloro che presentano lesione monofocale, assenza di idronefrosi e neoplasia *in situ* e sottoposti a TURV completa. Nonostante questa indicazione sia chiaramente espressa da Linee Guida internazionali (23), questa strategia appare ingiustificatamente sottoutilizzata. La conservazione di vescica mediante terapia trimodale, capace di ridurre le complicazioni e la menomazione funzionale della chirurgia, senza penalizzare l'efficacia del trattamento, rappresenta una importante opzione terapeutica soprattutto alla luce del crescente numero di pazienti anziani bisognosi di un trattamento curativo.

Bibliografia

- 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* 2017;13(9):621-5.
- Walker M, Doiron RC, French SD, et al. Bladder-sparing Radiotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Qualitative Study to Identify Barriers and Enablers. *Clin Oncol* 2017; 29 818-26.
- Jereczek-Fossa BA, Colombo R, Magnani T, et al. Urinary bladder preservation for muscle-invasive bladder cancer: a survey among radiation oncologists of Lombardy, Italy. *Tumori* 2015;101(2):174-8.
- 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* 2015;94(1):105-15.
- 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* 2017; 71(6):952-60.
- 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* 2008;70:1502-6.
- 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* 2001;58:380-5.
- 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* 2002; 20: 3061-71.
- Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and non-irradiated pelvis. *Eur Urol* 2010; 57: 1058-63.
- Bouchner BH, Figueroa AJ, Skinner EC, et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. *J Urol* 1998; 160:29-33.
- Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: Results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol* 2003; 170:1772-6.
- James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477-88.
- 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* 2015;95(3):387-96.
- Rose TL, Deal AM, Ladoire S, et al. Patterns of Bladder Preservation Therapy Utilization for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer* 2016;2(4):405-13.
- Vashistha V, Wang H, Mazzone A, et al. Radical Cystectomy Compared to Combined Modality Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(5):1002-20.
- Caffo O, Thompson C, De Santis M, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol* 2016;121(2):193-8.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005. 48: 202-5.
- Kragelj B, Zaletel-Kragelj L, Sedmak B, Cufer T, Cervek J. Phase II study of radiochemotherapy with vinblastine in invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005;75:44-7.
- Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2008 (Cochrane Library; Issue 2), (Available at <http://www.uptdate-software.com>).
- Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60:62-7.
- Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1022-9.
- Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66(1):120-37.
- Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:45-57.

6.2 Radioterapia radicale

L'utilizzo delle moderne tecniche di radioterapia permette oggi di limitare le tossicità urinarie o intestinali clinicamente rilevanti a meno del 5% dei pazienti trattati (1) (LE 2++), soprattutto grazie all'impiego della IMRT (2). Importanti fattori prognostici sono la risposta alla radioterapia, le dimensioni del tumore, la presenza di idronefrosi e la radicalità della TURV iniziale, oltre all'età e allo stadio (3). Nel 2007 Chung et al hanno riportato i risultati a lungo termine (4) su una casistica di 340 pazienti con carcinoma muscolo-invasivo sottoposti a radioterapia esclusiva, radio-chemioterapia concomitante o chemioterapia neoadiuvante seguita da radioterapia. La risposta completa è risultata rispettivamente del 64%, 79% e 52%. La più giovane età, l'assenza di carcinoma *in situ* e lo

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	I pazienti con neoplasia cT2-T4, N0, M0 non candidati a cistectomia radicale o a chemioterapia a base di cisplatino, dovrebbero essere trattati con sola radioterapia a intento curativo, ove le loro condizioni siano permissive	Positiva forte

stadio più basso di malattia sono risultati associati a una migliore sopravvivenza. Rispetto alla cistectomia radicale, la radioterapia esclusiva dopo TURV nel carcinoma invasivo non sembra garantire tassi di sopravvivenza simili, come dimostrato in un'analisi Cochrane (5) (LE 2++), sebbene il confronto sia penalizzato da bias di selezione intrinseci alla tipologia dei pazienti radiotrattati (peggiore prognosi, maggiori comorbidità e peggior PS rispetto alla controparte chirurgica). In una più recente revisione sistematica che ha utilizzato la tecnica del *propensity score* per ridurre i bias nel confronto tra i due gruppi, questo dato non è stato confermato (6). Anche rispetto alla radio-chemioterapia, la sola radioterapia non può essere considerata una terapia standard nei pazienti eleggibili per l'approccio combinato (7, 8) (LE 1++): in uno studio randomizzato, 360 pazienti con neoplasia vescicale infiltrante sono stati sottoposti a radioterapia esclusiva verso radioterapia associata a mitomicina e 5-FU. La sopravvivenza cancro-specifica a 2 anni è stata rispettivamente del 54% e del 67% ($p=0,01$), e la sopravvivenza globale a 5 anni del 35% e del 48%, rispettivamente ($p=0,16$), senza nessuna differenza significativa nella tossicità di grado 3-4 (8). In conclusione, la radioterapia esclusiva è una efficace alternativa alla chirurgia nei pazienti non suscettibili di cistectomia radicale e non in grado di tollerare l'associazione con la chemioterapia concomitante (LE 2+).

Bibliografia

- Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007; 69: 80-92.
- Søndergaard J, Holmberg M, Jakobsen AR, Agerbæk M, Muren LP, Høyer M. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2014; 53: 1321-8.
- Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 52-9.
- Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007; 25: 303-9.
- Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002079.

- Booth CM, Siemens DR, Li G, et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: a population-based outcomes study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26: 506-14.
- Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2901-7.
- James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477-88.

6.3 Chemioterapia neoadiuvante e Conservazione di vescica

La chemioterapia da sola raramente determina risposte complete durevoli. In generale, un tasso di risposta clinica completa del 56%, come riportato in alcune casistiche, viene controbilanciato da un'elevata percentuale (>60%) di sottostadiazione (1, 2). Sebbene la risposta alla chemioterapia rappresenti un fattore potenzialmente associato a una migliore efficacia del trattamento, e a una migliore sopravvivenza (3), numerosi bias di selezione non permettono conclusioni definitive. Diversi autori hanno documentato l'effetto della chemioterapia con finalità neoadiuvante, sia nei tumori resecabili che in quelli non resecabili (4, 5). La chemioterapia neoadiuvante con 2-3 cicli di metotrexate, vinblastina, adriamicina e cisplatino (MVAC), o cisplatino, metotrexate e vinblastina (CMV) ha determinato un *downstaging* del tumore primitivo in molte serie prospettiche (4, 5). Una risposta patologica completa è stata osservata nel 12-50% dei pazienti dopo MVAC e nel 12-22% dopo gemcitabina in trial di fase II e III (4, 5, 6-13). In casistiche più recenti l'uso della gemcitabina con finalità neoadiuvante è risultata associata a un tasso inferiore di pT0 dopo cistectomia radicale, verosimilmente a causa di dosi inappropriate o di un eccessivo differimento dell'intervento (14). In pazienti rigorosamente selezionati, una strategia di conservazione d'organo basata sulla combinazione TURV e chemioterapia a base di platino (preferenzialmente MVAC) può permettere sopravvivenze con vescica indenne anche di lunga durata (3) ma tale approccio non deve essere raccomandato come approccio routinario (LE 2-).

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti con neoplasia cT2-T4, N0, M0 candidabili a cistectomia radicale o a terapia trimodale, non devono essere trattati con sola chemioterapia e conservazione di vescica	Negativa forte

Bibliografia

1. Scher HI, Yagoda A, Herr HW, et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988; 139: 470-4.
2. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1298-301.
3. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003. 97: 1644-52.
4. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003. 349: 859-66.
5. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15: 1022-9.
6. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988; 139: 461-9.
7. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-5.
8. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-73.
9. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1921-7.
10. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002; 7: 153-7.
11. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2876-8.
12. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3173-81.
13. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001; 165: 811-4.
14. Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, et al. Lack of pathologic downstaging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer* 2009; 115: 792-9.

7 - TERAPIA NELLA MALATTIA IN PROGRESSIONE E METASTATICA

7.1 Chemioterapia e trattamenti sistemici/immunoterapia

7.1.1 Chemioterapia

a) Prima linea per pazienti fit per cisplatino

La chemioterapia con schemi che contengono il platino è lo standard per la prima linea di trattamento. In particolare lo schema MVAC (Methotrexate, Vinblastina, Adriamici- na e Cisplatino ogni 28 giorni) e lo schema Gemcitabina e

Cisplatino (GemCis) hanno evidenziato un sostanziale vantaggio rispetto agli stessi schemi contenenti carboplatino (1). Essi sono in grado di aumentare la sopravvivenza fino a 14,8 e 13,8 mesi rispettivamente, con una percentuale di risposte obiettive del 46% con MVAC e del 49% per GemCis. La sopravvivenza si è confermata simile per i due schemi anche nei risultati a lungo termine dello studio di confronto fra i due (2) (LE 1++). La maggiore differenza tra i due regimi è in termini di tollerabilità, con una minore tossicità per lo schema cisplatino-gemcitabina. MVAC è peraltro meglio tollerata con l'aggiunta di fattori di crescita per i globuli bianchi (G-CSF).

Il confronto diretto tra MVAC e lo stesso schema, a dosi intensificate, ha dimostrato una maggiore efficacia dello schema intensificato, in termini di tasso di risposte e di sopravvivenza a due anni, ma non in termini di sopravvivenza mediana. Per questo schema è necessario il supporto con fattori di crescita per globuli bianchi (PegG-CSF) (3) (LE1 ++).

L'associazione del docetaxel a GemCis rispetto al solo GemCis ha determinato una maggiore percentuale di risposte obiettive, a fronte però di un'augmentata tossicità e di un miglioramento della sopravvivenza globale dell'associazione che però non è risultato statisticamente significativo (15,8 vs 12,7 mo; HR= 0,85; p=0,075) (4) (LE 1++).

La sede di malattia metastatica ha un impatto sulla risposta al trattamento: in pazienti con sole metastasi linfonodali la sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 20,9% rispetto al 6,8% dei pazienti con metastasi viscerali (5).

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti con malattia metastatica che possono eseguire chemioterapia con cisplatino, la prima linea di trattamento dovrebbe prevedere MVAC con G-CSF o gemcitabina e cisplatino	Positiva forte

b) Prima linea per pazienti unfit per cisplatino

Alcuni pazienti non sono suscettibili di trattamento con il cisplatino. Un gruppo di esperti ha definito i criteri per considerare i pazienti non suscettibili di trattamento includente cisplatino. Deve essere presente almeno uno dei seguenti criteri: *performance status* >1 (ECOG); velocità di filtrazione glomerulare ≤60 mL/min; perdita dell'udito di grado maggiore di 2; neuropatia periferica; scompenso cardiaco di classe III (6).

Nei pazienti nei quali per tali motivi non è possibile eseguire un trattamento includente cisplatino i due schemi più utilizzati, e confrontati in uno studio di fase III, sono Methotrexate/Carboplatino/Vinblastina (M-CAVI) e Gemcitabina/Carboplatino (GemCarbo). Il beneficio di entrambi gli schemi è limitato, se confrontato a schemi contenenti il cisplatino. Lo

studio ha però dimostrato un vantaggio in termini di tossicità e di risposta obiettiva dello schema GemCarbo. La sopravvivenza mediana è stata di 9,3 mesi nel braccio trattato con GCa e di 8,1 mesi nel braccio trattato con M-CAVi (HR=0,94; 95% CI 0,72-1,22; p=0,64) senza quindi una differenza statisticamente significativa tra i 2 bracci. La mediana di PFS è stata di 5,8 mesi nel braccio GCa e di 4,2 mesi nel braccio M-CAVi (HR=1,04; 95% CI 0,80-1,35) (7, 8).

c) Seconda linea

La chemioterapia di seconda linea con vari farmaci ha portato a risultati deludenti, con risposte obiettive che variavano dallo 0 al 28% (9). Nei pazienti sensibili al cisplatino, cioè che vanno in progressione a più di un anno dalla conclusione della chemioterapia di prima linea, può essere ragionevole riproporre uno schema contenente cisplatino. Studi con taxolo e gemcitabina hanno dimostrato tassi di risposta intorno al 40%, che però è necessario confermare in studi prospettici randomizzati (10).

In base a uno studio randomizzato di fase III di confronto tra vinflunina e terapia di supporto, il trattamento chemioterapico ha evidenziato un tasso di risposta dell'8,6% e un beneficio clinico con miglioramento in termini di sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto. Sulla base di questo studio la vinflunina è stata approvata da EMA (non da FDA) per questa indicazione e dovrebbe essere considerato il trattamento standard della malattia metastatica dopo terapia di prima linea con schemi contenenti cisplatino (11) (LE1-). In realtà, di fatto, in relazione al suo profilo di tossicità l'uso di questo farmaco non è stato particolarmente diffuso e ancora oggi vengono preferiti agenti chemioterapici alternativi.

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	La vinflunina può essere presa in considerazione nel trattamento di pazienti con neoplasia della vescica metastatica, in progressione dopo chemioterapia contenente cisplatino	Positiva debole

7.1.2 Immunoterapia

Nel trattamento delle neoplasie vescicali sono stati testati diversi inibitori di *check-point* immunitario con bersaglio PD-1 (Programmed Death-1) e PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), che sono in grado di riattivare il sistema immunitario contro la patologia oncologica.

Diverso è lo stato di avanzamento del programma di sviluppo nelle neoplasie vescicali di questi farmaci. I farmaci con dati più maturi di attività ed efficacia sono il pembrolizumab, l'atezolizumab e il nivolumab.

a) Atezolizumab (MPDL3280A) è un anti PD-L1 testato nello studio di fase II IMvigor 210: in questo studio erano pre-

viste due coorti, una di seconda linea con pazienti pretrattati con cisplatino e una di prima linea in pazienti non idonei a ricevere platino.

Nella prima coorte, i pazienti che esprimevano PD-L1 avevano una mediana di sopravvivenza di 11,4 mesi ma soprattutto presentavano una sopravvivenza a un anno del 48% (12). Nella seconda coorte, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 la mediana di sopravvivenza era di 15,9 mesi, con il 57% dei pazienti vivi a un anno (13).

Sulla base di questi risultati il farmaco ha avuto l'approvazione per il trattamento di seconda linea e sarà presto disponibile in Italia. Lo studio randomizzato di confronto fra chemioterapia e atezolizumab in prima linea non ha raggiunto l'obiettivo primario di aumentare significativamente la sopravvivenza globale.

b) Pembrolizumab (MK-3475), un anticorpo anti-PD-1, è stato approvato dall'FDA sulla base dei risultati di uno studio di fase I che mostrava una percentuale di risposte obiettive pari al 38% in pazienti con espressione di PD-L1. Questo dato è stato poi confermato dall'unico studio di fase III realizzato con immunoterapia in seconda linea. Il confronto, nei 542 pazienti arruolati, tra pembrolizumab e chemioterapia di seconda linea (paclitaxel, docetaxel, o vinflunina) (KEYNOTE-045) ha mostrato che pembrolizumab è associato a una sopravvivenza significativamente migliore (10,3 vs 7,4 mesi) con una minore percentuale di eventi avversi correlati al trattamento (14). Ancora una volta tuttavia il dato più rilevante è la differenza nella percentuale di pazienti vivi a un anno: 43,9% vs 30,7%.

c) Nivolumab è attualmente approvato da FDA per il trattamento di pazienti in progressione a meno di un anno dopo terapia con CDDP. Lo studio *single-arm, open-label* CheckMate 275 (NCT02387996) (nivolumab, alla dose di 3 mg/kg IV ogni due settimane in pazienti pretrattati (N=265) ha dimostrato una Progression Free Survival (PFS) mediana di 2 mesi e una sopravvivenza globale mediana di 8,7 mesi, anche se il dato più interessante è la percentuale del 47% di pazienti vivi a un anno (15). Le evoluzioni terapeutiche in corso potrebbero anche modificare il trattamento di questi pazienti portando alla riduzione dell'impiego dei chemioterapici a favore della terapia immunologica.

Bibliografia

- Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23:406-10.
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.
- Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42:50-4.
- Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy:

5. EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol 2012; 30:1107-13. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23:4602-8.
6. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol 2011;12: 211-4.
7. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012; 30:191-9.
8. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II—results of EORTC study 30986. J Clin Oncol 2009; 27:5634-9.
9. Yafi FA, North S, Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. Curr Oncol 2011;18:e25-34.
10. Albers P, Park SI, Niegisch G, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. Ann Oncol 2011; 22:288-94.
11. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009; 27:4454-61.
12. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389:67-76.
13. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. Lancet 2016; 387:1909-20.
14. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al, KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2017;376(11):1015-26.
15. Sharma AP, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;11:1590-8.

7.2 Radioterapia stereotassica ablativa per oligometastasi e/o oligoprogressione

La progressione metastatica rimane la causa principale di mortalità nei pazienti con carcinoma della vescica urinaria. Sebbene la terapia sistemica sia a tutt'oggi il fulcro della terapia nel carcinoma vescicale metastatico, esistono alcune condizioni cliniche selezionate in cui è possibile considerare approcci alternativi:

- Pazienti unfit per il trattamento sistemico
- Pazienti con scarso carico di malattia
- Pazienti con localizzazioni secondarie in siti scarsa-

mente accessibili alle terapie sistemiche (ad esempio, l'encefalo)

- Malattia sintomatica.

In queste particolari situazioni, un approccio locale può assumere un ruolo significativo, e dovrebbe pertanto essere attentamente considerato (LE 2+). Innanzitutto, dal momento che l'età media alla diagnosi di carcinoma vescicale metastatico è pari a 69 anni, e che l'eziologia di malattia è strettamente correlata al fumo, la maggioranza dei pazienti presenta comorbidità severe correlate all'abitudine tabagica, che possono rappresentare una controindicazione alla terapia sistemica. Per questo motivo, sono stati studiati diversi approcci meno invasivi e di carattere locale, applicabili ai pazienti con scarso carico di malattia. La definizione di carcinoma metastatico, infatti, racchiude un'ampia variabilità clinica, comprendendo pazienti con singola localizzazione ossea o dei tessuti molli (linfonodi) e pazienti con diffusa disseminazione viscerale. Negli ultimi venti anni, è stato coniato e ampiamente discusso in ambito oncologico il concetto di malattia oligometastatica (1). Questa condizione può essere considerata come uno stato intermedio tra la malattia metastatica limitata e la malattia metastatica disseminata. Gli sviluppi tecnologici in radioterapia, con l'avvento della radioterapia stereotassica ablativa (Stereotactic Ablative Radiotherapy, SART) hanno offerto uno strumento terapeutico non invasivo e gravato da bassa tossicità, utilizzabile allo scopo di procrastinare ulteriori approcci terapeutici. La SART è stata studiata in diversi ambiti di malattia oligometastatica, come nel *setting* della patologia polmonare, colo-rettale, prostatica e mammaria (2-6). Tuttavia, ad oggi, sono disponibili pochi risultati sul carcinoma vescicale; questo dato può essere motivato dalla storia naturale e dalla prognosi infausta dello stadio metastatico della neoplasia uroteliale (7-11). Un report su 16 pazienti con metastasi encefaliche da carcinoma vescicale ha dimostrato una scarsa efficacia, in particolare nel caso di multiple localizzazioni trattate con irradiazione panencefalica (sopravvivenza mediana: 2 mesi, *range* 0,5-11 mesi) (10). Una migliore sopravvivenza è stata osservata in seguito a radiochirurgia (SART in singola frazione) (sopravvivenza mediana: 12 mesi) o a chirurgia seguita da radioterapia adiuvante (sopravvivenza mediana: 7,75 mesi), probabilmente per la presenza di un minore carico di malattia e per le migliori condizioni cliniche generali dei pazienti trattati. L'inclusione della SART nella strategia terapeutica delle metastasi encefaliche da neoplasie uroteliali ha permesso di ottenere un eccellente controllo locale in un report di 62 pazienti (11). Una *survey* effettuata tra i Radioterapisti Oncologi lombardi ha evidenziato che nel 2012, il 9% di tutti i pazienti trattati in Lombardia con qualunque tipo di trattamento radioterapico per carcinoma vescicale, ha ricevuto SART per malattia oligometastatica (12). Le casistiche finora pubblicate di pazienti trattati con SART includono pochi casi di carcinoma uroteliale (ad esempio, il 3,2% nella serie di 95 pazienti pubblicata da Jerezek-Fossa et al., 5). Nel report sulla SART per singole metastasi linfonodali addominali (69 pazienti, 94 lesioni, dose 24-36 Gy in 3 frazioni) la percentuale di carcinomi uroteliali era pari all'11% (3). Considerando l'intera coorte e le differenti istologie di tumore primitivo, i tassi di *in-field progression-free-interval* attuariale a tre anni,

progression-free survival e *overall-survival* erano rispettivamente del 64,3%, dell'11,7% e del 49,9%. Il *pattern of failure* osservato è stato prevalentemente *out-field*. Come previsto, i carcinomi uroteliali appartenevano al gruppo delle istologie a prognosi sfavorevole, contrariamente ad altri istotipi come la neoplasia prostatica e il carcinoma renale oligometastatico (3). In una serie di 11 pazienti (19 lesioni) trattati con SART (30 Gy in 3-5 frazioni) per carcinoma uroteliale (10 carcinomi vescicali, 1 carcinoma uretrale), dopo 20 mesi dalla radioterapia, 3 pazienti erano liberi da malattia e 2 vivi con malattia. La tossicità osservata è stata minima, con un unico evento di grado 1 (13). In tutte le serie presentate, la SART per carcinoma vescicale oligometastatico è stata effettuata senza l'aggiunta di trattamento chemioterapico. Questa scelta è stata effettuata coerentemente con quanto indicato dalle Linee Guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), secondo le quali non è indicata la somministrazione concomitante di chemioterapia con la radioterapia ipofrazionata nel carcinoma vescicale (14). Da sottolineare anche la presenza di alcuni lavori che mostrano una buona efficacia della SART nel tumore uroteliale primitivo a livello renale, non candidato alla chirurgia radicale (15).

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	La SART può essere proposta per oligometastasi e/o oligorecridiva nei pazienti non candidati alla terapia sistemica per comorbidità e/o sede della metastasi (ad esempio, encefalo)	Positiva debole

Bibliografia

- Desai NB, Laine AM, Timmerman RD. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for oligometastatic cancer. *Br J Radiol* 2017;90(1070).
- Hanna GG, Landau D. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27(5):290-7.
- Jereczek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S, et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol* 2014;37(3):227-33.
- Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:889-97.
- Jereczek-Fossa BA, Bossi-Zanetti I, Mauro R, et al. CyberKnife robotic image-guided stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: A prospective evaluation of 95 patients/118 lesions. *Strahlenther Onkol* 2013;189:448-55.
- Jereczek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Isolated Lymph Node Recurrent Prostate Cancer: Single Institution Series of 94 Consecutive Patients and 124 Lymph Nodes. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(4):e623-e632.
- Rodríguez-Ruiz ME, San Miguel I, Gil-Bazo I, et al. Pathological vertebral fracture after stereotactic body radiation therapy for lung metastases. Case report and literature review. *Radiat Oncol* 2012; 7:50.
- Kolla SB, Hemal AK. An unusual case of transitional cell carcinoma of renal pelvis presenting with brain metastases. *Int Urol Nephrol* 2007;39(3):747-50.
- Moon KS, Jung S, Lee KH, Hwang EC, Kim IY. Intracranial metastasis from primary transitional cell carcinoma of female urethra: case report & review of the literature. *BMC Cancer* 2011; 11:23.
- Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Kupelian PA, et al. Brain metastases from bladder carcinoma: presentation, treatment and survival. *J Urol* 2002;167(6):2419-22.
- Fokas E, Henzel M, Engenhardt-Cabillic R. A comparison of radiotherapy with radiotherapy plus surgery for brain metastases from urinary bladder cancer. Analysis of 62 patients. *Strahlenther Onkol* 2010;186(10):565-71.
- Jereczek-Fossa BA, Colombo R, Magnani T, et al. Urinary bladder preservation for muscle-invasive bladder cancer: a survey among radiation oncologists of Lombardy, Italy. *Tumori* 2015;101(2):174-8.
- Augugliaro M, Zerini D, Fodor C, et al. Stereotactic body radiotherapy or intensity-modulated radiation therapy for oligometastatic transitional cell carcinoma: a retrospective analysis of 10 patients. *Congresso AIRO, Rimini 2016 (abstract)*.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Guidelines on Bladder Cancer. Version 1.2018 - January 8, 2018.
- Staehler M, Bader M, Schlenker B, et al. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. *J Urol* 2015;193(3):771-5.

7.3 Radioterapia sintomatico-paliativa (Emostatica/Osso/Encefalo/Altre sedi)

La radioterapia a intento sintomatico-paliativo 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 (1). In letteratura sono pochi gli studi che confrontano diversi schemi di frazionamento. Srinivasan et al. (2) 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. (3) 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 (4) 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 ipofrazionamento. 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 (5-9). In uno studio di *dose escalation* (10) 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 (11). 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 (12-14).

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con malattia pelvica o metastasi sintomatiche la radioterapia è efficace e dovrebbe essere proposta	Positiva forte

Bibliografia

- Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(26):2913-9.
- 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)* 1994;6(1):11-3.
- 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* 2013;39(6):808-16.
- 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* 2000;47(2):379-88.
- McLaren DB, Morrey D, Mason MD. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother Oncol* 1997;43(2):171-4.
- Jose CC, Price A, Norman A, et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11(5):330-3.
- Zygogianni 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* 2013;18(2):407-12.
- 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* 2013;39(1):77-82.
- Dirix P, Vingerhoedt S, Joniau S, Van Cleynenbreugel B, Haustermans K. Hypofractionated palliative radiotherapy for bladder cancer. *Support Care Cancer* 2016;24(1):181-6.
- 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* 2012;83(5):e627-31.
- 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* 2015;47(7):1129-34.
- Rades D, Walz J, Schild SE, Veninga T, Dunst J. Do bladder cancer patients with metastatic spinal cord compression benefit from radiotherapy alone? *Urology* 2007; 69:1081-5.
- 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* 2010; 78(2):404-8.
- Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(26): 2913-9.

8 - PIANIFICAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

8.1 Set-up

Per una migliore riproducibilità del set-up, si può proporre:

- di mantenere una posizione supina con le braccia sul petto;
- di immobilizzare gli arti inferiori con poggia gambe mediante idonei dispositivi;

- sia che si utilizzi la tecnica 3D-CRT che quella IMRT, di trattare di norma l'intera vescica vuota;
- nel caso di irradiazione parziale dell'organo o di *boost* sulla sede del GTV, è proponibile mantenere la vescica parzialmente piena e l'utilizzo di tecniche IGRT.

8.2 Individuazione dei volumi di interesse

8.2.1 TC di simulazione

Sono proponibili i seguenti accorgimenti:

- acquisire immagini TC con sezioni di 3-5 mm da L5 fino al terzo prossimale dei femori;
- utilizzare il mezzo di contrasto I.V., che potrebbe essere utile per l'individuazione dei vasi e del GTV;
- adottare metodiche di fusione di immagini con RM e PET che potrebbero essere d'ausilio nella definizione dei volumi target e degli organi a rischio.

8.3 Definizione dei volumi radioterapici

I volumi radioterapici di interesse (CTV, PTV, OAR) sono variabili in funzione dell'iter radioterapico adottato.

8.3.1 CTV

a) Radioterapia esclusiva

L'evidenza sulla appropriata estensione dei volumi di trattamento (pelvi vs vescica) è limitata. I volumi di trattamento maggiormente utilizzati sono la "piccola pelvi" e la sola vescica (1, 2).

Gli alti tassi (circa 25%) di linfonodi iliaci positivi occulti evidenziati in diverse serie chirurgiche (3, 4) possono motivare l'irradiazione di un CTV con *pelvi estesa* in un sottogruppo di pazienti. D'altro canto il trial randomizzato BC2001 che prevedeva l'irradiazione della sola vescica, ha riportato un ridotto tasso di recidive linfonodali (5,8%) (5). In assenza di un elevato livello di evidenza sulla migliore strategia terapeutica nei pazienti con cNO, non esiste perciò un forte supporto all'irradiazione pelvica (6).

Il trattamento dei linfonodi pelvici è tuttavia stato praticato in alcuni grandi trials nordamericani (7, 8), a prezzo di una tossicità incrementata.

Sulla base dell'analisi dei vantaggi e svantaggi, potrebbe essere utile includere nel CTV i linfonodi pelvici nei pazienti inoperabili e in quelli operati con evidenza di invasione linfovaskolare (9).

Un'ulteriore strategia consiste nell'irradiazione parziale della vescica come *boost*. Infatti, sebbene abitualmente nel volume bersaglio clinico la vescica sia inclusa nella sua interezza (perché la malattia uroteliale determina spesso la presenza di tumore *in situ* a distanza dalle sedi neoplastiche evidenti), in casi molto selezionati può essere presa in considerazione un'irradiazione parziale della vescica associata a un'intensificazione della dose, se si adottano adeguati controlli di qualità (10-12).

La tecnica di irradiazione in due fasi con la seconda parte del trattamento eseguita con irradiazione parziale della vescica può essere considerata nei tumori situati nel trigono oppure lungo le pareti laterali della vescica (sedi soggette a minore mobilità). Inoltre, la neoplasia deve essere piccola e unifocale con una consistente evidenza di assenza di tumore *in situ* o di coinvolgimento ureterale.

I tumori localizzati sulla cupola vescicale, a causa della estrema variabilità del riempimento vescicale e del rischio di *geographical miss*, dovrebbero prevedere il trattamento dell'intera vescica, come pure i casi con:

- tumore multifocale;
- sede della neoplasia non individuata in maniera estremamente precisa a causa di una carenza di documentazione o imaging;
- TURBT completa (asportazione totale del tumore che non rende identificabile la sede);
- vescica *in toto* piccola rispetto alla grandezza del tumore e alla sua estensione microscopica.

I volumi bersaglio clinici proponibili per le tre opzioni di trattamento potrebbero essere (13-17):

1) Irradiazione "bladder only":

CTV: vescica *in toto* con un margine di 0,5 cm sull'eventuale diffusione di malattia extravesicale visibile.

2) Irradiazione pelvica:

CTV 1: comprende la vescica *in toto* e i linfonodi iliaci interni, esterni, otturatori, presacrali e perivescicali.

CTV2 o CTV boost: comprende la vescica *in toto* con un margine di 0,5 cm sull'eventuale diffusione di malattia extravesicale visibile o in casi selezionati solo la sede di malattia (v.infra).

3) Irradiazione "bladder sparing":

CTV1: comprende la vescica *in toto* con un margine solitamente di 0,5 cm sull'eventuale diffusione di malattia extravesicale visibile.

CTV2 o CTV boost: comprende il GTV (malattia macroscopica residua dopo TURBT, visibile alla cistoscopia o attraverso imaging TC o RM) e/o la sede originale del tumore (identificata o dalla diretta visualizzazione o dall'imaging e dalla cistoscopia pre-TURV) con l'aggiunta di un margine di 1 cm nella parete vescicale sana adiacente. Include anche le eventuali sedi di estensione extravesicale di malattia con l'aggiunta di 0,5 cm.

La contornazione della vescica *in toto* è da intendersi come organo solido delineando la superficie esterna della parete vescicale, aggiungendo 0,5 cm di margine sulle sedi di malattia extravesicale (11, 17).

Altri autori hanno proposto di contornare il CTV dando alla parete esterna della vescica 6 mm di margine e 10 mm in caso di estensione extravesicale per una migliore copertura della malattia microscopica (18, 19).

L'inclusione dell'intera vescica nel CTV trova il suo razionale nella multifocalità con la quale si presenta o recidiva e

nella difficile identificazione e contornazione delle sedi di estensione microscopica della neoplasia sulla TC di simulazione. Poiché il CTV deve includere tutto l'urotelio, gli eventuali diverticoli e cistoceli presenti devono essere inclusi nella contornazione del CTV.

Dalle casistiche chirurgiche è emerso che in presenza di tumore multifocale, di tumore *in situ* o di coinvolgimento del trigono o del collo vescicale, il rischio di coinvolgimento dell'uretra prossimale nel maschio è elevato (25-30%) (20-22). Quindi, in presenza di tali fattori di rischio si può proporre di includere l'uretra prossimale e la ghiandola prostatica nel CTV.

Il fattore di rischio di coinvolgimento dell'uretra nella donna è rappresentato dalla sede tumorale nel collo vescicale. In presenza di tale fattore di rischio potrebbe essere considerata l'inclusione dell'uretra pelvica e dello sfintere vescicale nella donna (16, 17).

Infine, in presenza di N+ clinici può anche essere considerato, in casi assai selezionati, il sovradosaggio della malattia *bulky* linfonodale fino alle dosi consentite dai *constraints* degli organi critici.

b) Radioterapia postoperatoria (23-26)

Come riportato nel Capitolo 5, per la RT postoperatoria è auspicabile che i pazienti siano inseriti in studi clinici controllati e che essa sia adottata in funzione del rischio di recidiva legato allo stadio patologico e allo stato dei margini.

1) Margini chirurgici negativi (R0)

CTVn: linfonodi pelvici

2) Margini chirurgici positivi (R1)

CTVn (linfonodi pelvici) + **CTVcb** (letto operatorio)

Il **CTVn**: comprende i linfonodi presacrali, gli iliaci comuni distali bilaterali, gli iliaci esterni, interni, otturatori.

Il **CTVcb**: comprende il letto operatorio con i tessuti pararettali anterolaterali e tutti i tessuti pelvici che circondavano la vescica vuota intatta e la vagina prossimale o la prostata nel preoperatorio. Inoltre l'intestino non dovrebbe essere escluso dal CTV.

c) Radioterapia palliativa

CTV: intera vescica (27, 28).

8.3.2 PTV

a) Radioterapia esclusiva

Poiché le catene linfonodali sono poco mobili è sufficiente un margine per le incertezze di posizionamento che è di circa 5-7 mm (margine isotropico variabile tra 5 e 7 mm). Invece, per il target vescicale, il maggior contributo al margine è dovuto all'*organ motion*, più che alle incertezze di *set up*. Poiché l'*organ motion* non è uniforme (maggiore movimento vescicale in direzione superiore, seguito da movimenti in direzione anteriore e posteriore, con minor movimento in direzione caudale) sarebbe più corretto un margine anisotropico rispetto al tradizionale margine isotropico di 1,5-2 cm (29).

In assenza di estensione extravesicale si considerano generalmente adeguati margini di espansione anteriore, posteriore e laterale di 1,5-2 cm, craniale di 2-2,5 cm, inferiore di 1-1,5 cm (11, 17).

Tali margini possono comunque essere ridotti in presenza di controlli di qualità che prevedono CBCT o ecografie, e sono quindi variabili nei diversi centri.

Nel trattamento a vescica vuota il margine può essere di circa 10-15 mm (16, 30).

b) Radioterapia postoperatoria

PTV: CTV + 0,5-0,7 cm (24)

c) Radioterapia palliativa

PTV: CTV + 1 cm (27, 28)

8.3.3 Organi a rischio (OR)

Retto: la contornazione del retto dovrebbe includere retto e ano e dovrebbe essere eseguita dalla giunzione rettosigmoidea identificata sulla ricostruzione sagittale fino alle tuberosità ischiatiche inferiormente.

Intestino: è preferibile contornare tutto il volume di cavità peritoneale che può contenere anse di intestino tenue, colon e sigma, piuttosto che le singole anse intestinali. La cavità peritoneale potrebbe essere contornata fino a 3 cm al di sopra del limite del PTV.

Teste femorali: si possono contornare dal limite superiore della testa femorale al limite inferiore del piccolo trocantere (16, 24).

Nel trattamento postoperatorio si possono aggiungere anche:

Ossa pelviche: potrebbero essere contornate per evitare *hot spots*, con limite superiore 1 cm al di sopra del CTVn e inferiore 1 cm sotto l'estensione del CTVcb.

Deviazione urinaria: dovrebbe essere esclusa per limitare il rischio di complicazioni alla **stomia**.

Stomia esterna: dovrebbe essere contornata per escluderla dall'irradiazione (24).

Neovescica: constraints ancora in fase di definizione.

a) Radioterapia palliativa

OAR: retto, vescica, teste femorali (27, 28)

8.4 Elaborazione del piano di trattamento, prescrizioni e vincoli di dose proponibili

a) Radioterapia esclusiva

Le dosi raccomandate di norma per il trattamento "*bladder only*" sono 64-66 Gy in 32-34 frazioni quotidiane.

Nel trattamento in due fasi con "*bladder sparing*" vengono proposti 50 Gy in 25 frazioni per la fase 1 e 14-16 Gy in 7-8 frazioni per il volume ridotto.

Le dosi del trattamento con irradiazione della pelvi sono generalmente di 40-46 Gy sulla regione pelvica linfonodale e *boost* sequenziale sulla vescica fino a 64-66 Gy con frazionamento convenzionale 1,8-2 Gy/die.

Secondo le raccomandazioni ICRU il 95% del PTV deve ricevere almeno il 95% della dose, il 98% del PTV deve ricevere almeno il 90% della dose e il 3% del volume non dovrebbero ricevere più del 107% della dose.

La tecnica standard prevede una radioterapia conformazionale tridimensionale. Il vantaggio della tecnica a intensità modulata (IMRT) o similari con tecniche rotazionali (VMAT, Tomoterapia ecc.) non è stato dimostrato in questa specifica indicazione, sebbene in altre patologie pelviche, in caso di irradiazione dei linfonodi, sia stato segnalato un maggior risparmio dell'intestino (16,17, 31).

Inoltre, l'*organ motion* tipica della vescica rende l'*adaptive radiotherapy* una opzione terapeutica di interesse, poiché dovrebbe consentire un'adeguata copertura del volume bersaglio limitando l'irradiazione degli organi a rischio (32, 33).

b) Radioterapia postoperatoria

Le dosi proposte, in assenza di residuo macroscopico di malattia, sono di norma di 45-50,4 Gy sulle regioni linfonodali pelviche con un *boost* fino a 54-60 Gy sulle sedi degli eventuali margini microscopicamente positivi e nelle aree di estensione extracapsulare dei linfonodi.

Vincoli di dose delle terapie radicali

Per la valutazione dei vincoli di dose agli organi a rischio si può proporre come riferimento la monografia QUANTEC.

c) Radioterapia palliativa

Il trattamento radiante a scopo palliativo ha un ruolo importante nei tumori della vescica per alleviare i seguenti sintomi: ematuria, disuria e dolore con una bilanciata tossicità. La migliore schedula di trattamento per una EBRT palliativa sulla vescica è ancora oggetto di dibattito. Le classiche schedule dell'ipofrazionamento (30 Gy in 10 sedute - 20 Gy in 5 sedute) appaiono un'opzione valida nei pazienti con ematuria macroscopica unfit per la chirurgia (34-27).

8.5 Frazionamenti

8.5.1 Radioterapia esclusiva, Radioterapia preoperatoria, Radioterapia postoperatoria

Non esiste un consenso generale riguardo il frazionamento nel carcinoma della vescica. È normalmente praticato il frazionamento convenzionale, visti i risultati non soddisfacenti delle esperienze con frazionamenti non convenzionali della dose (2,13, 41-45).

8.5.2 Radioterapia palliativa

Un importante e già ricordato trial randomizzato multicentrico del Medical Research Council (MRC), il trial BA09, ha valutato l'efficacia e la tossicità di due schemi di ipofrazionamento nella palliazione dei sintomi di pazienti affetti da carcinoma della vescica. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di sollievo dai sintomi quali frequenza urinaria, nicturia, ematuria e disuria fra i pazienti trattati con 35 Gy in 10 frazioni vs 21 Gy in 3 frazioni a giorni alterni (64% vs 71% p=0,192) (27).

A scopo palliativo possono pertanto essere utilizzati schemi di ipofrazionamento spinto (7 Gy x 3) o moderato (3 Gy x 10, 4 Gy x 5) e in alcune circostanze può anche essere presa in considerazione l'ipotesi di una singola frazione di 6-8 Gy.

8.5.3 Radioterapia stereotassica

La radioterapia stereotassica nei tumori vescicali è stata proposta nella recidiva di malattia e nelle oligometastasi, con dosi per frazione diverse (vedi capitolo 7).

Bibliografia

1. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG Genitourinary Cancer Studies. Vol. 2012. Philadelphia: RTOG; 2012.
2. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1477-88.
3. Buscarini M, Josephson DY and Stein JP. Lymphadenectomy in bladder cancer: a review. *Urol Int* 2007;79:191-9.
4. Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J Urol* 2004;172:85-9.
5. Huddart RA, Hall E, Hussain SA, et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: Results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:261-9.
6. Mirza A and Choudhury A. Bladder Preservation for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer* 2016, 2 151-63.
7. Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A, Mohsin R, Zaeem A. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: Single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82: 457-62.
8. Coen JJ, Zietman AL, Kaufman DS, Shipley WU. Benchmarks achieved in the delivery of radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007; 25: 76-84.
9. Goldsmith B, Baumann BC, He J, et al. Occult pelvic lymph node involvement in bladder cancer: Implications for definitive radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 603-10.
10. Pointreau Y, Klotz S, Denis F, Durdux C. Bladder cancer. *Cancer Radiother* 2010;14 (Suppl 1):S189-97.
11. Régnier E, Nguyen TD, Beckendorf V, Lagrange JL. Bladder cancer radiotherapy margins. *Cancer Radiother* 2013; 17(5-6):470-6.
12. Cowan RA, McBain CA, Ryder WR. Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:197-207.
13. Yavuz AA, Yavuz MN, Ozgur GK, et al. Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):734-45.
14. Zouhair A, Ozsahin M, Schneider D, et al. Invasive bladder carcinoma: a pilot study of conservative treatment with accelerated radiotherapy and concomitant cisplatin. *Int J Cancer* 2001;96:350-5.
15. Pos FJ, van Tienhoven G, Hulshof MC, Koedooder K, González González D. Concomitant boost radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2003;68:75-80.
16. Riou O, Chauvet B, Lagrange J-L, et al. Radiotherapy of bladder cancer. *Cancer Radiother* 2016; Suppl: S196-9.
17. Hindson BR, Turner SL, Millar JL, et al; on behalf of the RANZCR Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group (FROGG). Australian & New Zealand Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group: 2011 consensus guidelines for curative radiotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56: 18-30.
18. Jenkins P, Anjarwalla S, Gilbert H, Kinder R. Defining the clinical target volume for bladder cancer radiotherapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1379-84.
19. Kefer JC, Voelzke BB, Flanigan RC, et al. Risk assessment for occult malignancy in the prostate before radical cystectomy. *Urology* 2005;66:1251-5.
20. Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JA, Cookson MS. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with

- transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167:502-5.
21. Coloby PJ, Kakizoe T, Tobisu K and Sakamoto M. Urethral involvement in female bladder cancer patients: mapping of 47 consecutive cysto-urethrectomy specimens. *J Urol* 1994;152 (5 Pt 1):1438-42.
 22. Chen ME, Pisters LL, Malpica A, Pettaway CA, Dinney CP. Risk of urethral, vaginal and cervical involvement in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a contemporary cystectomy series from M.D. Anderson Cancer Center. *J Urol* 1997;157:2120-3.
 23. Baumann BC, Guzzo TJ, He J, et al. Bladder cancer patterns of pelvic failure: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013; 85: 363-9.
 24. Baumann BC, Bosch WR, Bahl A, et al. Development and Validation of Consensus Contouring Guidelines for Adjuvant Radiation Therapy for Bladder Cancer After Radical Cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 78-86.
 25. Reddy AV, Christodouleas JP, Wu T, Smith ND, Steinberg GD, Liauw SL. External Validation and Optimization of International Consensus Clinical Target Volumes for Adjuvant Radiation Therapy in Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 740-6.
 26. Christodouleas JP, Hwang WT, Baumann BC. Adjuvant Radiation for Locally Advanced Bladder Cancer? A Question Worth Asking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94:1040-2.
 27. 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* 2000; 47(2): 379-88.
 28. Dirix P, Vingerhoedts S, Joniau S, Van Cleynenbreugel B, Haustermans K. Hypofractionated palliative radiotherapy for bladder cancer. *Support Care Cancer* 2016; 24: 181-6.
 29. Mc Bain CA and Logue JP. Radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: treatment planning and delivery in the 21st century. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 42-8.
 30. Mangar SA, Miller NR, Khoo VS, et al. Evaluating inter-fractional changes in volume and position during bladder radiotherapy and the effect of volume limitation as a method of reducing the internal margin of the planning target volume. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20: 698-704.
 31. Foroudi F, Wilson L, Bressel M, et al. A dosimetric comparison of 3D conformal vs intensity modulated vs volumetric arc radiation therapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol* 2012; 7:111.
 32. Pos F, Remeijer P. Adaptive management of bladder cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20: 116-20.
 33. Kibrom AZ, Knight KA. Adaptive radiation therapy for bladder cancer: a review of adaptive techniques used in clinical practice. *J Med Radiat Sci* 2015; 62: 277-85.
 34. 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* 2013; 39: 808-16.
 35. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, 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* 2009; 73(4):833-7.
 36. Mak RH, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int* 2008;102(9 Pt B): 1345-53.
 37. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000;5(6):471-6.
 38. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Results of a phase III randomized trial of synchronous chemoradiotherapy (CRT) compared to radiotherapy (RT) alone in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) (BC2001 CRUK/01/004). *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl 15).
 39. Pos FJ, Hart G, Schneider C and Sminia P. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1168-73.
 40. Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, Horenblas S, Hart AA and Bartelink H. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 525-30.
 41. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994; 33: 397-402.
 42. Edsmyr F, Andersson L, Esposti PL, Littbrand B, Nilsson B. Irradiation therapy with multiple small fractions per day in urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 1985; 4 (3) 197-203.
 43. Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75: 34-43.
 44. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(33):4912-8.
 45. 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* 2013; 39: 77-82.
-
- ## 9 - TOSSICITÀ DA TRATTAMENTO RADIOTERAPICO E DA TERAPIA SISTEMICA PER NEOPLASIA VESCICALE
- ### 9.1 Introduzione
- La terapia trimodale (TTM), che utilizza la sinergia terapeutica dell'associazione di TURV, radioterapia e chemioterapia, costituisce una valida opzione di trattamento per pazienti con tumore della vescica muscolo-invasivo (1).
- La TURV con la radioterapia assicura il controllo locale del tumore. L'aggiunta alla radioterapia della chemioterapia concomitante sistemica si propone un effetto radiosensibilizzante.
- La TTM richiede un'importante *compliance* del paziente. Lo scopo di questo approccio è quello di conservare la vescica e quindi preservare la qualità della vita dei pazienti, senza compromettere i risultati oncologici (2, 3, 4).
- Il trattamento radiante delle neoplasie vescicali è in genere ben tollerato ma può comportare effetti collaterali loco-regionali che si manifestano principalmente a carico degli apparati genito-urinario e gastro-intestinale.
- Le manifestazioni cliniche degli effetti collaterali loco-regionali, riferiti al trattamento radioterapico, possono presentarsi nel corso della radioterapia o poco dopo la sua conclusione (effetti acuti, definizione: durante la radioterapia ed entro 90 giorni dal termine della stessa) oppure dopo

mesi o addirittura anni dal termine del trattamento (effetti tardivi).

È raccomandata la rilevazione di eventuali effetti collaterali acuti e tardivi utilizzando scale di valutazione e di classificazione della tossicità quali la scala RTOG, proposta dal Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (5), il sistema Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (6) o la scala SOMA/LENT (7). L'impiego di diverse scale di valutazione degli effetti indesiderati e la mancanza di dati in letteratura chiaramente riconducibili agli effetti indesiderati rende difficile riportarne la loro corretta incidenza.

I dati riportati in questo Capitolo fanno riferimento a trattamenti radianti con finalità radicali che prevedono dosi totali e frazionamenti standard. Di seguito verranno riportati i possibili effetti collaterali, legati alla radioterapia nel trattamento della neoplasia vescicale, a carico del distretto gastro-intestinale e genito-urinario, con i possibili interventi terapeutici che possono essere messi in atto per controllarli. È opportuno precisare che i livelli di evidenza a riguardo rientrano nelle categorie più basse della classificazione SIGN; diventa quindi difficile poter formulare puntuali raccomandazioni cliniche.

9.2 Effetti collaterali gastro-intestinali (GI)

L'impiego della Radioterapia Conformazionale (3D-CRT), oggi requisito minimo indispensabile per il trattamento del tumore della vescica, permette di ottenere un buon profilo di tossicità. L'utilizzo della radioterapia a intensità modulata (IMRT) può consentire una ulteriore riduzione degli effetti collaterali, grazie all'elevato gradiente di dose che porta a un importante risparmio dell'intestino. Anche la tecnica IGRT può incrementare l'accuratezza della somministrazione della dose. Quindi, le continue innovazioni tecnologiche in ambito oncologico radioterapico e la ricerca in campo radiobiologico consentiranno trattamenti sempre più personalizzati, con lo scopo di aumentare l'efficacia della radioterapia riducendone al contempo gli effetti collaterali.

9.2.1 Patogenesi e sintomatologia

Nel trattamento radiante del drenaggio linfatico pelvico bisogna valutare volumi e dosi di intestino tenue irradiato; infatti il grado di danno dipende dal tipo di frazionamento utilizzato (dose totale e dose per frazione) e dal volume di intestino irradiato (8, 9).

L'utilizzo della chemioterapia in associazione aumenta il grado di tossicità (10).

Clinicamente nel corso della radioterapia dello scavo pelvico possono insorgere dolore addominale e diarrea (11) come risultato del danno da radiazioni ionizzanti a livello della parete intestinale. Infatti, il trattamento radiante porta ad atrofia epiteliale e a riduzione del flusso ematico a livello della mucosa (12).

Gli effetti acuti di solito si risolvono a distanza di circa 3 settimane dal termine della radioterapia stessa attraverso la rigenerazione della mucosa intestinale dalle cellule staminali a livello delle cripte.

La tossicità tardiva, che si manifesta dopo mesi o anni dall'irradiazione dell'intestino tenue, è caratterizzata da un

corredo sintomatologico di malassorbimento con diarrea e dolore addominale. La diarrea cronica è dovuta ad alterazioni dell'assorbimento e ad alterazioni della flora intestinale (13). Complicanze molto rare (in meno dell'1% dei casi) si verificano in seguito a riduzione della micro-vascolarizzazione a livello della parete intestinale, con conseguente ischemia e fibrosi che possono portare a stenosi (14). Una recente pubblicazione sugli effetti collaterali tardivi del trattamento trimodale ha evidenziato una tossicità gastro-intestinale tardiva di grado 3 secondo la scala RTOG pari all'1,9% (15). Come per l'intestino tenue, anche per il crasso il danno precoce a livello tissutale è caratterizzato dalla perdita delle cellule che compongono la mucosa, da processi infiammatori acuti, da micro ascessi a livello delle cripte e dall'ispessimento endoteliale delle arteriole. L'alterazione endoteliale determina a sua volta sclerosi vascolare e fibrosi micro-vascolare, trombosi delle arteriole e conseguente neo-angiogenesi.

In particolare per quanto riguarda il colon-retto, lo sviluppo del danno tardivo può peggiorare gradualmente ed è legato a una compromissione della vascolarizzazione della parete rettale con ischemia a tutto spessore e fibrosi. La conseguenza dei processi ischemici è la formazione di teleangectasie che possono esitare in sanguinamenti per l'estrema fragilità dei capillari che le costituiscono. Quadri ischemici più gravi, assai rari, possono determinare ulcerazioni, formazione di fistole e ascessi (16). La proctite acuta si manifesta clinicamente con la comparsa di tenesmo, crampi addominali, alvo frequente con scariche mucose, diarrea, che rappresenta il sintomo più frequente (60-70% dei casi), e sanguinamento minore. La forma cronica, come già descritto, insorge dopo mesi o anni dalla fine del trattamento radioterapico e il sintomo tipico è la rettorragia.

9.2.2 Prevenzione e trattamento

La prevenzione degli effetti collaterali gastro-intestinali dovrebbe iniziare con la definizione accurata del profilo del singolo paziente prima di effettuare il trattamento radiante. Alcune caratteristiche cliniche del paziente quali l'età avanzata, il diabete mellito, le malattie vascolari, la presenza di noduli emorroidari, le malattie infiammatorie intestinali croniche, una pregressa chirurgia addomino-pelvica sembrano correlate a un rischio aumentato di effetti collaterali gastro-intestinali (17). L'utilizzo di una dieta priva di scorie potrebbe ridurre l'impatto dell'infiammazione da radiazioni ionizzanti sulla mucosa intestinale.

Per quanto riguarda il colon-retto, diversi medicinali (amifostina, sucralfato, acidi grassi) sono stati utilizzati nella prevenzione della proctite attinica ma con modesti risultati. Uno studio randomizzato di fase III non ha evidenziato un beneficio dall'uso di sucralfato topico (18).

9.2.3 Approcci terapeutici proposti

Per la sindrome da malassorbimento la terapia è necessaria nei periodi di acuzie e si basa su un corretto regime dietetico e sull'utilizzo di anti-infiammatori intestinali.

Per quanto riguarda il trattamento della proctite da radioterapia, non esistono studi clinici randomizzati a sostegno

del miglior approccio terapeutico. Nei pazienti con proctite acuta, il quadro clinico si risolve, nella quasi totalità dei casi, con trattamento sintomatico. Pur in assenza di evidenze forti, nella pratica clinica vengono comunemente utilizzati antidiarroici e preparati a base di aminosalicilati (mesalazina), salazopirina e cortisonici topici per favorire e accelerare il recupero della mucosa rettale; solo raramente si rende necessaria la sospensione della radioterapia per la risoluzione dei sintomi. Sono state proposte anche applicazioni topiche di preparati a base di acido ialuronico. Il sucralfato topico, come dimostrato anche in recenti lavori, sembra migliorare i sintomi della proctite (19). Per la proctite cronica post-attinica, il trattamento endoscopico, eseguito da endoscopisti esperti, pur in assenza di studi controllati, può essere considerato il trattamento di scelta specie in presenza di sanguinamenti non controllati dalla terapia medica (20). È opportuno precisare comunque che in caso di comparsa di sanguinamenti rettali dopo radioterapia, prima di poter formulare una diagnosi di proctite attinica è opportuno escludere altre cause di sanguinamento quali neoplasie intestinali.

Le tecniche endoscopiche più frequentemente utilizzate si basano sulla coagulazione con argon plasma e sull'uso di formalina. Le complicanze delle procedure con argon plasma sono rare, ma è importante inviare i pazienti in Centri di endoscopia con comprovata esperienza nella metodica soprattutto per la corretta selezione dei pazienti da trattare. L'instillazione topica di formalina è stata testata nei pazienti con ripetuti e importanti sanguinamenti, e il suo razionale si basa sulla necrosi coagulativa da contatto sul tessuto interessato (21).

La terapia con ossigeno iperbarico può essere proposta nelle forme di proctite cronica grave e refrattarie a ogni altro trattamento ed esplica la sua azione attraverso l'induzione della neo-vascolarizzazione con conseguente riduzione dell'ipossia tissutale (22).

9.3 Effetti collaterali genito-urinari (GU)

9.3.1 Patogenesi e sintomatologia

Le radiazioni ionizzanti sono responsabili della morte cellulare per danno diretto al DNA, morte cellulare in mitosi e danno di membrana. Inoltre, esse sono responsabili del danno vascolare. La proliferazione subendoteliale, l'edema e l'ispessimento della tonaca media, possono alterare e ridurre progressivamente la vascolarizzazione del tessuto irradiato. La deposizione di collagene può inoltre causare una cicatrizzazione anomala e l'ulteriore obliterazione dei vasi sanguigni, con conseguente ipossia tissutale e necrosi. La fibrosi può contribuire a impedire una successiva corretta rivascularizzazione. Precocemente si riscontrano infiammazione sottomucosa e perineurale, ulcerazione di superficie e atipie epiteliali (ad esempio, polimorfismi nucleari, ipercromatismo, citoplasma granuloso). Più tardivamente le modificazioni sono prettamente fibrovascolari e si manifestano con occlusioni luminali, ectasia vascolare e necrosi della parete vascolare (23). Questi eventi conducono all'ischemia della mucosa e al danno epiteliale. La formazione di ulcere, la neurite attinica e la fibrosi post-attinica sono la causa delle manifestazioni cliniche.

Gli effetti indesiderati a carico della vescica possono presentarsi sia in fase acuta (nei primi 90 giorni dall'inizio del trattamento) che tardiva (dopo 3 mesi dalla fine del trattamento).

Sintomi urinari quali pollachiuria, disuria, urgenza dovuti a cistite, si manifestano, con la massima intensità, mediamente intorno a 40-42 giorni dall'inizio del trattamento radioterapico (24). Gli effetti collaterali acuti più comuni causati dalle radiazioni ionizzanti includono la cistite transitoria. I sintomi acuti si risolvono in genere entro due settimane dopo il completamento della radiochemioterapia, tranne sporadiche segnalazioni contrarie (25) come quella di Fokdal et al., che in uno studio di tollerabilità di un protocollo modificato di terapia trimodale con dosi settimanali di cisplatino, hanno riferito che il 45% dei pazienti ha registrato cambiamenti nelle proprie abitudini vescicali e che, dopo un follow-up di 29 mesi, il 14% ha riportato un impatto del trattamento sulla funzionalità da moderato a grave (26).

Effetti collaterali urinari sono stati riportati anche da James et al. nello studio multicentrico di fase 3 di confronto fra RT con o senza chemioterapia sincrona. A un anno hanno riportato tossicità di 3° o 4° grado nell'1-3% dei pazienti. Non vi è stata una riduzione statisticamente significativa del volume vescicale a 1 e 2 anni (3). Altri studi hanno riportato che con un follow-up mediano di 5 anni, il 7-12% dei pazienti sperimentano tossicità tardive urinarie di grado RTOG 3 o più (15).

La tossicità vescicale di grado RTOG superiore a 3 è molto rara (27). Rödel et al. hanno riportato la loro esperienza di 18 anni con protocolli di conservazione della vescica. La tossicità acuta post-attinica vescicale era infrequente (2%) e gestita facilmente da trattamenti sintomatici. A un follow-up mediano di 5 anni, il 10% dei pazienti ha riportato una maggiore frequenza urinaria con nocturia, il 3% dei pazienti aveva un volume vescicale ridotto con intervalli di minzione minori di 2 ore. Il 2% della popolazione è stata sottoposta a cistectomia di salvataggio dovuta a vescica contratta (28). In una revisione retrospettiva di pazienti lungosopravvissuti trattati con terapia trimodale, Liberman et al. hanno riportato gli effetti urinari e sulla qualità della vita (23). Il 21% dei pazienti ha riportato ipersensibilità vescicale, contrazioni detrusoriali involontarie e incontinenza. L'11% delle pazienti donna ha necessitato di terapia medica. Nonostante l'elevata incidenza di sintomi urinari, la qualità globale della vita era buona.

9.3.2 Prevenzione e trattamento

La cistite attinica è una delle complicanze più frequenti della radioterapia per i tumori vescicali. Le manifestazioni cliniche spaziano da un *range* di sintomi minori, temporanei e irritativi quali dolore ed ematuria microscopica fino a complicanze più rare e severe quali macroematuria, vescica neurologica, incontinenza, formazione di fistole, necrosi. Le cistiti attiniche acute sono generalmente autolimitanti e trattate con sintomatici o semplice osservazione. In presenza di lievi sintomi sin dall'inizio del trattamento, è possibile intraprendere una profilassi con preparati a base di derivati del mirtillo (29) oppure a base di D-Mannosio che possono rappresentare un valido presidio limitando l'uso di farmaci antibiotici (30). Disturbi acuti di grado moderato possono

essere trattati con anti-infiammatori. L'uso di analgesici o cortisone per via sistemica può essere utile nelle fasi più acute. In caso di urinocoltura positiva deve essere somministrata terapia antibiotica mirata sulla scorta dell'antibiogramma. Le forme croniche, che possono manifestarsi per mesi e/o anni dopo la radioterapia, si manifestano principalmente con ematuria che può richiedere un trattamento temporaneo o anche molto protratto (31). La gestione comprende infusione endovenosa di liquidi, la trasfusione sanguigna se indicata e la cateterizzazione transuretrale con il lavaggio e l'irrigazione della vescica. Gli agenti orali o parenterali che possono essere usati per controllare l'ematuria includono estrogeni coniugati, pentossi polisolfato o WF10. I trattamenti antiaggreganti ed anticoagulanti devono essere rimodulati, e si devono monitorare i parametri di coagulazione come PT e PTT e il livello di piastrine. È consigliabile eseguire un'urinocoltura poiché le infezioni possono causare ematuria significativa. La cistoscopia con diatermocoagulazione dovrebbe essere effettuata immediatamente se il sanguinamento non si risolve con il lavaggio o se è richiesta una trasfusione o la rimozione di coaguli. Sono stati proposti altri trattamenti conservativi (per esempio: impiego intravesicale di prostaglandine, estratti placentari, etc.). Le opzioni di trattamento più aggressive includono l'embolizzazione selettiva delle arterie iliache interne, la diversione urinaria mediante nefrostomia percutanea o condotto intestinale, la cistectomia. La terapia iperbarica (HBOT) comporta la somministrazione di ossigeno al 100% a una pressione superiore a quella atmosferica. Il tasso di successo riportato dall'HBOT per la cistite da radiazioni varia dal 60% al 92%. È attualmente in corso uno studio multicentrico, doppio cieco, randomizzato, caso-controllo, per valutare l'efficacia dell' HBOT per le cistiti attiniche refrattarie (32).

Bibliografia

- Hussain SA, Stocken DD, Peake DR, et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2004;90(11):2106-11.
- Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:120-37.
- James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477-88.
- Krause FS, Walter B, Ott OJ, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 2011;31:985-90.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-6.
- Trotti A, Colevas D, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176-81.
- Rubin P, Constine LS 3rd, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH. EORTC Late Effects Working Group. Overview of late effects normal tissues. (LENT) scoring system. *Radiother Oncol* 1995;35:9-10.
- Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, Chao KS, Williamson J. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 855-66.
- Miller AR, Martenson JA, Nelson H, et al. The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 817-25.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
- Classen J, Belka C, Paulsen F, Budach W, Hoffmann W, Bamberg M. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (Suppl 3): 82-4.
- Hauer-Jensen M, Wang J, Boerma M, Fu Q, Denham JW. Radiation damage to the gastrointestinal tract: mechanisms, diagnosis, and management. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007; 1: 23-9.
- Yeoh E, Horowitz M, Russo A, et al. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *Am J Med* 1993; 95: 397-406.
- Birgisson H, Pålman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer – a systematic overview. *Acta Oncol* 2007; 46: 504-16.
- Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, 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* 2009;27:4055-61.
- Henson C. Chronic radiation proctitis: issues surrounding delayed bowel dysfunction post-pelvic radiotherapy and an update on medical treatment. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3(6):359-65.
- Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis. *Radiother Oncol* 2009; 93:153-67.
- O'Brien PC, Franklin CI, Poulsen MG, Joseph DJ, Spry NS, Denham JW. Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III trial- Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:442-9.
- McElvanna KI, Wilson A, Irwin T. Sucralfate paste enema: a new method of topical treatment for haemorrhagic radiation proctitis. *Colorectal Dis* 2014;16(4):281-4.
- Hanson B, MacDonald R, Shaukat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1081-95.
- Tsujinaka S, Baig MK, Gornev R, et al. Formalin instillation for hemorrhagic radiation proctitis. *Surg Innov* 2005;12: 123-8.
- Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med* 2002;29:4-30.
- Liberman D, Mehus B, Elliott SP. Urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. *Transl Androl Urol* 2014; 3:186-95.
- Majewski W, Tarnawski R. Acute and late toxicity in radical radiotherapy for bladder cancer. *Clin oncol (R Coll Radiol)* 2009;21(8):598-609.
- Koga F, Kihara K. Selective bladder preservation with curative intent for muscle-invasive bladder cancer: a contemporary review. *Int J Urol* 2012; 19(5):388-401.
- Fokdal L, Høyer M, Meldgaard P, von der Maase H. Long-term bladder, colorectal, and sexual functions after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004; 72(2):139-45.

27. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol.* 2012 Apr; 61(4):705-11.
28. Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061-71.
29. Hamilton K, Bennett NC, Purdie G et al. Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: a randomized double blinded, placebo controlled pilot study. *Support Care Cancer.* 2015; 23(1):95-102.
30. Martinez-Rodriguez R, Areal Calama J, Buisan Rueda O, et al. Practical treatment approach of radiation induced cystitis. *Actas Urol Esp* 2010;34(7):603-9.
31. Smit SG, Heyns CF. Management of radiation cystitis. *Nat Rev Urol.* 2010 Apr;7(4):206-14.
32. Zwaans BM, Chancellor MB, Lamb LE. Modeling and Treatment of Radiation Cystitis. *Urology.* 2016Feb;88:14-21.

10 - NUOVE TECNOLOGIE IN RADIOTERAPIA E PROSPETTIVE FUTURE

L'evoluzione delle tecnologie radioterapiche adottate nel trattamento dei tumori della vescica appare ben evidente nel campo della ricerca internazionale ma appare più quantitativamente limitata rispetto all'impiego per la cura di altre neoplasie del distretto pelvico. Questa osservazione è strettamente correlata alle indicazioni delle principali Linee Guida internazionali (NCCN 1.2018, EAU 2015) e nazionali (AIOM 2016) che vedono la cistectomia totale con dissezione linfonodale pelvica come trattamento primario dei tumori uroteliali della vescica (1-3); la terapia trimodale (TURV seguita da chemio-radioterapia) rimane un'opzione terapeutica alternativa come programma di preservazione della funzione d'organo (4). Sulla base delle esperienze maturate nelle ultime due decadi e i dati della letteratura la tecnica 3-D Conformazionale (3D-CRT) è da considerarsi standard in clinica radioterapica (5). La tecnica 3D-CRT ben si adatta al trattamento del solo volume vescicale ma può comportare un rischio più elevato di tossicità all'intestino tenue se sono irradiati i linfonodi pelvici iliaco-otturatori e ipogastrici (6). Il trattamento radioterapico nei diversi studi clinici è piuttosto variegato, alcuni includono nel Clinical Target Volume (CTV) l'intero volume vescicale, altri un volume parziale e altri ancora un volume esteso comprendente anche i linfonodi. Recentemente un gruppo di esperti ha pubblicato un *consensus* sulle Linee Guida da seguire nel *contouring* dei volumi di irradiazione dei pazienti avviati a radioterapia adiuvante postoperatoria (7). Pur non essendovi studi comparativi di fase III la Radioterapia a Intensità Modulata (IMRT) permette di conformare meglio la dose alla vescica e ai linfonodi pelvici, se il loro trattamento è indicato, con un migliore risparmio del retto, dell'intestino tenue e delle teste femorali (8). Dove disponibili sono state implementate tecniche a intensità modulata del fascio (IMRT) in associazione a Image Guided Radiation Therapy (IGRT) mediante "Cone-Beam CT" (CBCT) (8, 9). L'utilizzo di LINAC dotati IMRT e IGRT associati a TPS in grado di permettere la possibilità di pianificare il trattamento definendo con la massima precisione il CTV e il volume biologicamente attivo, ha permesso lo sviluppo di protocolli di radioterapia

più aggressivi basati su tecniche IMRT e con frazionamenti differenti (10, 11). Deve essere ulteriormente approfondito il ruolo delle nuove tecnologie nella preservazione d'organo indagando il valore della *partial bladder irradiation*, del *concomitant boost mediante SIB*, oppure, *con boost sequenziale* sul GTV. Queste metodiche hanno come obiettivo quello di una riduzione della tossicità agli organi a rischio (8, 9), ma i dati sono numericamente limitati senza evidenza di migliore *outcome* e limitata tossicità tardiva a 5 anni. L'introduzione nelle sale di trattamento della CBCT ha permesso di eseguire studi relativi ai margini GTV-CTV-PTV che devono essere adottati nel *planning* pre-trattamento e nelle verifiche del posizionamento (12). Il trattamento dei pazienti con vescica "vuota" sembra essere maggiormente consigliato pur essendo stato constatato il lento riempimento vescicale che può presentarsi durante una seduta radioterapica nell'arco di 20' o 30' (13). Il trattamento con vescica piena potrebbe essere indicato se è eseguita la IMRT con SIB ma i dati pubblicati sono preliminari (8). L'*Adaptive Radiotherapy*, una tecnica in via di valutazione nei tumori della vescica, è legata alle eventuali variazioni anatomiche inter-frazione legate, ad esempio, alla riduzione volumetrica del target o degli organi circostanti (intestino tenue e retto). Durante il corso del trattamento vengono quindi adeguati gli OAR e il PTV alle mutate conformazioni anatomiche (14-16). Nell'ottica della preservazione d'organo mediante trattamento trimodale, è in fase di sperimentazione una tecnica basata sulla pianificazione e simulazione con differenti volumi di riempimento vescicale in modo da utilizzare diversi piani di cura secondo il volume di riempimento vescicale (17). L'integrazione con l'ecografia sovrapubica durante il riposizionamento del paziente definisce il migliore piano di cura da utilizzare in relazione al volume vescicale (18). Per ottenere la massima riproducibilità del trattamento attualmente vi sono diverse esperienze in corso che stanno valutando la fattibilità dell'impianto di markers in oro peritumorale, nella parete vescicale, oppure, l'infiltrazione di un mezzo di contrasto (lipiodol) sotto guida cistoscopica (11,19, 20). In Centri dotati di specifica esperienza il consolidamento della dose radiante al volume macroscopico, potrebbe essere indicato mediante *brachiterapia interstiziale* eseguita con approccio *open* retro-pubico o chirurgico endoscopico anche mediante l'impiego del robot Da Vinci (21). Nei Centri dedicati e con l'adeguata *expertise*, secondo le recenti raccomandazioni GEC-ESTRO/ACROP, la brachiterapia interstiziale potrebbe essere utilizzata seguendo la giusta selezione del paziente. L'incidenza di effetti collaterali con la brachiterapia può essere consistente (spasmi vescicali, algie, coaguli ematici) con conseguente riduzione della positività dell'indice terapeutico di questa tecnica radioterapica invasiva (21). Le Linee Guida NCCN 1.2018 segnalano inoltre l'opzione della radioterapia Intraoperatoria (IORT) da adottare in Centri con elevato *expertise* sul residuo macroscopico pelvico in pazienti sottoposti a cistectomia radicale per stadio pT4 (22). I dati sulla IORT sono frammentari e non chiaramente esplicativi del beneficio di tale metodica. Esperienze preliminari sembrano indicare uno sviluppo d'impiego della *protonterapia* come tecnica che permette una strategia di "*escalating dose*" sul tumore macroscopico a seguito di un trattamento base con 3D-CRT o IMRT (23). I dati pubblicati sono frammentari, probabilmente viziati anche da

TABELLA I- Stato dell'arte della tecnologia in ambito oncologico radioterapico per la cura dei tumori vescicali: livelli di evidenza, grado e forza della raccomandazione con i metodi SIGN (www.sign.ac.uk)

Tecniche Radioterapiche	Note	Livello di evidenza SIGN	Grado di raccomandazione SIGN	Forza della raccomandazione SIGN
3D-CRT	Riferimento standard	1++	A	Positiva forte
IMRT	Tecnica evoluta- atteso F-up	2++	B	Positiva debole
IGRT	Tecnica evoluta-atteso F-up	2++	B	Positiva debole
IMRT-SIB	Trattamenti selettivi	2+	C	Negativa debole
Brachiterapia	Expertise per trattamenti selettivi	2+	C	Negativa debole
IORT	Centri con expertise	3	D	Negativa debole
Protonterapia	Centri con expertise- attesa casistica e F-up	3	D	Negativa debole

TABELLA II- Probabile trend delle forze di raccomandazione delle tecniche radianti nel tumore della vescica

Tecnica Radioterapica	Probabile trend della forza di raccomandazione
3D- CRT	A
IMRT	A
IGRT	A
Radioterapia "Adaptive"	B
Brachiterapia	C
IORT	D
Protonterapia	D

bias di selezione dei pazienti e non permettono di stabilire le reali potenzialità di questa tecnologia nella terapia dei tumori vescicali. Inoltre, con le tecniche attuali, il movimento "intra-fraction" del volume vescica mal si adatta probabilmente alla distribuzione spaziale selettiva del fascio di protoni.

10.1 Prospettive future

La tecnica radioterapica a medio termine più promettente per la cura dei tumori vescicali è la IMRT guidata dalle Immagini (IGRT). Questa tecnica potrebbe avere progressivamente un'elevata forza di raccomandazione perché permette un'ottima conformità della dose al volume vescicale e ai linfonodi pelvici se irradiati con modalità elettiva o curativa, massimizzando il risparmio delle anse dell'intestino tenue sovrastante e del retto posteriormente. Sicuramente nel prossimo futuro saranno disponibili i dati sull'integrazione di ecografia, CBCT e IMRT con moduli di pianificazione *Adaptive Radiotherapy*. Altri aspetti attualmente sperimentali, in via di definizione, dovrebbero derivare da studi clinici che prevedono l'impiego di nuove apparecchiature ibride di risonanza magnetica associate ad acceleratori lineari (MR-LINAC) che potranno, grazie alla maggior risoluzione di immagine e l'utilizzo di software dedicati, individuare con maggior precisione il target al fine di evitare fenomeni di "tumor geographic miss" durante il trattamento radiante o tra le frazioni di trattamento. Pertanto la *Radioterapia Adaptive* sembra essere una delle più promettenti metodiche da implementare in clinica a breve termine (24). Al momento, non sembrano intravedersi nella cura del

carcinoma vescicale importanti sviluppi sull'impiego della IORT e della protonterapia, tecnologie che necessitano ancora di evidenze scientifiche consolidate. L'evolversi dell'impiego della brachiterapia nella cura del tumore vescicale rimane oggetto di controversia, anche se si è dimostrata valida nell'ottenere risultati oncologici soddisfacenti in associazione o meno alla radioterapia esterna pelvica, a causa del suo difficile utilizzo.

In Tab. 1 sono pertanto riportate le tecniche sopradescritte con i relativi livelli di evidenza, il grado e la forza di raccomandazioni che possono essere dedotte dai lavori di letteratura.

In Tab. 2 vengono indicati possibili trend delle forze di raccomandazioni delle diverse tecniche e delle tecnologie che potrebbero affermarsi nei prossimi anni.

Bibliografia

1. NCCN Practical Guidelines in Oncology Bladder Cancer Version 1.2018 - January 8, 2018 www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
2. European Association of Urology - EAU 2015 - Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. http://uroweb.org/wp-content/uploads/07-Muscle-Invasive-BC_LR.pdf
3. Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia medica - AIOM 2017. Tumori dell'urotelio.
4. Jerezek-Fossa BA, Colombo R, Magnani T, et al. Urinary bladder preservation for muscle-invasive bladder cancer: a survey among radiation oncologists of Lombardy, Italy. *Tumori* 2015;101(2):174-8.
5. Riou O, Chauvet B, Lagrange JL, et al. Radiotherapy of bladder cancer *Cancer Radiother* 2016; 20 Suppl: S196-9.
6. Deng X, Han C, Chen S, et al. Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy in the treatment of postoperative cervical cancer patients. *J Appl Clin Med Phys* 2017;18(1):25-31.
7. Baumann BC, Bosch WR, Bahl A, et al. Development and validation of consensus contouring guidelines for adjuvant radiotherapy for bladder cancer after radical cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(1): 78- 86.
8. Whalley D, Caine H, McCloud P, Guo L, Kneebone A, Eade T. Promising results with image guided intensity modulated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol* 2015;10:205.
9. Foroudi F, Wilson L, Bressel M, et al. A dosimetric comparison of 3D conformal vs intensity modulated vs volumetric arc ra-

- radiation therapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol* 2012; 7:111.
10. Hafeez S, Warren-Oseni K, McNair HA, et al. Prospective Study Delivering Simultaneous Integrated High-dose Tumor Boost (≤ 70 Gy) with Image Guided Adaptive Radiation Therapy for Radical Treatment of Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(5):1022-30.
 11. Lutkenhaus LJ, van Os RM, Bel A, Hulshof MC. Clinical results of conformal versus intensity-modulated radiotherapy using a focal simultaneous boost for muscle-invasive bladder cancer in elderly or medically unfit patients. *Radiat Oncol* 2016;11:45.
 12. Grønberg C, Vestergaard A, Høyer M, et al. Intra-fractional bladder motion and margins in adaptive radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2015; 54(9):1461-6.
 13. Thariat J, Aluwini S, Pan Q, et al. Image-guided radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2011; 9(1):23-9.
 14. Vestergaard A, Hafeez S, Muren LP, et al. The potential of MRI-guided online adaptive re-optimisation in radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2016; 118(1):154-9.
 15. Burrige N, Amer A, Marchant T, et al. Online adaptive radiotherapy of the bladder: small bowel irradiated-volume reduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(3):892-7.
 16. McDonald F, Lalondrelle S, Taylor H, et al. Clinical implementation of adaptive hypofractionated bladder radiotherapy for improvement in normal tissue irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25(9):549-56.
 17. Murthy V, Master Z, Adurkar P, et al. 'Plan of the day' adaptive radiotherapy for bladder cancer using helical tomotherapy. *Radiother Oncol* 2011; 99(1): 55-60.
 18. Haworth A, Paneghel A, Bressel M, et al. Prostate bed radiation therapy: the utility of ultrasound volumetric imaging of the bladder. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26(12):789-96.
 19. Nolan CP, Forde EJ. A review of the use of fiducial markers for image-guided bladder radiotherapy. *Acta Oncol* 2016; 55(5):533-8.
 20. Pos F, Bex A, Dees-Ribbers HM, Betgen A, van Herk M, Remeijer P. Lipiodol injection for target volume delineation and image guidance during radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 2009; 93:364-7.
 21. Pieters BR, van der Steen-Banasik E, Smits GA, De Brabandere M, Bossi A, Van Limbergen E. GEC-ESTRO/ACROP recommendations for performing bladder-sparing treatment with brachytherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Radiother Oncol* 2017; 122(3):340-6.
 22. Krengli M, Pisani C, Deantonio L, et al. Intraoperative radiotherapy in gynaecological and genito-urinary malignancies: focus on endometrial, cervical, renal, bladder and prostate cancers. *Radiat Oncol* 2017; 12(1):18.
 23. Hata M, Miyayama N, Tokuyama K, et al. Proton beam therapy for invasive bladder cancer: a prospective study of bladder-preserving therapy with combined radiotherapy and intra-arterial chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(5):1371-9.
 24. Kibrom AZ, Knight KA. Adaptive radiation therapy for bladder cancer: a review of adaptive techniques used in clinical practice. *J Med Radiat Sci* 2015; 62(4):277-85.

11 - FOLLOW-UP

Negli ultimi anni si è verificato un netto aumento della sopravvivenza dei pazienti con diagnosi di neoplasia maligna, in particolare nelle nazioni evolute (1), tuttavia talvolta vivere più a lungo non significa necessariamente mantenere una

buona qualità di vita tanto che una sempre maggiore attenzione da parte della comunità scientifica viene riservata sia agli aspetti terapeutici che alla qualità di vita (2). Per questo motivo sempre più pressante è la necessità di elaborare programmi di follow-up standardizzati e condivisi tra vari specialisti (Oncologi Radioterapisti, Oncologi Medici, Urologi, Medici di Medicina generale) per contenere le spese, garantendo un corretto controllo della malattia e degli esiti dei trattamenti somministrati. ASCO ha recentemente ricevuto un report che evidenzia come un idoneo piano di sorveglianza debba cercare di coordinare tutto il team di specialisti che hanno in carico il paziente, affiancati dai Medici di Medicina generale che gestiscono il paziente a domicilio (3). Un corretto follow-up in prima istanza ha l'obiettivo di individuare nel tempo le recidive curabili (sorveglianza) sempre tenendo conto sia delle varie opzioni terapeutiche disponibili che delle caratteristiche del paziente stesso (età, comorbidità, aspettativa di vita, PS). Può inoltre consentire una precisa valutazione dell'incidenza delle tossicità acute/tardive (vigilanza) per eventuali appropriate terapie di supporto e un suo corretto timing può permettere la diagnosi di neoplasie metacrone curabili. Per quanto concerne la neoplasia vescicale non sembra al momento proponibile un unico schema di follow-up; è altresì raccomandato procedere a un *restaging* completo della patologia qualora vi sia una nuova comparsa di segni e/o sintomi al di là del tempo intercorso dall'intervento e/o dall'ultimo esame clinico/radiologico eseguito (4, 5). È tuttavia opportuno precisare che i livelli di evidenza a riguardo rientrano tutti nelle categorie più basse della classificazione SIGN (*Expert Opinion*); è quindi difficile poter formulare puntuali raccomandazioni di follow-up nelle diverse condizioni di malattia.

11.1 Follow-up nella malattia non muscolo-invasiva

Per i pazienti con carcinoma uroteliale vescicale in stadio Ta e T1 il regime di follow-up viene eseguito in base al rischio di ripresa di malattia e di progressione. La diagnosi precoce di malattia infiltrante è rilevante. In questi pazienti il fattore prognostico più importante è rappresentato dal risultato della prima cistoscopia di controllo a 3 mesi dall'intervento (LE 3) (6). Ad oggi non esistono studi prospettici che valutino la corretta frequenza del follow-up. Tuttavia sulla base di studi retrospettivi internazionali, per il paziente con neoplasia vescicale non muscolo-invasiva sottoposto a **trattamento endoscopico** è ritenuto proponibile quanto segue, in funzione della categoria di rischio secondo la classificazione della Società Americana di Urologia (7) che individua pazienti a basso, medio e alto rischio.

- **Pazienti a basso rischio:** prima cistoscopia a 3 mesi dall'intervento, da ripetere in caso di negatività dopo 9 mesi; dopo il primo anno è suggerito ripetere la cistoscopia annualmente per i successivi 5 anni. Dal quinto al decimo anno, visto il bassissimo rischio di ricaduta, la cistoscopia dovrebbe essere ripetuta solo in caso di insorgenza di nuovi segni e/o sintomi. Non sono

raccomandati né esami radiologici né citologia urinaria né esami ematici, se non in caso di sospetto clinico.

- **Pazienti ad alto rischio:** prima cistoscopia a 3 mesi dalla TUR. Se negativa è consigliabile ripetere la cistoscopia ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 4 mesi il terzo anno e ogni 6 mesi fino al quinto anno e successivamente annualmente. In questa coorte di pazienti può essere raccomandabile anche un controllo almeno biennale dell'apparato urinario superiore (Uro-TC, Uro-RM, pielografia retrograda, ureterocistoscopia a discrezione dello specialista e delle disponibilità logistiche) fino al decimo anno, così come uno *staging* completo dell'addome (TC con mdc o RM addome) a un anno dall'intervento. La citologia urinaria rappresenta uno strumento essenziale ed è fortemente consigliato ripeterla ogni 3-4 mesi per i primi due anni, poi ogni sei mesi fino al quarto-quinto anno, successivamente una volta all'anno fino al decimo anno.
- **Pazienti a rischio intermedio:** in questi pazienti il follow-up va personalizzato embricando i due precedenti sulla base di singoli fattori di rischio. Appare proponibile ripetere la cistoscopia accompagnata dalla citologia urinaria a 3, 6 e 12 mesi, poi ogni 6 mesi per il secondo anno, ogni 6-12 mesi per il terzo e il quarto anno e infine annualmente fino al decimo anno. In casi selezionati con particolari fattori di rischio è proponibile uno *staging* del tratto urinario superiore biennale. Nei pazienti a rischio intermedio il rischio di recidiva dopo 10 anni liberi da malattia è molto basso tuttavia in casi selezionati si consiglia un follow-up più prolungato. Qualora il paziente con neoplasia vescicale non muscolo-invasiva sia sottoposto a **intervento chirurgico di cistectomia radicale** dovrà essere sottoposto a URO-TC o URO-RMN a 3 e 12 mesi, da ripetere poi annualmente fino al quinto anno, venendo poi sostituita da ecografia renale annuale fino al decimo anno.

11.2 Follow-up nella malattia infiltrante

Un corretto follow-up dei pazienti affetti da neoplasia vescicale muscolo-invasiva dovrebbe portare: alla diagnosi tempestiva di recidiva, al monitoraggio della funzionalità renale (per pazienti sottoposti a derivazioni urinarie) e alla valutazione delle tossicità acute/croniche indotte dai trattamenti somministrati per poter impostare adeguata terapia di supporto ove necessario. Un recente studio retrospettivo ha inoltre confermato l'importanza di diagnosticare recidive asintomatiche dopo cistectomia in quanto ciò sembra essere associato a un guadagno in termini di sopravvivenza globale (LE 3) (7, 8). Le sedi più

frequenti di ripresa di malattia dopo cistectomia sono in regione pelvica (tessuti molli e/o linfonodi: 5-15%), a distanza (polmone, osso e/o fegato: fino al 50%) o a livello uretrale, dimostrando una certa variabilità in funzione del tipo di intervento effettuato (derivazione ortotopica vs non ortotopica) e della presenza di invasione stromale prostatica; da non sottovalutare infine la diagnosi di tumori metacroni a carico del tratto superiore dell'apparato urinario. In pazienti sottoposti a cistectomia radicale o trattati con radioterapia radicale associata o meno a chemioterapia, il ruolo di un regolare follow-up rimane controverso visto che non vi è un unanime consenso se il riconoscimento di metastasi asintomatiche determini un miglioramento dell'*overall survival*. Tuttavia si ritiene proponibile un follow-up che includa uno studio dell'addome (TC o RMN) e del torace (RX a TC) a 3, 6 e 12 mesi, poi annualmente fino al quinto anno e infine in caso di sospetto clinico fino al decimo anno (9, 10). In caso di sospetto clinico o radiologico di localizzazioni ossee può essere utile anche una scintigrafia ossea. Nel primo anno è infine consigliabile una valutazione del tratto urinario superiore (con Uro-TC o Uro-RMN) (11). Accanto all'imaging è raccomandato procedere a citologia urinaria, funzionalità epatica, creatinina ed elettroliti ogni 6-12 mesi per 2 anni e successivamente solo in caso di sospetto clinico. In caso di pazienti che risultino positivi alla citologia urinaria è indicato procedere ad approfondimento con cistoscopia ma qualora quest'ultima sia a sua volta negativa è raccomandato eseguire un *washing* dei tratti superiori associato a biopsia random dell'uretra prostatica (12).

11.3 Follow-up nella malattia infiltrante trattata con approccio conservativo multimodale

Dopo un trattamento multimodale con preservazione di organo l'attenzione deve essere focalizzata sulla ricerca di eventuali sedi di recidiva di malattia e su eventuali effetti collaterali trattamento-relati. I pazienti con conferma istologica di risposta patologica completa rimangono comunque a rischio di ripresa di malattia sia non muscolo-invasiva che muscolo-invasiva come anche delle alte vie urinarie. Non esistono ad oggi delle chiare indicazioni riguardo al corretto regime di follow-up di questi pazienti, tuttavia protocolli di monitoraggio più intensivi sembrano risultare vantaggiosi nell'individuare riprese di malattia suscettibili di trattamento chirurgico di salvataggio (LE 2+) (13, 14). Un regime di follow-up proponibile in questi pazienti è il seguente: cistoscopia ogni 3 mesi durante il primo anno, ogni 4-6 mesi durante il secondo anno e quindi ogni 6-12 mesi a seguire. È proponibile inoltre uno studio TC (torace/addome/pelvi) ogni 6 mesi per i primi 2 anni (15-17).

TABELLA- Grado di raccomandazione SIGN e forza della raccomandazione clinica

Grado della raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	In pazienti affetti da carcinoma uroteliale vescicale non muscolo-invasivo anche se asintomatici può essere indicato eseguire la prima cistoscopia non oltre 3-4 mesi dall'intervento poiché l'esito sembra rappresentare il principale fattore prognostico	Positiva debole

Bibliografia

- Coleman MP, Forman D, Bryant H, et al. ICBP Module 1 Working Group. Cancer survival in Australia, Canada, Norway, Sweden, Denmark, and the UK, 1995-2007: an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011;377 (9760): 127-38.
- Bourke L, Boorjian SA, Briganti A, et al. Survivorship and Improving quality of life in men with prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(3):374-83.
- Mayer DK, Nekhlyudov L, Snyder CF, Merrill JK, Wollins DS, Shulman LN. American Society of clinical oncology clinical expert statement on cancer survivorship care planning. *J Oncol Pract* 2014;10(6):345-51.
- NCCN Guidelines version 2.2017.
- Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia medica (AIOM) 2017. Tumori dell'urotelio.
- Kusaka A, Hatakeyama S, Hosogoe S, et al. Detecting asymptomatic recurrence after radical cystectomy contributes to better prognosis in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Med Oncol* 2017;34(5):90.
- American Urological Association (AUA), Version 2017.
- Tran W, Serio AM, Raj GV, et al: Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J Urol* 2008; 179: 96-100.
- Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, Nguyen DP, Meissner C, Studer UE. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol* 2010;58(4):486-94.
- Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC Jr, Gust K, Hautmann RE. Oncological follow-up after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J Urol* 2009;181(4):1587-93; discussion 1593.
- Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012;188(6):2046-54.
- Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 62(2):290-302.
- Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year follow-up. *J Urol* 2007; 177: 2088-94.
- Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, van Tinteren H, et al. Follow-up after cystectomy: regularly scheduled, risk adjusted, or symptom guided? Patterns of recurrence, relapse presentation, and survival after cystectomy. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(12):1677-85.
- Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014 Dec 1;32(34):3801-9.
- Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61(4):705-11.
- Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;198(3):552-9.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abstral compresse sublinguali da 100 microgrammi
Abstral compresse sublinguali da 200 microgrammi
Abstral compresse sublinguali da 300 microgrammi
Abstral compresse sublinguali da 400 microgrammi
Abstral compresse sublinguali da 600 microgrammi
Abstral compresse sublinguali da 800 microgrammi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa sublinguale contiene
100 microgrammi di fentanil (come citrato)
200 microgrammi di fentanil (come citrato)
300 microgrammi di fentanil (come citrato)
400 microgrammi di fentanil (come citrato)
600 microgrammi di fentanil (come citrato)
800 microgrammi di fentanil (come citrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale. La compressa sublinguale da 100 microgrammi è di colore bianco e di forma rotonda. La compressa sublinguale da 200 microgrammi è di colore bianco e di forma ovale. La compressa sublinguale da 300 microgrammi è di colore bianco e di forma triangolare. La compressa sublinguale da 400 microgrammi è di colore bianco e di forma romboidale. La compressa sublinguale da 600 microgrammi è di colore bianco e a forma di "D". La compressa sublinguale da 800 microgrammi è di colore bianco e a forma di capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

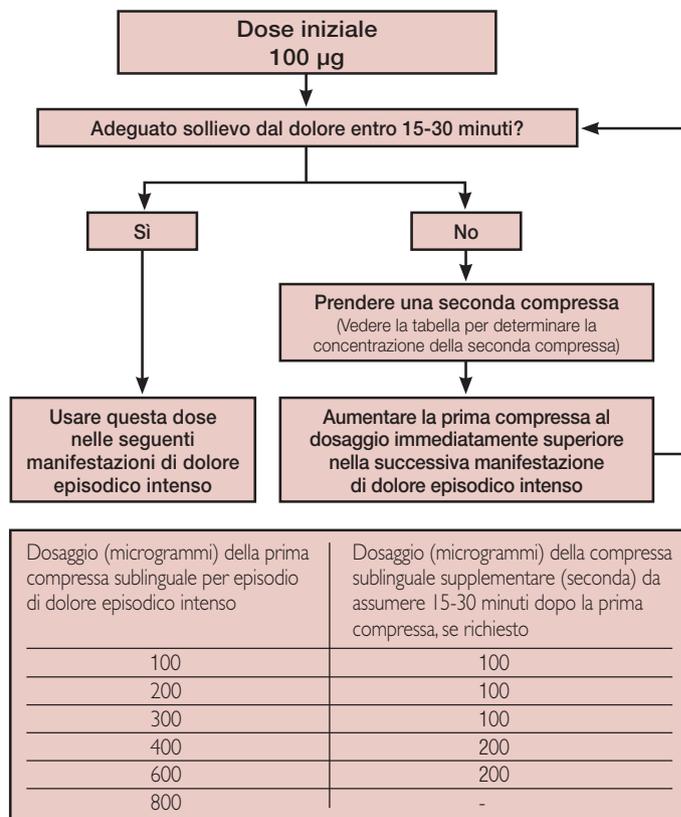
4.1 Indicazioni terapeutiche

Gestione del dolore episodico intenso nei pazienti adulti mediante terapia a base di oppiacei per il dolore cronico da cancro. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore cronico persistente diversamente controllato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Abstral deve essere somministrato esclusivamente a pazienti considerati tolleranti alla terapia a base di oppiacei per il dolore persistente da cancro. I pazienti si possono considerare tolleranti agli oppiacei se assumono almeno 60 mg di morfina per via orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico all'ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone al giorno o se hanno assunto una dose equianalgescica di un altro oppiaceo per almeno una settimana. **Modo di somministrazione:** Le compresse sublinguali di Abstral si devono somministrare direttamente sotto la lingua, nella parte più profonda. Le compresse sublinguali di Abstral non si devono ingerire, ma le si deve lasciare dissolvere completamente nella cavità sublinguale, senza masticarle né succhiarle. Informare i pazienti di non mangiare né bere fino a completo dissolvimento della compressa. Nei pazienti con secchezza delle fauci si può utilizzare acqua per inumidire la mucosa prima di assumere Abstral. **Titolazione della dose:** Lo scopo della titolazione della dose è identificare una dose di mantenimento ottimale per il trattamento continuo di manifestazioni di dolore episodico intenso. Tale dose ottimale deve fornire analgesia adeguata con un livello accettabile di reazioni indesiderate. La dose ottimale di Abstral sarà determinata per ogni singolo paziente mediante aumento graduale della dose. Sono disponibili diversi dosaggi da utilizzare durante la fase di titolazione. La dose iniziale di Abstral deve essere pari a 100 microgrammi, aumentando la dose secondo necessità nel range dei dosaggi disponibili. I pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio fino al raggiungimento della dose ottimale. Il passaggio da altri prodotti contenenti fentanil a Abstral non deve avvenire secondo un rapporto 1:1, a causa dei diversi profili di assorbimento. Se i pazienti passano da un altro prodotto contenente fentanil, è richiesta una nuova titolazione con Abstral. Per la titolazione è raccomandato il seguente schema terapeutico, sebbene in tutti i casi il medico debba tener presente le necessità cliniche del paziente, l'età e la malattia concomitante. Tutti i pazienti devono iniziare la terapia assumendo una sola compressa sublinguale da 100 microgrammi. Se entro 15-30 minuti dalla somministrazione di una singola compressa sublinguale non si ottiene una adeguata analgesia, è possibile somministrare una ulteriore (seconda) compressa sublinguale da 100 microgrammi. Se entro 15-30 minuti dalla somministrazione della prima dose non si ottiene un'adeguata analgesia, per la successiva manifestazione di dolore episodico intenso si deve valutare l'assunzione di una compressa di dosaggio immediatamente superiore (si veda la figura seguente). L'aggiustamento della dose deve proseguire in maniera graduale fino al raggiungimento di una adeguata analgesia con reazioni avverse tollerabili. Il dosaggio relativo alla compressa sublinguale supplementare (seconda compressa) deve essere portato da 100 a 200 microgrammi a dosi di 400 microgrammi e oltre, come illustrato nello schema seguente. Durante questa fase di titolazione, non somministrare più di due (2) dosi per un singolo episodio di dolore episodico intenso.

PROCEDURA DI TITOLAZIONE DI ABSTRAL



Se si ottiene un'adeguata analgesia alla dose più alta, ma gli effetti indesiderati si considerano inaccettabili, si può somministrare una dose intermedia (usando la compressa sublinguale da 100 microgrammi, secondo necessità). Durante la titolazione ai pazienti può essere indicato di assumere multipli delle compresse da 100 microgrammi e/o da 200 microgrammi per qualsiasi dose singola. Non si devono mai usare più di quattro (4) compresse alla volta. **L'efficacia e la sicurezza di dosi superiori a 800 microgrammi non sono state valutate in studi clinici su pazienti.** Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse correlate agli oppiacei e di identificare la dose idonea, è assolutamente necessario un attento monitoraggio dei pazienti da parte degli operatori sanitari durante il processo di titolazione. Durante la titolazione i pazienti devono attendere almeno 2 ore prima di trattare una nuova manifestazione di dolore episodico intenso con Abstral. **Terapia di mantenimento:** Una volta stabilita una dose idonea, che può consistere anche in più compresse, i pazienti devono rimanere su questa dose, e devono limitare il consumo a un massimo di quattro dosi di Abstral al giorno. **Durante il periodo di mantenimento i pazienti devono attendere almeno 2 ore prima di trattare una nuova manifestazione di dolore episodico intenso con Abstral.** **Modifiche agli aggiustamenti di dose:** se la risposta (analgesia o reazioni avverse) alla dose titolata di Abstral cambia in maniera evidente, può essere necessario un aggiustamento per assicurare il mantenimento di una dose ottimale. Se si verificano più di quattro episodi di dolore episodico intenso al giorno per un periodo superiore a quattro giorni consecutivi, deve essere nuovamente valutata la dose dell'oppiaceo a lunga durata d'azione usata per il dolore persistente. Se l'oppiaceo a lunga durata d'azione o la sua dose vengono modificati, il dosaggio di Abstral deve essere rivalutato e nuovamente titolato, per assicurare che sia ottimale per il paziente. È assolutamente necessario che un'eventuale nuova titolazione di dose dell'analgesico sia monitorata da un operatore sanitario. **Interruzione della terapia:** La terapia con Abstral deve essere immediatamente interrotta se il paziente cessa di accusare dolori episodici. Il trattamento del dolore episodico persistente deve essere continuato secondo le prescrizioni del medico. Se è necessario interrompere l'intera terapia a base di oppiacei, il medico deve monitorare da vicino il paziente, in modo da gestire il rischio di effetti da brusca sospensione del farmaco. **Uso nei bambini e negli adolescenti:** Abstral non si deve usare nei pazienti di età inferiore a 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia. **Uso nelle persone anziane:** L'approccio alla titolazione della dose deve avvenire con particolare cautela e i pazienti vanno posti sotto attenta osservazione per rilevare eventuali segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 4.4). **Uso nei pazienti con insufficienza renale ed epatica:** I pazienti che presentano disfunzione epatica o renale devono essere sottoposti ad attenta osservazione durante la titolazione della dose di Abstral per rilevare l'eventuale comparsa di segni di tossicità da fentanil (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Pazienti senza terapia di mantenimento con oppiacei poiché c'è un aumentato rischio di depressione respiratoria. Grave depressione respiratoria o gravi malattie polmonari ostruttive. Trattamento del dolore acuto diverso dal dolore episodico intenso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti e coloro che li assistono devono essere informati circa la presenza nel Abstral di una sostanza attiva in quantità tale da essere fatale per un bambino e quindi sulla necessità che tutte le compresse vengano tenute fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. A causa degli effetti indesiderati potenzialmente gravi che si possono verificare quando si assume una terapia con un oppiaceo quale il Abstral, i pazienti e coloro che li assistono devono essere informati dell'importanza di una corretta assunzione del Abstral e di quale azione intraprendere in caso di sintomi da sovradosaggio. Prima di iniziare la terapia con Abstral, è importante che si sia stabilizzato il trattamento con oppiacei a lunga durata di azione per il controllo del dolore persistente. In caso di somministrazione ripetuta di oppiacei, quali il fentanil, è possibile che si sviluppino assuefazione e dipendenza fisica e/o psicologica. La dipendenza iatrogena in seguito ad uso terapeutico degli oppiacei è rara. Come per tutti gli oppiacei, l'uso del Abstral è associato a rischio di depressione respiratoria clinicamente significativa. Si deve usare particolare cautela durante la titolazione della dose di Abstral in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva o altre patologie che predispongono a depressione respiratoria (ad es. miastenia gravis) a causa del rischio di ulteriore depressione respiratoria, che potrebbe causare insufficienza respiratoria. Abstral deve essere somministrato solo con estrema cautela nei pazienti particolarmente suscettibili agli effetti intracranici della ipercapnia, ovvero in coloro nei quali appare evidente un aumento della pressione intracranica, uno stato di coscienza alterato, coma o tumori cerebrali. In pazienti con lesioni alla testa, il decorso clinico potrebbe essere occultato dall'uso di oppiacei. In tale evenienza, occorre usare gli oppiacei solo in caso di assoluta necessità. **Cardiopatia** Fentanil può produrre bradicardia. Fentanil deve essere usato con cautela in pazienti con bradiaritmie precedenti o in corso. I dati provenienti da studi relativi all'uso endovenoso del fentanil indicano che i pazienti anziani possono mostrare ridotta clearance ed emivita prolungata e possono essere più sensibili alla sostanza attiva rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani, cachectici o debilitati, devono essere tenuti sotto attenta osservazione per manifestazioni di tossicità da fentanil e, se necessario, le dosi devono essere ridotte. Abstral deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzione epatica o renale, specialmente durante la fase di titolazione. L'uso di Abstral in pazienti con insufficienza epatica o renale può aumentare la biodisponibilità di fentanil e ridurre la clearance sistemica, con conseguente accumulo e aumento o prolungamento degli effetti oppiacei. Si deve prestare attenzione nel trattamento di pazienti con ipovolemia e ipotensione. Abstral non è stato studiato in pazienti con lesioni orali o mucosite. In tali pazienti può esistere il rischio di una maggiore esposizione sistemica del farmaco e quindi si raccomanda una particolare cautela durante la titolazione. Non dovrebbero insorgere evidenti effetti causati dalla cessazione del trattamento con Abstral, ma possibili sintomi di astinenza sono ansia, tremore, sudorazione, pallore, nausea e vomito. **Sindrome serotoninergica** • Si consiglia cautela quando Abstral viene somministrato in concomitanza con farmaci che influenzano i sistemi di neurotrasmissione serotoninergica. Con l'uso concomitante di farmaci serotoninergici quali gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina-Norepinefrina (SNRI), e con farmaci che compromettono metabolismo della serotonina (inclusi gli Inibitori delle Monoamino Ossidasi [IMAO]) può verificarsi sviluppo di una sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita. Questa può verificarsi nell'ambito delle dosi raccomandate. La sindrome serotoninergica può includere alterazioni dello stato mentale (ad es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (ad es. tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (ad es. iperriflessia, mancanza di coordinamento, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea). Se si sospetta una sindrome serotoninergica, il trattamento con Abstral deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il fentanil è metabolizzato da CYP3A4. I farmaci che inibiscono l'attività CYP3A4, quali gli antibiotici macrolidi (ad es. l'eritromicina), gli agenti antifungini azolici (ad es. chetoconazolo, itraconazolo) o alcuni inibitori della proteasi (ad es. ritonavir) possono aumentare la biodisponibilità di fentanil, riducendone la clearance sistemica e intensificando o prolungando potenzialmente gli effetti oppiacei. Anche il succo di pompelmo è un noto inibitore di CYP3A4. Il fentanil deve quindi essere somministrato con cautela nei pazienti che in concomitanza assumono inibitori di CYP3A4. L'uso concomitante di altri depressori del sistema nervoso centrale, quali altri derivati della morfina (analgesici e antitussivi), anestetici generali, rilassanti muscolo-scheletrici, antidepressivi sedativi, antistaminici H1 sedativi, barbiturici, an-

siolitici (ad es. benzodiazepine), ipnotici, antipsicotici, clonidina e sostanze correlate possono produrre un aumento dell'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale. Possono verificarsi depressione respiratoria, ipotensione e sedazione profonda. L'alcol potenzia gli effetti sedativi degli analgesici a base di morfina, pertanto con Abstral non è raccomandata la somministrazione concomitante di bevande alcoliche o di prodotti medicinali contenenti alcol. Abstral non è raccomandato nei pazienti che hanno assunto inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) negli ultimi 14 giorni, in quanto è stato segnalato un potenziamento severo e imprevedibile da parte degli inibitori di MAO con analgesici oppiacei. L'uso concomitante di agonisti/antagonisti parziali degli oppiacei (per esempio, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) è sconsigliato. Tali medicinali possiedono un'elevata affinità con i recettori degli oppiacei dotati di attività intrinseca relativamente bassa e pertanto, producono un effetto parzialmente antagonista rispetto all'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da sospensione del farmaco nei pazienti dipendenti dagli oppiacei. **Farmaci serotoninergici** La somministrazione concomitante di fentanil con un agente serotoninergico, quale un Inibitore Selettivo della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) o un Inibitore della Ricaptazione della Serotonina-Norepinefrina (SNRI) o un Inibitore delle Monoamino Ossidasi (IMAO) può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La sicurezza del fentanil in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, con compromissione della fertilità nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il fentanil non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Il trattamento a lungo termine durante la gravidanza può causare sintomi di astinenza nei neonati. Il fentanil non si deve usare durante il travaglio e il parto (compreso il taglio cesareo) in quanto il farmaco attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel feto o nel neonato. **Allattamento** Il fentanil migra nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel bambino allattato al seno. Fentanil non deve essere usato nelle donne in allattamento e l'allattamento al seno può essere ripreso soltanto a distanza di almeno 5 giorni dall'ultima somministrazione di fentanil.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari con Abstral. Tuttavia, gli analgesici oppiacei condizionano la capacità fisica o mentale di eseguire attività potenzialmente pericolose, quali guidare o utilizzare macchinari. Ai pazienti deve essere consigliato di non guidare né utilizzare macchinari in caso di vertigini o sonnolenza o se si verificasse offuscamento o sdoppiamento della vista durante l'assunzione di Abstral.

4.8 Effetti indesiderati

Con Abstral sono prevedibili effetti indesiderati tipici degli oppiacei; essi tendono a ridursi di intensità con l'uso prolungato. Le potenziali reazioni avverse più gravi associate all'uso degli oppiacei sono depressione respiratoria (che potrebbe causare arresto respiratorio), ipotensione e shock. Gli studi clinici su Abstral erano tesi a valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento del dolore episodico intenso nei pazienti oncologici. Tutti i pazienti assumevano in concomitanza oppiacei come morfina a rilascio prolungato, ossicodone a rilascio prolungato o fentanil transdermico per il loro dolore persistente. Pertanto non è possibile identificare in maniera conclusiva gli effetti dovuti solo ad Abstral. Le reazioni avverse osservate più frequentemente con Abstral includono le tipiche reazioni avverse agli oppiacei, come nausea, costipazione, sonnolenza e cefalea. **Elenco tabulato delle reazioni avverse osservate con Abstral e/o altri composti contenenti fentanil:** Le seguenti reazioni avverse osservate sono state segnalate con Abstral e/o con altri composti contenenti fentanil durante studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione. Sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la frequenza (molto comune $\geq 1/10$; comune da $\geq 1/100$, a $< 1/100$, non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio da fentanil sono una intensificazione delle sue azioni farmacologiche, l'effetto più grave delle quali è la depressione respiratoria, che può causare arresto respiratorio. La gestione immediata del sovradosaggio da oppiacei include la rimozione dalla bocca di eventuali compresse sublinguali di Abstral residue, la stimolazione fisica e verbale del paziente e la valutazione del livello di coscienza. Si deve stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree. Se necessario inserire una via respiratoria orofaringea o un tubo endotracheale, somministrare ossigeno e iniziare la ven-

Classe sistemico-organica	Reazione avversa per frequenza			
	Molto comune ≥1/10	Comune da ≥1/100, a <1/10	Non comune da ≥1/1.000, a <1/100	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anorresia Calo dell'appetito	
Disturbi psichiatrici			Depressione Paranoia Stato confusionale Disorientamento Alterazioni dello stato mentale Ansia Umore euforico Disforia Labilità emotiva Disturbo dell'attenzione Insonnia	Allucinazione
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Cefalea Sonnolenza	Amnesia Parosmia Disgeusia Tremore Letargia Ipoestesia Insonnia Disturbo del sonno	Convulsione
Patologie dell'occhio			Visione offuscata	
Patologie cardiache			Tachicardia Bradicardia	
Patologie vascolari			Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Dolore orofaringeo Costrizione alla gola	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Nausea	Stomatite Vomito Costipazione Secchezza delle fauci	Ulcere orali Ulcere gengivali Ulcere labiali Compromissione dello svuotamento gastrico Dolore addominale Dispepsia Fastidio allo stomaco Disturbo della lingua Stomatite aftosa	Gonfiore della lingua Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi	Lesioni cutanee Eruzioni cutanee Prurito allergico Prurito Sudorazione notturna Aumento della tendenza a sviluppare ecchimosi	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia Rigidità muscolo-scheletrica Rigidità articolare	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sposatezza	*Sindrome da sospensione Astenia Malessere	Rossore e vampate di calore Edema periferico Piressia
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sovradosaggio accidentale	Cadute

*sintomi da sospensione di farmaci oppiacei quali nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudore, sono stati osservati in caso di somministrazione di fentanil per via transmurale

tilazione meccanica, secondo necessità. Mantenere adeguata temperatura corporea e somministrazione di fluido per via parenterale. Per il trattamento del sovradosaggio accidentale in individui naïve agli oppiacei, si devono usare naloxone o altri antagonisti degli oppiacei, così come indicato da un punto di vista clinico e sulla base del relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. La somministrazione ripetuta di antagonisti degli oppiacei può essere necessaria se la durata della depressione respiratoria si prolunga. Si deve prestare attenzione all'uso del naloxone o di altri antagonisti

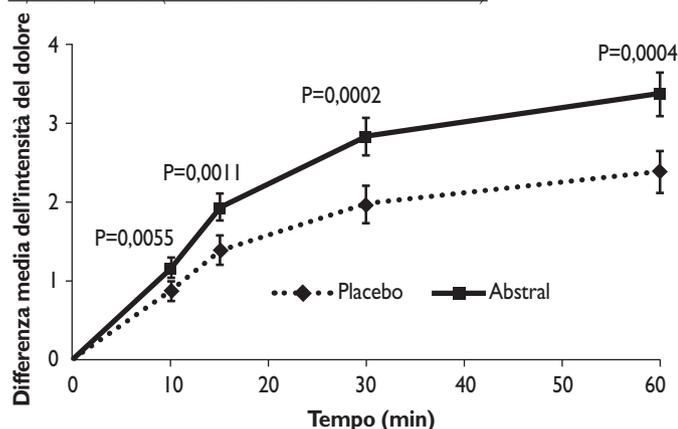
degli oppiacei per trattare il sovradosaggio nei pazienti sotto terapia con oppiacei, in quanto esiste rischio di incorrere nella sindrome di astinenza acuta. Nel caso in cui si verifici grave o persistente ipotensione, valutare l'ipovolemia e il problema deve essere gestito con idonea terapia mediante fluido per via parenterale. Con il fentanil e altri oppiacei è stata segnalata rigidità muscolare che interferisce con la respirazione. In questa situazione, può risultare necessaria l'intubazione endotracheale, la ventilazione assistita e la somministrazione di antagonisti di oppiacei e di miorilassanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, oppiacei; derivati della fenilpiperidina. Codice ATC: N02AB03. Il fentanil è un potente analgesico μ -oppiaceo, con rapida insorgenza di analgesia e breve durata d'azione. Come analgesico, il fentanil è all'incirca 100 volte più potente della morfina. Gli effetti secondari del fentanil sul sistema nervoso centrale (SNC) e sulla funzione respiratoria e gastro-intestinale sono tipici degli analgesici oppiacei e sono considerati effetti di classe. Questi possono includere depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, miosi, dipendenza fisica ed euforia. Gli effetti analgesici del fentanil sono correlati ai livelli ematici della sostanza attiva; nei pazienti naïve agli oppiacei, minime concentrazioni sieriche analgesiche efficaci di fentanil sono comprese tra 0,3 e 1,2 ng/ml, mentre i livelli nel sangue di 10-20 ng/ml producono anestesia chirurgica e profonda depressione respiratoria. In pazienti con dolore cronico da cancro che assumono dosi di mantenimento stabili di oppiacei, è stato evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della differenza dell'intensità del dolore con Abstral rispetto a placebo, dopo 10 minuti dalla somministrazione in poi (vedere la figura 1 riportata sotto), con necessità significativamente inferiore di terapia analgesica "al bisogno".

Figura 1: Differenza media dell'intensità del dolore rispetto al basale (\pm SE) per Abstral rispetto al placebo (misurato da 0 a 10 nella scala di Likert)



La sicurezza e l'efficacia di Abstral sono state valutate in pazienti che assumevano il farmaco all'insorgenza del dolore episodico intenso. Un uso preventivo di Abstral per prevenire episodi di dolore prevedibili non è stato studiato negli studi clinici. Il fentanil, come tutti gli agonisti del recettore μ degli oppiacei, produce depressione respiratoria dose dipendente. Questo rischio è maggiore nei soggetti naïve agli oppiacei che nei pazienti che hanno avuto grave dolore o che ricevono terapia cronica a base di oppiacei. Il trattamento a lungo termine con oppiacei di solito causa assuefazione ai loro effetti secondari. Mentre gli oppiacei in genere aumentano il tono della muscolatura liscia del tratto urinario, l'effetto finale tende ad essere variabile, in alcuni casi producendo urgenza minzionale, in altri, difficoltà di minzione. Gli oppiacei aumentano il tono e riducono le contrazioni propulsive della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, causando il prolungamento del tempo di transito gastrointestinale, la qual cosa può essere alla base dell'effetto costipante del fentanil.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il fentanil è un farmaco altamente lipofilo, assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa orale e più lentamente attraverso il tratto gastrointestinale. Il fentanil somministrato per via orale comporta pronunciati effetti di primo passaggio epatico e intestinale. Abstral è una formulazione in compresse sublinguali a rapido dissolvimento. Il rapido assorbimento del fentanil si verifica nell'arco di circa 30 minuti dalla somministrazione di Abstral. La biodisponibilità assoluta di Abstral è risultata del 54%. Le concentrazioni plasmatiche massime medie del fentanil vanno da 0,2 a 1,3 ng/ml (dopo la somministrazione di 100-800 μ g di Abstral) e si raggiungono entro 22,5-240 minuti. Circa l'80-85% del fentanil si lega alle proteine plasmatiche, principalmente all' α 1-glicoproteina e in misura minore ad albumina e lipoproteina. Il volume di distribuzione del fentanil allo steady-state è di circa 3-6 l/kg. Il fentanil è principalmente metabolizzato via CYP3A4 in diversi metaboliti farmacologicamente inattivi, compreso il norfentanil. Entro 72 ore dalla somministrazione di fentanil per via endovenosa, circa il 75% della dose viene escreta nelle urine, principalmente come metaboliti, con meno del 10% come farmaco inalterato. Circa il 9% della dose è presente nelle feci, principalmente come metaboliti. La clearance totale plasmatica di fentanil è circa 0,5 l/h/kg. Dopo la somministrazione di Abstral, l'emivita di eliminazione primaria di fentanil è pari a circa 7 ore (range 3-12,5 ore) e l'emivita terminale è pari a circa 20 ore (range 11,5-25 ore). La farmacocinetica di Abstral è risultata proporzionale alla dose, nel range di dosi compreso tra 100 e 800 μ g. Studi farmacocinetici hanno dimostrato che compresse multiple sono bioequivalenti a compresse singole della dose equivalente.

Insufficienza renale/epatica Una funzione epatica o renale insufficiente può causare un aumento delle concentrazioni sieriche. Pazienti anziani, cachettici o in genere debilitati possono avere una clearance del fentanil inferiore, che potrebbe causare un'emivita finale più prolungata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di farmacologia sulla sicurezza e sulla tossicità di dosi ripetute non rivelano un particolare pericolo per gli esseri umani, che non sia già contemplato in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità e un aumento della mortalità nei feti dei ratti. Gli effetti teratogenici, tuttavia, non sono stati dimostrati. I test di mutagenesi nei batteri e nei roditori hanno ottenuto risultati negativi. Come altri oppiacei, il fentanil ha mostrato effetti mutageni in vitro sulle cellule di mammiferi. Un rischio mutageno con l'uso terapeutico sembra improbabile, poiché gli effetti sono stati indotti solo a concentrazioni molto alte. Studi sulla carcinogenesi (bioassay alternativo dermico della durata di 26 settimane in topo transgenici TgAC; studio di cancerogenesi sottocutanea nei ratti della durata di 2 anni) con fentanil non hanno rivelato risultati indicativi di potenziale oncogenico. La valutazione di vetrini del cervello provenienti dallo studio di carcinogenesi nei ratti ha rivelato lesioni cerebrali in animali trattati con dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421), Cellulosa microcristallina silicizzata, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sublinguali di Abstral sono confezionate in blister a prova di bambino con alveoli in OPA/alluminio/PVC rivestiti in carta/ poliestere/ alluminio, contenuti in una confezione esterna di cartone. La confezione di ciascun dosaggio di compresse sublinguali di Abstral è codificata secondo un particolare colore identificativo. Dimensioni della confezione: confezioni da 10 o da 30 compresse sublinguali. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I materiali di rifiuto devono essere smaltiti in maniera sicura. I pazienti e coloro che li assistono devono essere esortati a restituire eventuale prodotto non utilizzato alla farmacia, dove deve essere smaltito sulla base delle normative nazionali e locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kyowa Kirin Ltd, Galabank Business Park, Galashiels, TD1 1QH, Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n 038736031 - "100 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736043 - "100 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736056 - "200 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736068 - "200 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736070 - "300 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736082 - "300 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736094 - "400 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736106 - "400 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736118 - "600 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736120 - "600 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736132 - "800 Mcg Compresse Sublinguali" 10 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al. AIC n 038736144 - "800 Mcg Compresse Sublinguali" 30 Compresse In Blister Opa/Pvc/Al/Al.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 29-02-2008

Data dell'ultimo rinnovo: 28-02-2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2016

Classe A

Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (RNR)

Prezzo di vendita al lordo degli sconti di legge: € 94,24

Confezioni 10 compresse sublinguali

