

# White Paper del carcinoma della vescica



In collaborazione con:



ECPC, la Coalizione Europea dei Malati di Cancro, ha presentato il *White Paper Bladder Cancer 2015* a Bruxelles il 20 aprile 2016 nel corso di un convegno ospitato da **D. Sarbu**, vice-presidente della Commissione per l'Ambiente, la Sanità Pubblica e la Sicurezza Alimentare (ENVI) del Parlamento Europeo. Al convegno hanno partecipato **F. De Lorenzo** (presidente di ECPC), **S. Kelly** (eurodeputato dell'EPP), **A. Necchi** (Dipartimento di Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano), **M. Roupret** (Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Parigi), **H. v. Poppel** (segretario aggiunto della Società Europea di Urologia), **M. J. Vidal-Ragout** (DG Ricerca della Commissione Europea), **L. Vogel** (Istituto Sindacale Europeo), **A. Winterbottom** (fondatore e direttore di Fight Bladder Cancer UK).

Il *White Paper Bladder Cancer 2015* è stato redatto dal gruppo di esperti sul carcinoma della vescica costituito da ECPC e composto da **J. Bellmunt** (Hospital Universitari Dexeus Grupo Quirósalud - Barcellona), **C. P. Dinney** (Cancer Center Support Grant Programs, University of Texas – Austin, Texas, USA), **N. Fleshner** (Princess Margaret Cancer Center – Toronto, Canada), **P. Grivas** (Cleveland Clinic – Cleveland, Ohio, USA), **S. P. Lerner** (Baylor College of Medicine – Houston, Texas, USA), **N. Malatts** (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas – Madrid, Spagna), **L. Martinez-Piñero Lorenzo** (Hospital Infanta Sofia – Madrid, Spagna), **A. Masson-Lecomte** (Centre Hospitalier Universitaire Henri-Mondor- Créteil, Francia), **A. Necchi** (Dipartimento di Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano), **T. Powles** (Barts Cancer Institute – Londra, UK), **M. Roupret** (Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière – Parigi, Francia), **S. Shariat** (Allgemeines Krankenhaus Wien – Vienna, Austria), **A. Stenzl** (Universitätsklinikum Tübingen – Tübinga, Germania), **B. Van Rhiijn** (Netherlands Cancer Institute – Amsterdam, Olanda).

I contenuti del *White Paper Bladder Cancer 2015* sono stati validati dalla **Società Europea di Urologia** (EAU, [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)) e condivisi dalle associazioni di malati **Action Bladder Cancer UK** ([www.actiononbladdercancer.org](http://www.actiononbladdercancer.org), Regno Unito), **Fight Bladder Cancer UK** ([www.fightbladdercancer.co.uk](http://www.fightbladdercancer.co.uk), Regno Unito) e **Associazione PaLiNUro** ([www.associazionepalinuro.com](http://www.associazionepalinuro.com), Italia).

Si ringrazia ECPC ([www.ecpc.org](http://www.ecpc.org)) per aver concesso in esclusiva l'utilizzazione e diffusione del *White Paper Bladder Cancer 2015* e per aver consentito di adeguarne il contenuto alla realtà del Servizio Sanitario Nazionale, alla cultura, alle abitudini e ai rapporti medico-infermiere-paziente del nostro Paese.

Questa pubblicazione è il risultato di una collaborazione tra le organizzazioni F.A.V.O. (Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia), Fincopp (Federazione italiana incontinenti e disfunzioni del pavimento pelvico) e Associazione PaLiNUro (Pazienti Liberi dalle Neoplasie Uroteliali) e le società scientifiche AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), SIU (Società Italiana di Urologia) e SIUrO (Società Italiana di Urologia Oncologica).

Revisione critica e validazione: **S. Bracarda** (Direttore U.O.C. di Oncologia Medica, Istituto Toscano Tumori - Arezzo; Consigliere Nazionale AIOM); **R. Carone** (Direttore Struttura Complessa di Neuro-Urologia, AOU Città della Salute e della Scienza - Torino; Presidente della Società Italiana di Urologia); **R. Colombo** (Ospedale San Raffaele IRCCS - Milano; Coordinatore Nazionale del Gruppo di Lavoro "Oncologia Vesicale" per la Società Italiana di Urologia), **F. De Lorenzo** (Presidente di F.A.V.O. e ECPC), **V. Mirone** (Professore Ordinario di Urologia, Università Federico II di Napoli; Segretario Generale della Società Italiana di Urologia), **A. Necchi** (Dipartimento di Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano).

Traduzione: **M. Maffezzini** (Professore Associato Clinica Urologica, Università di Genova)

Editing: **C. Di Loreto**

Titolo originale dell'opera: *White Paper Bladder Cancer 2015*

© F.A.V.O. Tutti i diritti sono riservati. La riproduzione e la trasmissione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico o meccanico, comprese fotocopie, registrazioni o altro tipo di sistema di memorizzazione o consultazione dei dati sono assolutamente vietate senza previo consenso scritto di F.A.V.O. (Via Barberini 11 - 00187 Roma; tel./fax 06.4201.2079, numero verde 800 90 37 89; sito [www.favo.it](http://www.favo.it); e-mail [info@favo.it](mailto:info@favo.it); presente su Facebook e Twitter).

Finito di stampare nel mese di gennaio 2017.

# INDICE

<b>PREFAZIONE</b>	<b>4</b>
<b>SOMMARIO</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>7</b>
<b>2. PREVENZIONE</b>	<b>9</b>
Conoscere il rischio	10
La situazione a livello comunitario	11
<b>3. DIAGNOSI</b>	<b>13</b>
Diagnosi precoce: una sfida e una necessità	14
Rischio di mortalità più alto per le donne che per gli uomini	14
Classificazione dei tumori: alcune prospettive	15
Carenza di marcatori	16
<b>4. TRATTAMENTO</b>	<b>17</b>
Il tumore più costoso da curare	18
Il trattamento in Europa	18
Linee guida per il trattamento	20
Nuove possibilità terapeutiche	22
Rimborsabilità	23
Assicurare il finanziamento agli studi clinici	25
Riabilitazione e controlli post-trattamento	26
Strumenti innovativi per la diagnosi e il trattamento	27
<b>5. RACCOMANDAZIONI</b>	<b>29</b>
Raccomandazioni: opportunità e problematiche	30
<b>6. CONCLUSIONI</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>34</b>
<b>APPENDICE</b>	<b>37</b>

# PREFAZIONE

Nel 1985 la Comunità Europea lanciò il primo programma "L'Europa contro il cancro". Da allora, la Commissione Europea ha sviluppato politiche sanitarie indirizzate a intervenire sui principali determinanti della salute e sui principali fattori di rischio. Le prime direttive hanno riguardato la commercializzazione e l'uso di residui pericolosi (di antiparassitari) su e in alcuni prodotti di origine vegetale (1990), l'esposizione a sostanze cancerogene negli ambienti di lavoro (1990) e la lotta al fumo (1992). Poiché sia il fumo sia l'esposizione alle sostanze cancerogene rappresentano i maggiori fattori di rischio per l'insorgenza del carcinoma della vescica, il volontariato oncologico attraverso ECPC (*European Cancer Patient Coalition*, la Coalizione Europea dei Malati di Cancro in rappresentanza di 408 associazioni di 44 paesi europei) ha ritenuto di promuovere a Bruxelles, attraverso la realizzazione di un *white paper* su questa neoplasia, un'iniziativa di sensibilizzazione nei confronti del Parlamento Europeo e della Commissione Europea, in collaborazione con il mondo accademico, le società scientifiche e le aziende farmaceutiche.

Il carcinoma della vescica colpisce ogni anno in Europa 175.000 persone<sup>1</sup>; per incidenza è il quinto tumore nel mondo occidentale e il secondo tra i tumori dell'apparato urinario dopo il carcinoma della prostata<sup>2</sup>; causa ancora oggi in Europa<sup>1</sup> oltre 52.000 decessi all'anno. Ciononostante, il carcinoma della vescica non è stato adeguatamente preso in considerazione né dalle istituzioni né dall'industria farmaceutica; ha sofferto, infatti, di una generale sottovalutazione nella definizione delle misure di prevenzione primaria rispetto agli altri tumori e di diagnosi precoce fondamentale per migliorare la sopravvivenza dei malati.

La presentazione di questa pubblicazione è stata seguita con grande interesse dal mondo accademico, da numerosi parlamentari ed esperti della Commissione Europea e dai sindacati con riscon-

tri incoraggianti sia sul piano dell'aggiornamento delle direttive che su quello del potenziamento dell'attività di ricerca ai vari livelli.

ECPC è fortemente impegnata a garantire a tutti i malati oncologici europei parità e tempestività di accesso alle strategie di prevenzione primaria e secondaria e alle migliori terapie disponibili, e per questo ha incoraggiato le associazioni federate dei vari paesi a promuovere analoghe iniziative nei singoli stati.

Con la presentazione di questo documento, F.A.V.O. (Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia in rappresentanza di oltre 550 associazioni e socio fondatore di ECPC) intende sensibilizzare le associazioni federate, i curanti, le istituzioni e l'opinione pubblica in generale per far fronte alle criticità che impediscono a questi pazienti di ottenere i migliori risultati possibili sia in termini di trattamenti terapeutici che di riabilitazione e facilitazione del ritorno alla vita attiva.

Quest'iniziativa di F.A.V.O. – che, come in Europa, è realizzata in collaborazione con docenti universitari, società scientifiche, istituzioni e aziende farmaceutiche – deve rappresentare lo stimolo per un'inversione di tendenza, di cui si avverte tanto il bisogno, in questa patologia attualmente negletta rispetto alle tante altre che hanno raggiunto alti livelli di sopravvivenza e di guarigione.

Abbiamo pertanto ritenuto utile integrare il *White paper* con un'altra pubblicazione, una breve sintesi tra criticità e nuovi orizzonti del cancro della vescica in Italia, appositamente elaborata dalla Società Italiana di Urologia (SIU) con la collaborazione di F.A.V.O.

**Francesco De Lorenzo**  
Presidente ECPC e F.A.V.O.

# SOMMARIO

Il gruppo di lavoro che ha adattato il documento di ECPC alla realtà italiana\* si è concentrato sui tre aspetti della prevenzione, della diagnosi e del trattamento terapeutico, fornendo le seguenti raccomandazioni:

1. ridurre il consumo di tabacco, il principale fattore di rischio per l'insorgenza di un tumore della vescica, in Europa;
2. educare e sensibilizzare la popolazione a rischio e al contempo favorire il riconoscimento della malattia fin dai primi sintomi;
3. promuovere iniziative volte a ridurre e controllare l'esposizione alle sostanze chimiche cancerogene;
4. assicurare che le leggi in materia di salute e sicurezza sul lavoro prevedano misure per tutelare la salute dei lavoratori a maggior rischio di sviluppare un tumore di origine professionale, come anche migliori misure di prevenzione e un accesso tempestivo alla diagnosi e alle cure;
5. investire in studi clinici miranti a identificare gli approcci più adeguati per la diagnosi precoce nei soggetti ad alto rischio di sviluppare la malattia;
6. sensibilizzare lavoratori e datori di lavoro sui fattori di rischio per carcinoma della vescica al fine di riconoscere un rapporto causale tra esposizione e rischio di malattia;
7. garantire ai pazienti l'accesso a équipe multidisciplinari che comprendano: urologi, oncologi medici, oncologi radioterapisti, anatomo-patologi, radiologi, psico-oncologi, fisiatristi ed esperti in terapie palliative.

\* Per approfondimenti sulla realtà italiana, si rimanda all'appendice "Il carcinoma della vescica in Italia - Criticità e nuovi orizzonti" a cura di R. Carone e R. Colombo (Società Italiana di Urologia, rispettivamente Presidente e Coordinatore Nazionale del Gruppo di Lavoro "Oncologia Vescicale") con la collaborazione di F. De Lorenzo (F.A.V.O.) e F. Diomedea (Fincopp).



# 1. INTRODUZIONE

# INTRODUZIONE

Nel 1985 la Comunità Europea lanciò il primo programma "L'Europa contro il cancro". Da allora, la Commissione Europea ha sviluppato politiche sanitarie indirizzate a intervenire sui principali determinanti della salute e sui principali fattori di rischio che favoriscono l'insorgenza dei tumori. Risalgono tutte all'inizio degli anni novanta le prime direttive relative al fumo (1992), alla commercializzazione e all'uso di residui pericolosi (di antiparassitari) su e in alcuni prodotti di origine vegetale (1990), come anche all'esposizione a sostanze cancerogene negli ambienti di lavoro (1990).

Per il carcinoma della vescica la diagnosi precoce è fondamentale per migliorare la sopravvivenza; di fatti, se la malattia viene diagnosticata in fase iniziale, più di 8 pazienti su 10 (80%) sopravvivranno per cinque anni o più a fronte di 1 paziente su 10 (10%) se diagnosticata in uno stadio avanzato.<sup>1</sup> Il medico di famiglia, referente di prima linea per la predisposizione di esami diagnostici e consulti specialistici, non sempre riconosce i sintomi e i segni precoci della neoplasia, per altro spesso subdoli, perdendo l'opportunità di individuarla in una fase più facilmente curabile. Questo vale, in particolare, per la popolazione femminile, dove la malattia fa registrare percentuali di sopravvivenza costantemente più basse rispetto agli uomini.

Il primo e spesso unico segno con cui si manifesta il carcinoma della vescica è l'ematuria. Le modalità estremamente variabili con cui l'ematuria si presenta sono una delle cause più importanti della sua sottovalutazione come segno rivelatore. Analogamente, altri sintomi meno frequenti con cui il carcinoma della vescica si manifesta, come i disturbi irritativi delle basse vie urinarie, la frequenza e l'urgenza minzionale o il dolore pelvico possono essere fuorvianti orientando verso comuni patologie infiammatorie. È molto importante quindi la sensibilizzazione dei medici e degli stessi pazienti verso questi sintomi, anche se non conclamati.

Uno dei maggiori ostacoli verso il miglioramento della prognosi per questi pazienti è l'eterogeneità della malattia. I livelli attuali dei finanziamenti per la ricerca non riflettono né la diffusione né la complessità clinica di questa patologia e questo può giustificare i modesti progressi compiuti nel suo trattamento negli ultimi venticinque anni. I finanziatori, pubblici e privati, devono destinare maggiori risorse al miglioramento degli strumenti diagnostici e rendere possibile un approccio più personalizzato al trattamento.

## 2. PREVENZIONE

## CONOSCERE IL RISCHIO

Non è possibile prevenire l'insorgenza di un carcinoma della vescica, ma sono stati individuati molti fattori di rischio che, al contrario, possono essere evitati o minimizzati.

Purtroppo, la scarsa consapevolezza di questi fattori di rischio, come anche dei segni e sintomi associati al carcinoma della vescica potrebbe contribuire a un aumento delle percentuali d'incidenza e a ritardare la diagnosi.

### Il fumo

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel mondo occidentale il consumo di tabacco è la causa più importante per lo sviluppo del carcinoma della vescica, con percentuali che, secondo le stime, sono nell'ordine del 40-70% di tutti i casi di malattia.

***I fumatori hanno un rischio almeno 3 volte più elevato di sviluppare un carcinoma della vescica rispetto ai non fumatori.***

Il rischio aumenta in funzione della durata del consumo di tabacco e della quantità di sigarette fumate. Inoltre, è documentato che dopo aver smesso di fumare il rischio di sviluppare un carcinoma vescicale si riduce, ma non ritorna mai al livello di quello di un non fumatore.

La correlazione tra fumo e rischio di sviluppare un tumore della vescica è diventata progressivamente più evidente nel tempo: il rischio era tre volte più alto nel periodo 1994-1998, quattro volte più alto negli anni 1998-2001 ed è diventato 5,5 volte più alto nel quinquennio 2001-2004.<sup>3</sup>

In passato gli esperti hanno ritenuto che le donne avessero una minore predisposizione a sviluppare un carcinoma della vescica rispetto agli uomini. Tuttavia, secondo dati recenti le fumatrici appaiono vulnerabili al fumo tanto quanto gli uomini e ci

si attende che le curve d'incidenza della malattia possano cambiare nell'immediato futuro in relazione all'aumento del numero di donne che fanno uso di tabacco.<sup>4</sup>

## Esposizione occupazionale alle sostanze chimiche cancerogene

È stato documentato un rischio elevato di carcinoma della vescica tra i lavoratori esposti ad alcune sostanze chimiche come le amine aromatiche e gli idrocarburi aromatici policiclici (benzidina, 4-aminobifenile, 2-naftilamina e diclorobenzidina) contenuti in coloranti, solventi, vernici, prodotti di combustione, gomma e alcuni tessuti.<sup>5</sup> A rischio sono quindi soprattutto i lavoratori esposti all'uso di coloranti, diserbanti, idrocarburi, polveri e fumi metallici.<sup>5</sup>

***Si stima che nei paesi industrializzati il 5-10% di tutti i carcinomi della vescica sia dovuto all'esposizione occupazionale a sostanze chimiche potenzialmente cancerogene.<sup>6</sup>***

Secondo alcuni studi, il 21-27% dei carcinomi della vescica nella popolazione maschile e l'11% in quella femminile sono di origine professionale, ossia sono legati ad attività lavorative che presuppongono l'esposizione ad agenti cancerogeni.

Secondo uno studio recente, lo spettro delle attività professionali correlate a un accresciuto rischio di insorgenza di un tumore della vescica è ampio, con differenze significative per incidenza e mortalità in rapporto alle diverse professioni. Il trend generale d'incidenza delle neoplasie a patogenesi professionale è, comunque, in aumento soprattutto nei soggetti di sesso femminile. Ciò viene attribuito, almeno in parte, alla maggiore efficacia delle procedure di diagnosi precoce e di screening nelle categorie a rischio.

Le percentuali di incidenza sono più elevate tra i lavoratori esposti alle amine aromatiche, mentre quelle di mortalità sono più alte tra i lavoratori esposti a idrocarburi aromatici policiclici e metalli pesanti.<sup>7</sup>

## Altre infezioni

Anche le infezioni urinarie ricorrenti, la calcolosi renale e vescicale, la diverticolosi vescicale, il cateterismo vescicale a lunga permanenza e altre cause di irritazione vescicale cronica e/o microtraumatismo della mucosa vescicale sono stati correlati con lo sviluppo di un carcinoma della vescica.

## Alcuni trattamenti antitumorali

I pazienti trattati con alcuni farmaci chemioterapici antitumorali (in particolare la ciclofosfamida che si associa a un incremento del rischio di circa nove volte), come quelli sottoposti a radioterapia dell'addome o della pelvi possono avere un maggior rischio di sviluppare un carcinoma della vescica anche a molti anni di distanza dalla terapia.

## Invecchiamento

Il rischio di sviluppare un carcinoma della vescica aumenta proporzionalmente con l'età.

**Circa il 90% dei pazienti ha più di 55 anni con un'età media alla diagnosi di 73 anni.**<sup>8,9</sup>

È quindi prevedibile che l'incidenza di questa neoplasia aumenti in misura drammatica con l'aumentare dell'età media della popolazione in Europa.

## Fattori genetici

Il rischio di sviluppare un carcinoma della vescica aumenta in presenza di alcune condizioni geni-

che quali i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP). Alcuni oncogeni (ras p21,c-myc), alcuni geni soppressori (p53, RB) e alterazioni cromosomiche (cromosomi 3,7, 17, p21) sono correlati a un aumento del rischio di sviluppare un carcinoma vescicale.

## Familiarità

I pazienti con una storia familiare di carcinoma della vescica hanno a loro volta un aumentato rischio di sviluppare la malattia.

## LA SITUAZIONE A LIVELLO COMUNITARIO

### Il consumo di tabacco

Ultimamente, l'Unione Europea e gli Stati Membri hanno intrapreso diverse iniziative volte a ridurre il consumo di tabacco in tutto il Vecchio Continente. La Direttiva sui Prodotti del Tabacco<sup>10</sup> e a livello internazionale la Convenzione Quadro per il Controllo del Tabacco dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>11</sup> rappresentano provvedimenti importanti miranti a ridurre il consumo di tabacco, promuovere l'astensione dal fumo e proteggere tutti i cittadini dagli effetti del fumo passivo. Nonostante queste campagne di promozione e sensibilizzazione siano state un successo, il consumo di tabacco è in aumento soprattutto tra le donne.

### Esposizione occupazionale alle sostanze chimiche cancerogene

Una politica efficace contro i tumori di origine occupazionale non può essere competenza solo degli Stati Membri, ma esige il supporto di azioni coordinate a livello comunitario. Nel giugno 2014 la Commissione ha reso nota la proposta di un quadro strategico in materia di salute e sicurezza sul lavoro per il periodo 2014-2020 (COM2014 0332), successivamente adottata prima dal Con-

siglio e poi dal Parlamento a marzo e novembre 2015, rispettivamente.

Nell'ambito del programma REFIT per lo snellimento della burocrazia, la Commissione Europea è attualmente impegnata in un'opera di verifica dell'adeguatezza ed efficacia di tutte le norme in materia di salute e sicurezza sul lavoro prendendo spunto dai rapporti sul recepimento a livello nazionale di 24 direttive riguardanti la salute e la sicurezza sul lavoro. I suddetti rapporti sono attualmente al vaglio della Commissione, che ne terrà conto nella sua relazione con l'obiettivo di identificare anche possibili semplificazioni e/o riduzioni delle incombenze amministrative. La valutazione confluirà nella revisione del Quadro Strategico prevista per il 2016.

Inoltre, si dovrebbero inasprire le misure di tutela dei lavoratori e considerare non solo il tempo di esposizione ma anche il tipo di sostanze chimiche e/o tossiche cui sono stati esposti. Con particolare attenzione si dovrebbero considerare il rischio

dell'esposizione ad asbesto (o amianto), il rischio di sviluppare malattie muscolo-scheletriche e danni endocrini, come pure il rischio correlato alla manipolazione di nanotecnologie.

Nonostante siano già stati adottati provvedimenti nei confronti dell'esposizione dei lavoratori alle sostanze chimiche cancerogene, alcune occupazioni continuano a essere più a rischio di altre. L'Istituto Sindacale Europeo (ETUI) ha sollecitato l'Unione Europea ad assumere un impegno più deciso per limitare l'esposizione dei lavoratori alle sostanze chimiche cancerogene nell'ottica che una strategia condivisa a livello comunitario possa rendere l'azione più efficace.

Per la prevenzione del carcinoma della vescica sarebbero auspicabili iniziative volte a ridurre in senso stretto l'esposizione ad alcune sostanze chimiche oppure a istituire, e mantenere aggiornati, dei database riguardanti la denominazione, la diffusione e la sostituzione degli agenti cancerogeni a livello comunitario.

# 3. DIAGNOSI

## DIAGNOSI PRECOCE: UNA SFIDA E UNA NECESSITÀ

Attualmente, nella pratica clinica, gli esami più prescritti per la diagnosi di un tumore della vescica comprendono l'esame completo delle urine, la cistoscopia o l'ecografia dell'apparato urinario. Uno screening universale per la malattia asintomatica è di difficile applicazione sul piano clinico a causa dei costi, della scarsa attendibilità dei test citologici e dell'invasività di alcuni accertamenti.<sup>12</sup> Ciononostante, i programmi per la diagnosi precoce dovrebbero essere attuati per le popolazioni ad alto rischio: gli uomini di età compresa tra 55 e 75 anni, i fumatori, i lavoratori esposti alle sostanze chimiche cancerogene e gli individui affetti da infiammazione cronica della vescica o che presentano persistenti tracce di sangue nell'urina (microematuria).

Un limite significativo dei programmi di screening e di diagnosi precoce deriva dal fatto che gli esami diagnostici non invasivi attualmente disponibili non presentano un'accuratezza diagnostica sufficiente. È necessario favorire e sostenere l'attività di ricerca e sensibilizzare maggiormente i medici e la popolazione generale sull'importanza dei fattori di rischio ad oggi noti.<sup>13</sup>

## RISCHIO DI MORTALITÀ PIÙ ALTO PER LE DONNE CHE PER GLI UOMINI

Anche se l'incidenza del carcinoma della vescica fa registrare percentuali quattro volte più alte tra gli uomini rispetto alle donne, per queste ultime il rischio di morte aumenta.<sup>8,14</sup>

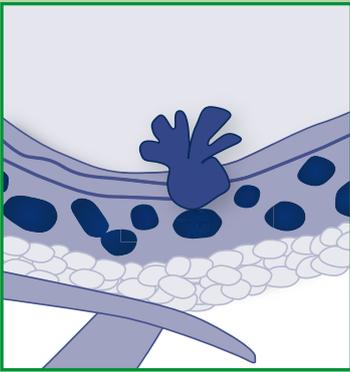
Le percentuali di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi sono ovunque più basse nelle donne rispetto agli uomini, tranne che nell'Europa dell'Est.<sup>14,15</sup> Secondo alcuni, questa circostanza sarebbe da ricondursi, almeno in parte, al fatto che le donne arrivano alla diagnosi quando la malattia è in uno stadio più avanzato; secondo altri, invece, sarebbe da attribuirsi alle caratteristiche anatomiche delle vie urinarie inferiori femminili. In ogni caso, è più probabile che nelle donne la malattia sia invasiva e coinvolga la parete muscolare della vescica già al momento della prima osservazione.<sup>16</sup>

A ciò si aggiunga, inoltre, che i clinici sembrano avere più difficoltà a riconoscere la presenza di un carcinoma della vescica nella donna, tanto che attribuiscono spesso i segni e i sintomi iniziali a infezioni delle vie urinarie o a emorragie uterine. Sottovalutare la situazione può causare ritardi nella diagnosi e nella richiesta di un consulto specialistico urologico.

## CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI: ALCUNE PROSPETTIVE

La classificazione dei tumori maligni si basa su criteri anatomico-patologici relativi al tessuto d'origine (organo): la scelta del tipo di intervento terapeutico dipende dalle caratteristiche istologiche e cliniche della malattia.

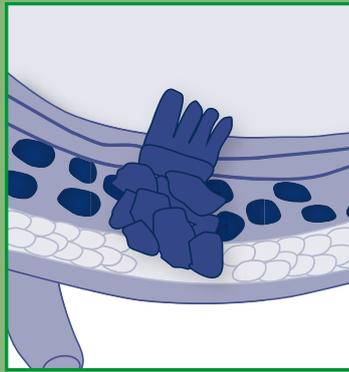
La classificazione sottostante illustra sinteticamente i diversi orientamenti terapeutici:



### CARCINOMA DELLA VESCICA NON INVASIVO O NON MUSCOLO-INVASIVO (NMIBC)

Tumore che non ha infiltrato la parete muscolare della vescica.

*Il ~51-80% dei casi di tumore della vescica è NMIBC all'atto della diagnosi.*



### CARCINOMA DELLA VESCICA MALATTIA MUSCOLO INVASIVA O LOCALMENTE AVANZATO

Tumore che ha infiltrato la parete muscolare della vescica e/o che si è diffuso agli organi vicini e/o ai linfonodi.

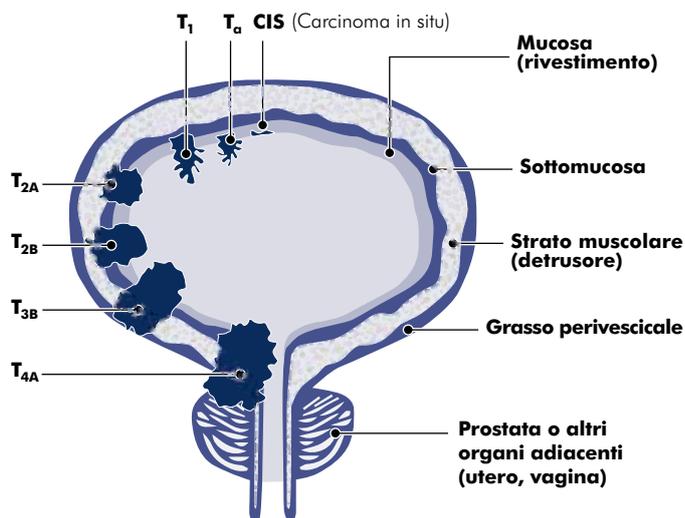
*In generale, il carcinoma della vescica invasivo è associato a una prognosi infausta.*



### CARCINOMA DELLA VESCICA METASTATICO (MBC)

La definizione si basa sulla diffusione clinicamente documentata della neoplasia ad altre parti del corpo (linfonodi pelvici, polmone, fegato, ossa, encefalo). Nel 4% dei pazienti la prima diagnosi viene fatta già in questa fase.

## Da carcinoma in situ (CIS) allo stadio T4 Classificazione dei tumori maligni secondo il sistema di stadiazione TNM



Quest'approccio alla classificazione dei tumori (TNM), quindi anche del carcinoma della vescica, è oggetto di un lento e costante processo di revisione, in quanto nella pratica clinica non sempre permette un'analisi accurata delle singole situazioni. Per questo motivo, si è pensato di integrare la valutazione del tumore con la ricerca dei marcatori biomolecolari, in modo da avere un quadro più preciso delle caratteristiche molecolari della ma-

lattia del singolo paziente. Proprio le caratteristiche molecolari potrebbero contribuire a spiegare l'ampia variabilità che si osserva nella risposta alle strategie di prevenzione ed essere di supporto nella definizione di nuove terapie personalizzate.

La medicina molecolare e le sue potenziali applicazioni cliniche potrebbero rappresentare una grande opportunità per definire piani terapeutici personalizzati e migliorare la prognosi per i pazienti. In particolare, nel carcinoma della vescica, ciò potrebbe favorire la scoperta di nuovi agenti terapeutici in grado di migliorare le percentuali di sopravvivenza.

## CARENZA DI MARCATORI

Esistono alcuni marcatori per la diagnosi e il monitoraggio post-trattamento del carcinoma della vescica. Queste sostanze potrebbero essere più utili della citologia urinaria per la diagnosi della malattia o della recidiva, purché venga ridotta l'incidenza di falsi positivi e falsi negativi di cui spesso soffrono.

Il ruolo dei marcatori tumorali per la diagnosi del carcinoma della vescica è un'area di estremo interesse in quanto potrebbero essere determinanti per la diagnosi precoce e la sorveglianza della malattia. Tuttavia, è necessario approfondire gli studi al fine di migliorare la diagnosi, la terapia e la prognosi, come pure di ridurre i costi e l'ansia associati ai controlli a lungo termine.



# 4. TRATTAMENTO

## IL TUMORE PIÙ COSTOSO DA CURARE

La gestione del carcinoma della vescica incide significativamente sulla spesa sanitaria per via delle alte percentuali di recidiva, delle strategie di sorveglianza intensiva che richiede e dell'elevato costo dei trattamenti.<sup>17</sup> Nel 2012, il carcinoma della vescica è costato all'Unione Europea 4,9 miliardi di euro, di cui 2,9 miliardi per la sola spesa sanitaria, una cifra pari al 5% del costo totale per tutti i tumori.<sup>18</sup>

Secondo uno studio condotto nel 2012, il carcinoma della vescica è il tumore che ha il costo più elevato per paziente a causa dell'elevato rischio di recidiva che rende necessari controlli periodici per tutta la vita, incluse cistoscopie, analisi del sangue e delle urine.<sup>19</sup> In particolare, la gestione dei tumori non muscolo-invasivi NMIBC è più costosa rispetto a quelli dei tumori invasivi MIBC proprio a causa dell'elevato tasso di recidive locali, che richiede ripetuti interventi chirurgici ed esami di controllo, oltre a cicli di instillazioni endovesicali di farmaci chemio o immunoterapici.<sup>20</sup>

Nel Regno Unito, il trattamento del carcinoma della vescica costa al Sistema Sanitario Nazionale 286 milioni di euro all'anno, che equivale al 5% dell'intera spesa sanitaria per tutti i tumori nel 2012.<sup>19</sup> In Italia, dove si registrano dati epidemiologici preoccupanti, essendo il paese con un'incidenza di carcinoma della vescica tra le più alte in assoluto di tutta l'area europea, il costo annuo per la gestione di questa malattia rappresenta il 7% dell'intera spesa sanitaria.<sup>18</sup>

## IL TRATTAMENTO IN EUROPA

Il carcinoma della vescica rappresenta la quarta causa di morte per tumore nell'uomo e la decima nella donna. Ciononostante, i progressi registrati nel trattamento di questa malattia negli ultimi 25 anni sono stati molto modesti.<sup>8</sup> Questo dato non

sorprende se si considera la mancanza di investimenti in ricerca mirata, innovazione e sviluppo in quest'area.

Parimenti a quanto avvenuto per il carcinoma della mammella, della prostata e del colon-retto, anche il trattamento del carcinoma vescicale invasivo si è evoluto non essendo più esclusivamente chirurgico ma multimodale. Oggi, la sfida più importante risiede nel migliorare la capacità di riconoscere quali pazienti risponderanno a quali trattamenti. Ciò significa risparmiare al paziente di andare incontro agli effetti collaterali di terapie che prevedibilmente saranno scarsamente efficaci dal punto di vista terapeutico ma potrebbero influenzare negativamente la sua qualità di vita.

La scelta del trattamento – chirurgia endoscopica seguita o meno da instillazioni endovesicali per le forme non muscolo-invasive oppure cistectomia e/o radio-chemioterapia per le forme muscolo-invasive – dipende dalla stadiazione clinica.<sup>21</sup>

La stadiazione clinica e la definizione del rischio clinico rappresentano una parte fondamentale del programma di trattamento del carcinoma della vescica. La diagnosi anatomo-patologica deve fare riferimento alla classificazione dell'OMS per il grading tumorale (indice di aggressività biologica) e al sistema di stadiazione TNM (indice della diffusione locale o a distanza della neoplasia).

Prima e durante il trattamento è essenziale che il paziente interagisca con gli specialisti che l'hanno in carico per assicurare che sia pienamente informato, oltre che consapevole dei rischi e dei benefici attesi dai trattamenti disponibili.

In particolare, la pianificazione del trattamento di un carcinoma vescicale invasivo richiede l'interazione di un team di professionisti con specializzazioni mediche diverse, come urologi, oncologi medici e radioterapisti, sia con il paziente sia con la sua famiglia.

**COSTI DEL CARCINOMA DELLA VESCICA (IN MIGLIAIA DI EURO) NEI PAESI DELL'UNIONE EUROPEA, 2012<sup>18</sup>**

PAESE	COSTI PER TIPO DI ASSISTENZA						COSTI TOTALI PER LA CURA DEI TUMORI %	PERDITA DI PRODUTTIVITÀ		COSTI PER ASSISTENZA INFORMALE	COSTI TOTALI	
	Assistenza primaria	Assistenza ambulatoriale	Pronto soccorso	Assistenza ospedaliera	Medicinali	Totale		Mortalità	Morbidity		Totale	Costo totale per tumori in %
Austria	1617	2709	1105	34 680	15 784	55 895	4	13 126	9 976	12 153	91 151	3
Belgio	2453	4879	651	33 763	15 922	57 668	5	17 998	18 820	26 503	120 990	3
Bulgaria	416	493	70	2555	2003	5538	4	2776	1905	1567	11 785	3
Croazia	1053	588	2039	2110	3382	9172	4	4537	5382	2881	21 972	3
Cipro	119	312	123	393	995	1941	6	1130	316	1196	4584	4
Rep. Ceca	2793	6836	1320	14 964	9213	35 126	6	7572	7503	6392	56 594	4
Danimarca	301	898	264	11 789	9416	22 668	4	21 009	15 804	25 656	85 137	3
Estonia	272	496	237	1485	478	2967	4	1083	598	675	5323	3
Finlandia	1440	9020	1302	17 395	7202	36 360	4	6817	1 663	7557	52 397	3
Francia	10 062	15 951	1938	289 682	139 084	456 717	5	97 052	47 475	101 911	703 154	3
Germania	45 531	37 469	989	461 769	64 208	609 965	4	157 594	78 163	170 065	1 015 787	3
Grecia	4317	9649	1909	34 199	13 250	63 323	6	10 594	4651	14 035	92 603	4
Ungheria	1311	2031	338	7305	10 169	21 155	3	6561	1 606	5671	34 994	3
Irlanda	1350	1410	745	10 450	5828	19 782	3	6829	1474	4542	32 627	2
Italia	60 396	67 557	45 120	284 646	76 499	534 216	7	80 530	7671	192 078	814 495	5
Lettonia	312	722	63	1029	511	2638	4	1382	494	1155	5669	3
Lituania	480	470	138	1184	399	2671	4	1875	685	4065	6296	3
Lussemburgo	285	516	39	2877	1183	4900	5	1612	884	1425	8821	4
Malta	27	44	16	411	555	1053	5	405	45	511	2012	4
Olanda	9043	13 858	1206	93 303	16 422	133 832	5	50 550	16 564	28 717	229 663	3
Polonia	9042	28 015	1034	30 337	11 977	80 405	6	33 293	20 825	22 216	156 740	4
Portogallo	4567	7541	1877	7323	11 342	32 649	5	19 678	4738	13 915	70 980	3
Romania	854	2834	127	6188	8939	18 942	4	11 885	4849	5560	41 237	3
Slovacchia	2005	4874	245	3805	5129	16 058	5	1909	2663	2050	22 680	3
Slovenia	217	459	297	4159	2151	7283	4	2709	3508	2514	16 014	3
Spagna	43 539	25 406	14 636	131 669	69 662	284 912	5	65 856	19 621	128 151	498 540	4
Svezia	4665	15 309	3618	30 240	12 585	66 416	5	17 313	21 533	18 404	123 666	4
Regno Unito	3793	71 664	4192	153 029	53 702	286 380	5	126 204	29 754	101 291	543 630	3
<b>Totale in UE</b>	<b>212 258</b>	<b>332 009</b>	<b>85 637</b>	<b>1 672 739</b>	<b>567 991</b>	<b>2 870 634</b>	<b>5</b>	<b>769 879</b>	<b>329 170</b>	<b>899 857</b>	<b>4 869 542</b>	<b>3</b>

UE = Unione Europea

## LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO

Essendo la malattia eterogenea, è molto importante che a ciascun paziente sia offerto il trattamento più appropriato per il proprio caso. Come per altri tumori, anche per il carcinoma della vescica, date le difficoltà di definire il trattamento più adeguato tra diverse opzioni terapeutiche, organizzazioni europee quali la Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) e la Società Europea di Urologia (EAU) hanno elaborato delle linee guida dettagliate miranti ad allineare le opzioni terapeutiche sulla base delle evidenze scientifiche di efficacia e a favorire la migliore caratterizzazione della malattia permettendo di personalizzare il trattamento e migliorare la prognosi.<sup>22,23,24,25</sup> Purtroppo, però, le raccomandazioni delle linee guida sono talvolta disattese. Si riportano di seguito sinteticamente le linee guida per il trattamento del carcinoma della vescica.

### Linee guida per il carcinoma della vescica non muscolo-invasivo (stadi CIS, Ta, T1/stadio I)

Il trattamento del carcinoma della vescica non muscolo-invasivo è legato al rischio di recidiva e/o di diffusione delle cellule tumorali alla tonaca muscolare della vescica. In ogni caso è necessario procedere alla resezione vescicale transuretrale per via endoscopica delle neoformazioni, intervento convenzionalmente denominato TURBT o TURV. La classificazione di rischio per recidiva e progressione della malattia, che si ottiene dall'esame istologico conseguente alla TURBT, consente di definire l'opportunità dei seguenti trattamenti adiuvanti:

- ✓ i pazienti a basso rischio di recidiva sono sottoposti a TURBT per asportare tutte le lesioni visibili e successivamente – possibilmente entro le prime 6 ore dall'intervento – ricevono una singola dose perioperatoria di chemioterapia endovesicale;<sup>27</sup>
- ✓ i pazienti a rischio intermedio di recidiva e basso rischio di progressione (vale a dire di invasione della tonaca muscolare della vescica) possono essere sottoposti alla somministrazione di una singola dose perioperatoria di chemioterapia

endovesicale seguita da una terapia adiuvante a base di instillazioni endovesicali di farmaci chemioterapici o immunoterapici (tipicamente un vaccino ottenuto da una variante del bacillo di Calmette-Guèrin o BCG);<sup>27</sup>

- ✓ i pazienti ad alto rischio di progressione sono sottoposti a terapia adiuvante endovesicale con BCG e/o, in casi molto selezionati, a cistectomia radicale (asportazione della vescica) con concomitante derivazione urinaria.<sup>27</sup> Quest'ultima è riservata sostanzialmente ai pazienti che non hanno risposto o sono risultati refrattari al trattamento con BCG e/o che presentano altri fattori specifici di rischio biologico.<sup>28</sup>

È particolarmente importante che l'intervento di TURBT sia condotto in maniera corretta, con resezione completa della neoplasia e della sua base di impianto fino alla tonaca muscolare, in virtù del fatto che la malattia residua, ossia lasciata in sede dopo l'intervento, può essere riscontrata anche nel 50% dei casi. Un corretto trattamento chirurgico iniziale è, quindi, fondamentale per ottenere sia un effetto terapeutico sia per consentire quella corretta stadiazione della malattia che è alla base di una terapia e di un monitoraggio postoperatorio ottimizzati.<sup>29</sup> Le linee guida consigliano, infatti, di sottoporre a una seconda resezione i pazienti in cui la resezione iniziale non abbia raggiunto la tonaca muscolare oppure non sia stata visivamente completa o abbia documentato una malattia istologicamente a elevata aggressività biologica. La seconda resezione va eseguita entro sei settimane dalla prima.

### Linee guida per il carcinoma della vescica muscolo-invasivo (stadio T2-T4/stadio II-III)

Il trattamento del carcinoma della vescica muscolo-invasivo dipende dal grado di infiltrazione del tumore nello spessore della tonaca muscolare o dal fatto che il tumore abbia già superato lo spessore della parete vescicale interessando i tessuti adiacenti. L'opzione terapeutica di prima scelta è la rimozione totale della vescica (cistectomia radicale) con asportazione dei linfonodi regionali (linfode-

nectomia pelvica bilaterale), preceduta, ogni volta che le caratteristiche cliniche del paziente lo consentono, da una chemioterapia sistemica basata sull'uso del platino (chemioterapia neo-adiuvante). In casi particolari, il ricorso alla radioterapia a fasci esterni (associata o meno all'impiego di un farmaco radiosensibilizzante) costituisce un'opzione, anche se spesso solo complementare o palliativa.

La cistectomia radicale comporta nella donna l'asportazione della vescica e degli organi adiacenti (utero, tube, ovaie, linfonodi e parte anteriore della parete vaginale) mentre nell'uomo sono rimossi consensualmente anche la prostata, le vescicole seminali e i linfonodi pelvici. A seguito dell'asportazione completa della vescica le urine sono frequentemente deviate e raccolte in un piccolo sacchetto (urostomia) che aderisce alla cute addominale; a volte è possibile ricostruire una nuova vescica utilizzando un segmento di intestino ileale che viene connesso con il moncone uretrale residuo permettendo al paziente di continuare a mingere per la via naturale. Una conseguenza quasi costante di quest'intervento è tuttavia l'impotenza. In pazienti molto giovani e altamente selezionati è possibile eseguire una cistectomia con preservazione dei nervi dell'erezione, che assicura un'elevata qualità di vita postoperatoria. Come già accennato, la cistectomia può essere accompagnata da un programma di chemioterapia preoperatoria o postoperatoria (adiuvante) in funzione dello stadio del tumore, della funzionalità renale e delle eventuali comorbidità di cui soffre il paziente.

Nei pazienti idonei al trattamento con il platino si deve prendere in considerazione una chemioterapia sistemica preoperatoria allo scopo di eradicare le micrometastasi, ridurre il volume tumorale e rallentare la diffusione del tumore. Il miglioramento della sopravvivenza globale associato alla chemioterapia preoperatoria è, tuttavia, limitato (beneficio documentato nel 5-6% dei casi) e ciò l'ha resa decisamente sottoutilizzata nella pratica clinica. Nei pazienti affetti da tumore di stadio T3/T4 o N+, non sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, si può prendere in considerazione una chemioterapia postoperatoria, sempre a base di cisplatino. Tuttavia, le evidenze a favore della chemioterapia post-

operatoria sono meno consistenti rispetto a quelle della chemioterapia neoadiuvante. Per i pazienti non candidabili ad alcuna delle terapie sopracitate, si dovrebbe sempre considerare l'opportunità di un inserimento in studi clinici basati su nuovi farmaci.

In pazienti selezionati, si può considerare anche un trattamento che preveda la conservazione della vescica, di solito basato su una combinazione di radio e chemioterapia. È da notare, tuttavia, che non sono stati ancora pubblicati i risultati di studi clinici di fase III con confronto diretto tra chemioterapia neoadiuvante seguita da cistectomia radicale e approccio radio-chemioterapico con conservazione della vescica. Lo studio SPARE, ad esempio, è stato chiuso prima del previsto a seguito della riluttanza da parte degli urologi a reclutare pazienti anche a causa della mancata equivalenza clinica tra i due trattamenti nei lavori che riferiscono i risultati preliminari (interim report).

In ambito comunitario vi sono ampie disparità nell'accesso ai trattamenti e alle cure per il carcinoma della vescica muscolo-invasivo. Un paziente con questa diagnosi dovrebbe essere adeguatamente informato prima di compiere delle scelte terapeutiche sia in merito alle caratteristiche del tumore sia in merito alle sue personali caratteristiche, come pure ai possibili effetti collaterali (acuti e a lungo termine) attesi per le diverse opzioni terapeutiche.

In quest'ottica è raccomandabile una valutazione ambulatoriale multidisciplinare cui partecipino urologi, oncologi medici, radioterapisti e psico-oncologi come pure la costituzione di un team multidisciplinare di esperti organizzati in un'unità specificamente dedicata al trattamento dei tumori della vescica.

## **Linee guida per il carcinoma della vescica avanzato o metastatico (stadio M+ o stadio IV)**

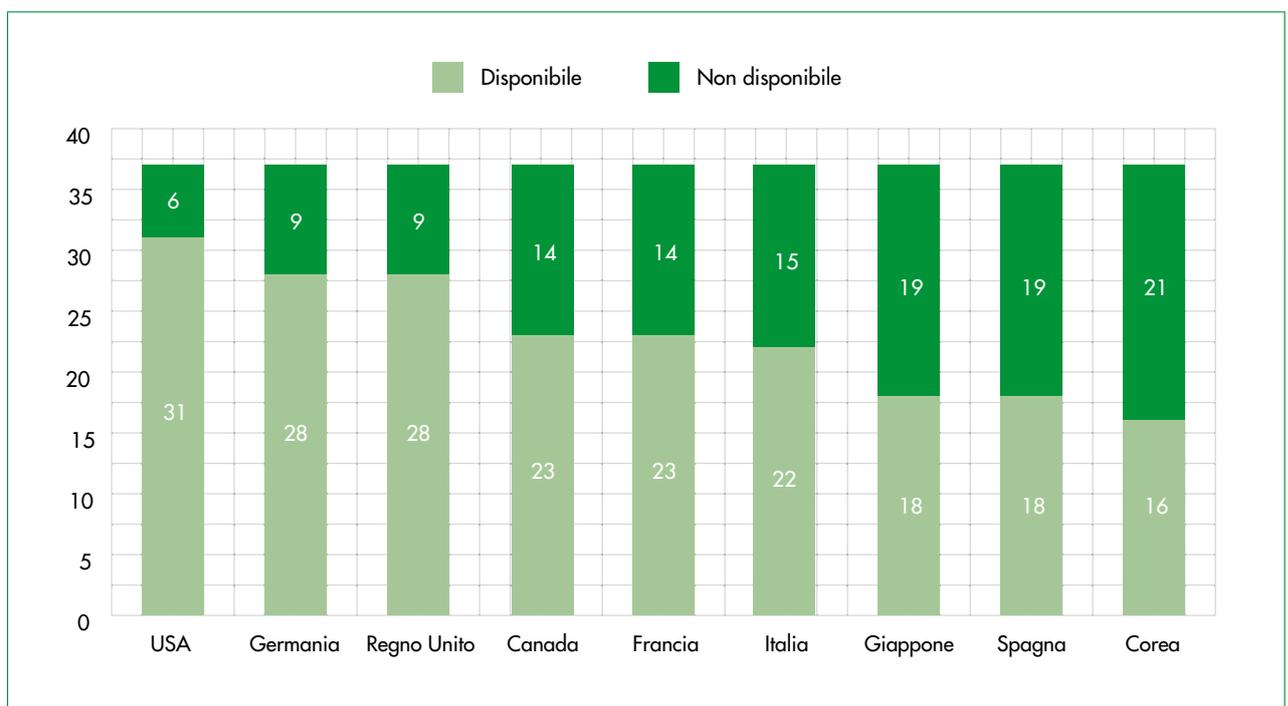
Se il tumore è localmente avanzato, si può consigliare una chemioterapia a base di platino; se la risposta clinica alla chemioterapia è soddisfacente, in pazienti selezionati, si può considerare una ci-

stectomia radicale oppure una radioterapia locale. Una radioterapia palliativa può essere utile anche per il controllo locale della malattia e dei suoi sintomi. Le opzioni terapeutiche miranti ad alleviare i sintomi (minzione dolorosa, ostruzione renale, ecc.) dipendono dall'estensione della malattia.

Se il tumore si presenta in uno stadio molto avanzato e/o le condizioni generali del paziente sono scadute o inadeguate per un trattamento attivo, il

paziente può essere indirizzato a una chemioterapia con intento palliativo oppure affidato a specialisti di cure palliative e di supporto. Anche in tali casi si deve sempre considerare l'opportunità di inserire il paziente in uno studio clinico.

È comunque importante ricordare che l'accesso ai trattamenti oncologici può dipendere anche da altri fattori, come le caratteristiche dell'offerta sanitaria locale (figura 1).<sup>30</sup>



**Figura 1. Accesso a nuovi trattamenti oncologici:** la possibilità per il paziente di accedere a trattamenti oncologici innovativi dipende dalle normative, dalle priorità stabilite dal Sistema Sanitario Nazionale e dal contenimento della spesa. Rispetto alle terapie antitumorali introdotte nel quadriennio 2009-2013, gli Stati Uniti sono il paese in cui è più facile accedere alle nuove terapie, mentre in altri paesi, come la Spagna, ciò si realizza in meno del 50% dei casi.

## NUOVE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE

Il trattamento dei carcinomi della vescica in fase avanzata vive oggi una fase di autentica rivoluzione, con risultati promettenti riportati da numerosi studi con l'utilizzo degli inibitori del checkpoint immunitario.

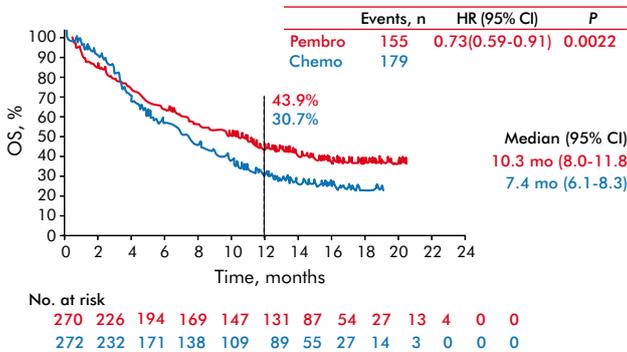
Molti farmaci appartenenti a questa categoria, tra cui atezolizumab in fase più avanzata, sono oggi approvati dalla FDA, l'agenzia americana per gli alimenti e i medicinali, per il trattamento dei pazienti con carcinoma uroteliale dopo fallimento di un precedente trattamento chemioterapico a base di cisplatino.

Recentemente, sulla scorta di promettenti risultati clinici<sup>31,32</sup>, l'FDA ha avviato la procedura di registrazione per atezolizumab per il trattamento dei pazienti metastatici non pretrattati con chemioterapia, se inelleggibili al cisplatino, sulla scorta di promettenti risultati clinici (Balar AV, et al); inoltre pembrolizumab, anticorpo anti-PD1, ha dimostrato un incremento significativo della sopravvivenza rispetto alla chemioterapia, nel medesimo contesto nell'ambito dello studio Keynote-045 (Figura)<sup>33</sup>.

Questo risultato è il primo riportato dopo decenni di immobilità e con livello 1 di evidenza.

In base a questi risultati è evidente la necessità che sia a livello europeo sia a livello italiano vengano fatti rapidi passi verso la possibilità di garantire l'accesso dei malati a queste nuove promettenti terapie, anche al di fuori degli studi clinici.

### SOPRAVIVENZA: TOTALE



### RIMBORSABILITÀ

Per i sistemi sanitari europei, la principale voce di spesa è rappresentata dalla cura dei tumori, il cui costo totale è destinato ad aumentare in seguito all'invecchiamento della popolazione e allo sviluppo di terapie sempre più mirate e costose. Tuttavia, anche nei paesi abbastanza ricchi cui fa riferimento la tabella sottostante, l'accesso ai nuovi farmaci antitumorali è tutt'altro che garantito. Dal momento che non tutti i farmaci antitumorali sono rimborsabili, molti nuovi trattamenti, nonostante siano efficaci, non sono ancora disponibili per i pazienti (figura 2).

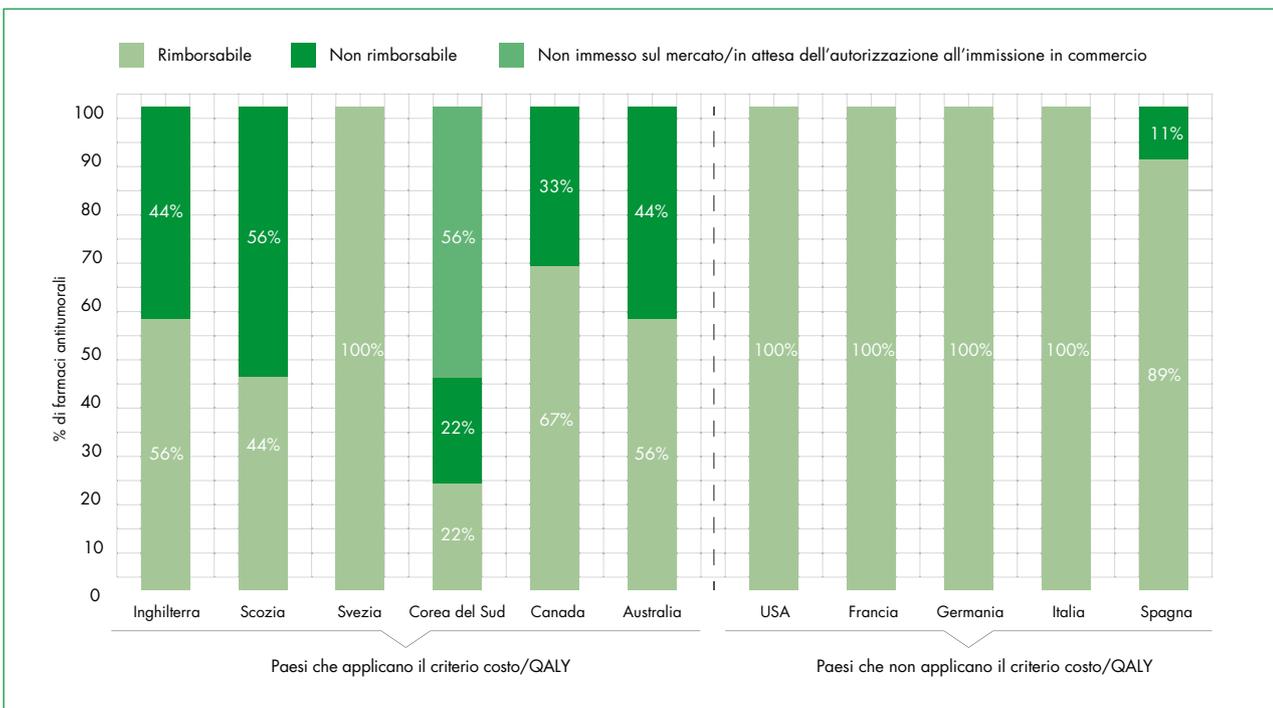


Figura 2. Impatto diretto della rimborsabilità sull'accesso ai nuovi farmaci antitumorali: I sistemi sanitari che applicano una metodologia di contenimento della spesa basata sull'indice QALY che combina insieme la durata e la qualità della vita sono meno inclini a rimborsare i nuovi farmaci antitumorali in quanto ne valutano innanzitutto l'efficacia rimborsando solo in caso di dimostrato controllo di malattia.<sup>35</sup>

Il problema è di attuale importanza per i carcinomi vescicali, in considerazione della probabile registrazione di nuovi farmaci immunoterapici nel contesto del trattamento di salvataggio della malattia metastatica. In particolare, le discrepanze nelle tempistiche e modalità di rimborso dei nuovi farmaci tra le diverse nazioni dovranno essere oggetto di discussione tra le parti in causa. In questo contesto, il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti è fortemente auspicabile e atteso.

Anche la scarsità di finanziamenti rappresenta un problema. Nel Regno Unito, ad esempio, i fondi allocati per la ricerca sul carcinoma della vescica non sono proporzionati all'impatto economico e sociale della malattia e rappresentano soltanto un quinto dei fondi stanziati per il carcinoma della prostata (4,62 e 20,56 milioni di sterline, rispettivamente) nonostante i costi gestionali annuali per paziente siano piuttosto simili.<sup>35</sup> A ciò si aggiunga che i tagli alla spesa pubblica limitano il finanziamento di nuove ricerche e il rimborso dei nuovi trattamenti.

Come già ricordato, il carcinoma della vescica è la neoplasia il cui trattamento comporta il costo più alto per paziente, non solo per i costi del trattamento in sé, ma anche per i costi necessari al monitoraggio del paziente, alla diagnosi precoce delle recidive e alla riabilitazione dopo l'intervento chirurgico radicale. Anche le procedure di moni-

toraggio non sono sempre totalmente rimborsate. Ad esempio, mentre il rimborso è concesso per la cistoscopia ambulatoriale, per altre procedure, altrettanto necessarie, si devono mettere in conto costi aggiuntivi. Il rimborso può dipendere anche dall'ambiente in cui si effettua la cistoscopia (ambulatorio vs. sala operatoria), con conseguenti notevoli differenze a livello di costi da paese a paese o anche da regione a regione.

In Europa, le procedure cambiano in funzione dello stadio del carcinoma della vescica (ad esempio, TURBT, cistectomia radicale, cistoscopia) e pertanto le procedure di rimborso sono differenti. Ad esempio, nel Regno Unito il rimborso per la cistoscopia (620 dollari) è circa 12 volte superiore a quello previsto in Francia (51 dollari), mentre in Germania il rimborso per la TURBT (2.967 dollari) è più del doppio di quello concesso in Francia (1.124 dollari). Nel Regno Unito il rimborso previsto per la cistectomia radicale è 3,6 volte più basso rispetto a quello riconosciuto in Germania (5.684 dollari e 20.507 dollari, rispettivamente). La mancanza di una procedura di rimborso più o meno unificata a livello comunitario complica considerevolmente la gestione del carcinoma della vescica in termini di allocazione di risorse e finanziamenti. La **tabella 1** illustra sinteticamente i rimborsi disponibili per le procedure associate al carcinoma della vescica (comprese procedure e ricoveri) in 5 diversi paesi europei.<sup>36</sup>

#### RIMBORSO PER IL CARCINOMA DELLA VESCICA

(INCLUSI PROCEDURE E RICOVERI IN CINQUE PAESI DELL'UNIONE EUROPEA (gli importi sono in dollari)

	REGNO UNITO	GERMANIA	FRANCIA	ITALIA	BELGIO
CISTOSCOPIA	620	61	51	76	53
TURBT	2 154	2 967	1 124	2 741	2 201
CISTECTOMIA	5 684	20 507	12 897	9 605	14 540

Tabella 1. Rimborso per il carcinoma della vescica (comprese procedure e ricoveri) in 5 paesi dell'Unione Europea.<sup>37</sup>

Il carcinoma della vescica costa da 89.287 a 202.203 dollari a paziente dalla diagnosi al decesso.<sup>38</sup> È interessante rilevare che negli Stati Uniti l'uso più ampio e sistematico della chemioterapia endovesicale perioperatoria dopo TURBT per il carcinoma della vescica non muscolo-invasivo riduce considerevolmente l'impatto della malattia sul piano economico e anche su quello della qualità di vita del paziente.<sup>39</sup>

## ASSICURARE IL FINANZIAMENTO AGLI STUDI CLINICI

Gli studi clinici sul carcinoma della vescica sono fondamentali e dovrebbero essere tenuti in seria considerazione come opzione terapeutica. Il problema è che talvolta il paziente è indirizzato direttamente al trattamento su espressa indicazione dei medici curanti anziché essere informato adeguatamente per scegliere consapevolmente e liberamente un trattamento efficace anziché un altro.

Negli stadi di malattia confinata alla vescica l'accesso agli studi clinici dipende principalmente dalla presenza nell'ospedale di riferimento di un team multidisciplinare dedicato. Quest'approccio multimodale potrebbe contribuire a migliorare la prognosi per molti pazienti e dovrebbe essere sostenuto con convinzione a livello comunitario, preferibilmente attraverso la definizione di standard minimi per un'unità dedicata al trattamento dei pazienti affetti da carcinoma della vescica.

I pazienti con malattia metastatica, per i quali le linee guida terapeutiche prevedono un esiguo numero di opzioni terapeutiche, hanno maggiori opportunità di partecipare agli studi clinici. In tali casi, tuttavia, il limite può essere rappresentato dal fatto che le condizioni cliniche generali dei pazienti possono peggiorare molto rapidamente, riducendo di fatto la finestra temporale utile per il loro reclutamento negli studi clinici. Questa limitazione assume un valore ancora più importante con l'avvento di innovative immunoterapie (come gli inibitori del checkpoint immunitario) che stanno rivoluzionando lo scenario dei trattamenti disponibili per

il carcinoma della vescica. È prevedibile, comunque, che nel giro di pochi anni saranno disponibili nuovi composti attivi per nuovi studi clinici.

**Un quadro regolatorio promettente:** il 27 maggio 2014 l'Unione Europea ha pubblicato un nuovo regolamento (536/2014) sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano. I primi rapporti relativi a studi clinici conformi al suddetto regolamento non sono attesi prima del 2019 o 2020.<sup>40</sup>

Anche l'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro (EORTC) offre informazioni sugli studi clinici che si svolgono sia nell'ambito della sua rete operativa sia in collaborazione con altre organizzazioni.<sup>41</sup>

Effettuando una ricerca nel Registro Europeo delle Sperimentazioni Cliniche dell'Unione Europea utilizzando come chiave *bladder cancer*, si ottengono circa 140 risultati.<sup>42</sup>

Nel gennaio 2015, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha varato una nuova politica per la pubblicazione degli studi clinici dopo l'approvazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte delle autorità di farmacovigilanza europee.<sup>43</sup> Questa nuova politica, cui si è giunti attraverso la consultazione e la partecipazione attiva delle associazioni dei pazienti, affiancherà il Regolamento 536/2014.

In questo contesto normativo, la pubblicazione dei dati relativi agli studi clinici sul carcinoma della vescica renderà possibile la valutazione secondaria degli studi clinici da parte di accademici ed esperti della materia, e ciò avrà effetti in futuro sul disegno degli studi e sulle decisioni terapeutiche.

Inoltre, vi sono ancora nette disparità tra Stati Uniti ed Europa per quanto riguarda i tempi di attivazione degli studi clinici e del processo di approvazione dei farmaci. Tali differenze sono ancora più significative in vista dell'imminente cambio di paradigma introdotto dall'immunoterapia con gli studi attualmente in corso. In Europa, infatti, la disponibilità degli studi con terapia innovative più attive è ancora difficile e subottimale.

Garantire adeguati livelli di finanziamento a disposizione degli studi clinici è essenziale per assicurare ai pazienti e ai medici l'accesso a tutte le risorse necessarie per completare le sperimentazioni. Naturalmente, è necessario assicurare un elevato livello di controllo nella gestione del finanziamento e scegliere come oggetto prioritario degli studi clinici i temi più critici quali quelli relativi alla diagnosi precoce e ai trattamenti caratterizzati dal miglior rapporto costo-efficacia.

L'immunoterapia, le terapie personalizzate a bersaglio molecolare e le procedure non invasive sono promettenti e devono essere sostenute da un maggior numero di studi clinici.

Ai pazienti viene richiesto sempre più spesso il consenso a donare campioni di tessuto neoplastico a scopo di studio e di ricerca. È probabile che i farmaci che stanno per essere lanciati sul mercato, tra cui gli inibitori del checkpoint immunitario, richiedano ai pazienti di donare un campione di tessuto anche al di fuori degli studi clinici, ossia come pratica standard. Questo potrebbe richiedere che il paziente si sottoponga a biopsie ripetute nel tempo se non sono disponibili campioni nella banca dati o se questi non sono sufficienti per gli scopi della sperimentazione. I pazienti con diagnosi di carcinoma della vescica devono essere sempre informati circa il vantaggio di poter accedere a nuovi farmaci nell'ambito degli studi clinici.

Tra gli *endpoint* degli studi clinici dovrebbero essere inseriti anche elementi come la correlazione con la ricerca traslazionale, il rapporto costo-efficacia, la qualità di vita, le discrepanze a livello di esiti tra le varie popolazioni, come anche i dati relativi all'accesso al sistema sanitario. Questa strategia contribuirà alla valutazione oggettiva di un'assistenza sicura e sostenibile e sarà tenuta in debito conto dagli enti regolatori e dagli esperti

che analizzeranno la totalità dei dati disponibili per favorire l'approvazione dei farmaci o formulare raccomandazioni.

## RIABILITAZIONE E CONTROLLI POST-TRATTAMENTO

Il carcinoma della vescica incide profondamente sulla qualità di vita e la disponibilità di linee guida con indicazioni chiare su come condurre i controlli post-trattamento (follow-up) sarebbe molto utile per consentire ai medici di aiutare i pazienti ad affrontare la malattia nel lungo periodo. Le linee guida devono comprendere, tra l'altro, le conseguenze delle terapie, le cure palliative, le implicazioni sulla sfera sessuale dopo la chirurgia e altri fattori che possono incidere sulla qualità di vita in generale.

La riabilitazione riveste grande importanza e deve essere considerata come parte integrante dell'iter terapeutico anche se può implicare costi significativi da tenere in debita considerazione. Ad esempio, la gestione del carcinoma della vescica nelle fasi preoperatoria e intraoperatoria può superare il 75% dei costi che si devono sostenere dopo la diagnosi (problemi postoperatori, esami diagnostici e test di laboratorio trimestrali e semestrali).<sup>44</sup>

L'ESMO e l'EAU hanno elaborato linee guida per il follow-up dei pazienti affetti da carcinoma della vescica, tuttavia, come rileva l'ESMO, *"non esiste un protocollo universalmente accettato e condiviso"*. Si deve puntare a sviluppare linee guida che prendano spunto dai principi seguiti per la riabilitazione e il follow-up a livello dell'Unione Europea e degli Stati Membri al fine di assicurare a tutti i malati di tumore della vescica parità di accesso a una riabilitazione di analoga qualità in tutti i paesi europei.

## STRUMENTI INNOVATIVI PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO

Oggi la disponibilità di sistemi più rigorosi di classificazione del carcinoma della vescica non muscolo-invasivo – ad esempio quello dell'EORTC e del Gruppo Spagnolo per i Trattamenti Oncologici (CUETO)<sup>45,46,47</sup> – consente una migliore stratificazione del rischio di recidiva, ma vi sono ancora ampi margini di miglioramento.

Parimenti, ai fini della previsione dell'efficacia clinica di una terapia anche la medicina personalizzata appare promettente. L'impiego di biomarcatori si rivela utile nella fase di screening, diagnosi/prognosi e stadiazione del carcinoma della vescica. I cinque test per la ricerca dei biomarcatori, attualmente approvati per la diagnosi clinica del carcinoma vescicale attraverso un esame delle urine sono: BTA-Stat, BTA-TRAK, NMP-22, uCyt+ e Urovysion.<sup>48</sup>

I limiti dell'attuale tecnica della TURBT (elevata percentuale di tumori residui, recidiva precoce e sottostadiazione del tumore) hanno stimolato lo sviluppo di metodiche tecnologicamente avanzate in grado di migliorare la visualizzazione endoscopica della neoplasia e, quindi, la sua completa asportazione. Tra esse, la diagnosi fotodinamica mediante instillazione di un induttore di fluorescenza, la scansione endoscopica a banda stretta (NBI) e la scansione con filtri a differente lunghezza d'onda (SPICE). Sono stati, inoltre, sviluppati anche dei metodi di analisi delle urine tra cui, oltre ai già citati BTA e NMP22, anche il MCMcm5, con l'intento comune di migliorare la diagnosi precoce delle recidive.<sup>49,27</sup>

È interessante notare che alcune analisi molecolari hanno messo in evidenza nei carcinomi uroteliali alcune alterazioni genomiche che possono essere trattate potenzialmente con i farmaci disponibili o in fase di studio clinico, aprendo in tal modo la via a strategie basate su innovative terapie personalizzate sul bersaglio molecolare.

Dopo essere stati trascurati per anni, sono oggi sempre più numerosi i prodotti in fase di studio per il trattamento del carcinoma della vescica con particolare riferimento all'immunoterapia.<sup>50</sup> È au-

spicabile che da questi studi derivino nel breve periodo altre opzioni terapeutiche di cui i pazienti avvertono estremo bisogno. Tra i farmaci oggetto di particolare attenzione sono da citare i seguenti:

- ✓ MCNA (complesso parete cellulare mycobacterium phlei-acido nucleico) per il quale nel 2015 è stata presentata domanda alla FDA, l'agenzia americana per gli alimenti e i medicinali, ed è oggetto di studio come potenziale trattamento per i pazienti affetti da carcinoma della vescica che non hanno risposto alla terapia di prima linea con BCG;<sup>51,52</sup>
- ✓ inibitori del checkpoint immunitario, quali CTLA-4 e PD1/PDL-1;<sup>53</sup>
- ✓ biomarcatori valutati e altri immunofarmaci mirati in via di sviluppo;
- ✓ terapia immunodinamica, ancora in fase sperimentale, ma apparentemente promettente.

Per quanto riguarda la chemioterapia, diversi farmaci sono già disponibili e molti altri sono oggetto di valutazione nell'ambito di studi clinici e preclinici. In fase sperimentale sono anche alcune terapie biologiche tra cui l'associazione di interferone e BCG, e altri farmaci. Anche i risultati di tali studi sono incoraggianti. I ricercatori stanno anche verificando se l'aggiunta di elementi chimici e/o vitamine alla dieta possa contribuire a prevenire la recidiva precoce.

L'attività antitumorale può inoltre essere potenziata con l'impiego di agenti immunomodulatori e chemioterapici mirati, immunogeni che inducono la morte cellulare, vaccini e radioterapia, alcuni dei trattamenti che in futuro potrebbero rivelare effetti sinergici contro il carcinoma della vescica.

La realtà, tuttavia, è che nonostante alcuni progressi, negli ultimi dieci anni le percentuali di sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma della vescica non hanno fatto registrare miglioramenti statisticamente significativi. È quindi indispensabile continuare a sviluppare e rendere accessibili nuovi strumenti di diagnosi e di cura. A riprova di quanto detto, osserviamo che l'FDA negli ultimi vent'anni non ha approvato nuovi farmaci per il carcinoma avanzato della vescica.<sup>54</sup>



## 5. RACCOMANDAZIONI

## RACCOMANDAZIONI: OPPORTUNITÀ E PROBLEMATICHE

In occasione della prima tavola rotonda di esperti sul carcinoma della vescica svoltasi nel marzo 2013 al Parlamento Europeo, il carcinoma della vescica fu definito il "tumore dimenticato". Purtroppo, da allora ben poco è stato fatto per migliorare l'esperienza o la prognosi di questi malati. Trattandosi di una malattia molto diffusa nei paesi industrializzati europei con percentuali di incidenza destinate ad aumentare in futuro di pari passo con l'invecchiamento della popolazione, è arrivato il momento di agire per migliorare le probabilità di diagnosi e cura.

Alla luce di ciò, siamo del parere che i seguenti aspetti debbano essere inclusi tra le priorità con l'intento di ridurre l'impatto socio-economico del carcinoma della vescica:

**Stop al fumo:** l'Unione Europea e gli Stati Membri devono continuare a impegnarsi strenuamente per ridurre il consumo di tabacco in Europa avendo come riferimento la Convenzione quadro dell'OMS per la lotta al tabagismo e attraverso le legislazioni nazionali;

**Tumori di origine occupazionale:** la Commissione Europea deve assicurare che la programmata revisione delle attuali normative in materia di salute e sicurezza sul lavoro, con particolare riferimento all'esposizione alle sostanze chimiche cancerogene e mutagene (Direttiva 2004/37/CE), promuova sia una sorveglianza continua della salute per gli individui ad alto rischio di sviluppare tumori di origine occupazionale, sia misure più efficaci di prevenzione e di accesso tempestivo a esami diagnostici, terapie e assistenza. L'adozione di iniziative miranti a ridurre e controllare l'esposizione agli agenti chimici interessati, come anche la creazione e l'ulteriore ampliamento di banche dati relative alla sostituzione delle sostanze cancerogene a livello comunitario possono rivelarsi molto efficaci ai fini della prevenzione del carcinoma della vescica;

**Programmi di diagnosi precoce per i gruppi ad alto rischio:** approcci diversificati per la diagnosi precoce nei soggetti ad altissimo rischio devono essere testati nell'ambito di studi clinici;

**Accrescere la consapevolezza:** nell'Unione Europea vi è una scarsa consapevolezza circa i fattori di rischio e i sintomi iniziali del carcinoma della vescica. Inoltre, gli stessi politici preposti alla definizione delle politiche comunitarie non sono ben informati sulle implicazioni in termini di salute pubblica. I medici di medicina generale devono essere perspicaci nel riconoscere i sintomi iniziali della malattia e devono educare i pazienti a rischio (per via dell'esposizione a fattori predisponenti all'insorgenza della malattia) a riconoscerli;

**Aumentare i finanziamenti per la ricerca:** è necessario destinare più fondi pubblici e privati per la ricerca su questo tumore in proporzione alla diffusione della malattia;

**Aumentare le risorse per il carcinoma della vescica:** il limitato accesso alle terapie per il trattamento del carcinoma della vescica può determinare un innalzamento delle percentuali di morbilità e mortalità. Pertanto, le risorse disponibili devono essere proporzionate alla diffusione di questa malattia, anche laddove misure di austerità e tagli alla spesa rendano difficile il raggiungimento di quest'obiettivo;

**Maggiore informazione degli esperti:** spesso gli urologi non sono adeguatamente informati sui fattori di rischio occupazionale, in particolare quando vi è una lunga fase di latenza tra l'esposizione e l'insorgenza della patologia;

**Unità multidisciplinari per la cura del carcinoma della vescica:** devono includere urologi, oncologi medici, radioterapisti, anatomo-patologi, radiologi, psico-oncologi, fisiatristi e specialisti di cure palliative. Devono essere presenti all'interno dei dipartimenti di urologia degli istituti per la cura dei tumori e degli ospedali al fine di meglio informare gli specialisti che intervengono nell'iter terapeutico;

co. Anche la centralizzazione dell'assistenza per il carcinoma avanzato della vescica può contribuire a migliorare la prognosi e ad accrescere la soddisfazione del paziente;

**Investire nei dati della ricerca:** è necessaria una maggiore attività di ricerca per saperne di più sui potenziali fattori di rischio per il carcinoma della vescica. I dati raccolti devono essere completi, chiari e conclusivi, tenuto conto del fatto che i dati disponibili ottenuti dai registri europei rappresentano solo in minima parte lo stato attuale della malattia. È altresì necessario identificare le popolazioni più idonee, ossia più a rischio, da sottoporre a

programmi di screening e alla ricerca nel sangue e nelle urine di marcatori per la diagnosi precoce; caratterizzare una malattia così eterogenea sia dal punto di vista molecolare che anatomo-patologico per arrivare a una medicina personalizzata; identificare marcatori predittivi della risposta alle terapie e della prognosi. A questo scopo sono necessari sia dati centralizzati che specifici per il singolo Stato Membro. È inoltre indispensabile tenere conto degli aspetti etici connessi con la tutela dei dati personali al fine di proteggere la privacy dei pazienti senza, al contempo, interferire con l'attività di ricerca medica.



## 6. CONCLUSIONI

# CONCLUSIONI

## **Migliorare la prognosi per i pazienti affetti da carcinoma della vescica richiede uno sforzo coordinato che si esprima attraverso un complesso di azioni.**

Dobbiamo accrescere la consapevolezza nei confronti di questa malattia; migliorare la diagnosi, i trattamenti e la prevenzione; condurre studi più efficaci di ricerca clinica e traslazionale che applichino una migliore metodologia di indagine e di divulgazione dei risultati (pubblicazione dei risultati positivi e negativi); lavorare in sinergia per accrescere i finanziamenti. È necessario focalizzare l'attenzione all'impatto dei fattori di rischio (ad esempio il fumo) sull'insorgenza del carcinoma della vescica attraverso campagne che si rivolgano a bambini, adolescenti e adulti, come pure ai professionisti dell'area sanitaria a vari livelli.

Ogni anno si registrano 124.000 nuove diagnosi e oltre 40.000 decessi. Di fronte a tali cifre, le istituzioni europee e gli Stati Membri devono assicurare la disponibilità di sistemi sanitari in grado di offrire un'assistenza urologica appropriata basata su solidi dati epidemiologici e di definire investimenti in trattamenti e percorsi terapeutici di provata costo-efficacia.

Alla luce di tali considerazioni, l'Unione Europea e gli Stati Membri devono assicurare anche l'accesso

a strumenti tecnologici innovativi che permettano di migliorare la diagnosi, le terapie e la ricerca. La Commissione Europea deve puntare alla creazione di una banca dati europea per il carcinoma della vescica sotto l'egida della Rete Europea dei Registri Tumori, per assicurare la conoscenza della malattia e dei relativi fattori di rischio, come pure per fornire dati confrontabili e unificati. Altrettanto importante è la costituzione di biobanche per lo sviluppo di biomarcatori.

In questa prospettiva, un importante passo avanti è rappresentato dalla collaborazione siglata tra ECPC e il Biobanking and Biomolecular Resource Research Infrastrucutre – European Research Infrastrucutre Consortium (BBMRI-ERIC), il consorzio che riunisce tutte le principali biobanche europee. Nel 2017, ECPC e BBMRI-ERIC promuoveranno iniziative per rafforzare l'alleanza tra donatori di campioni e ricercatori.

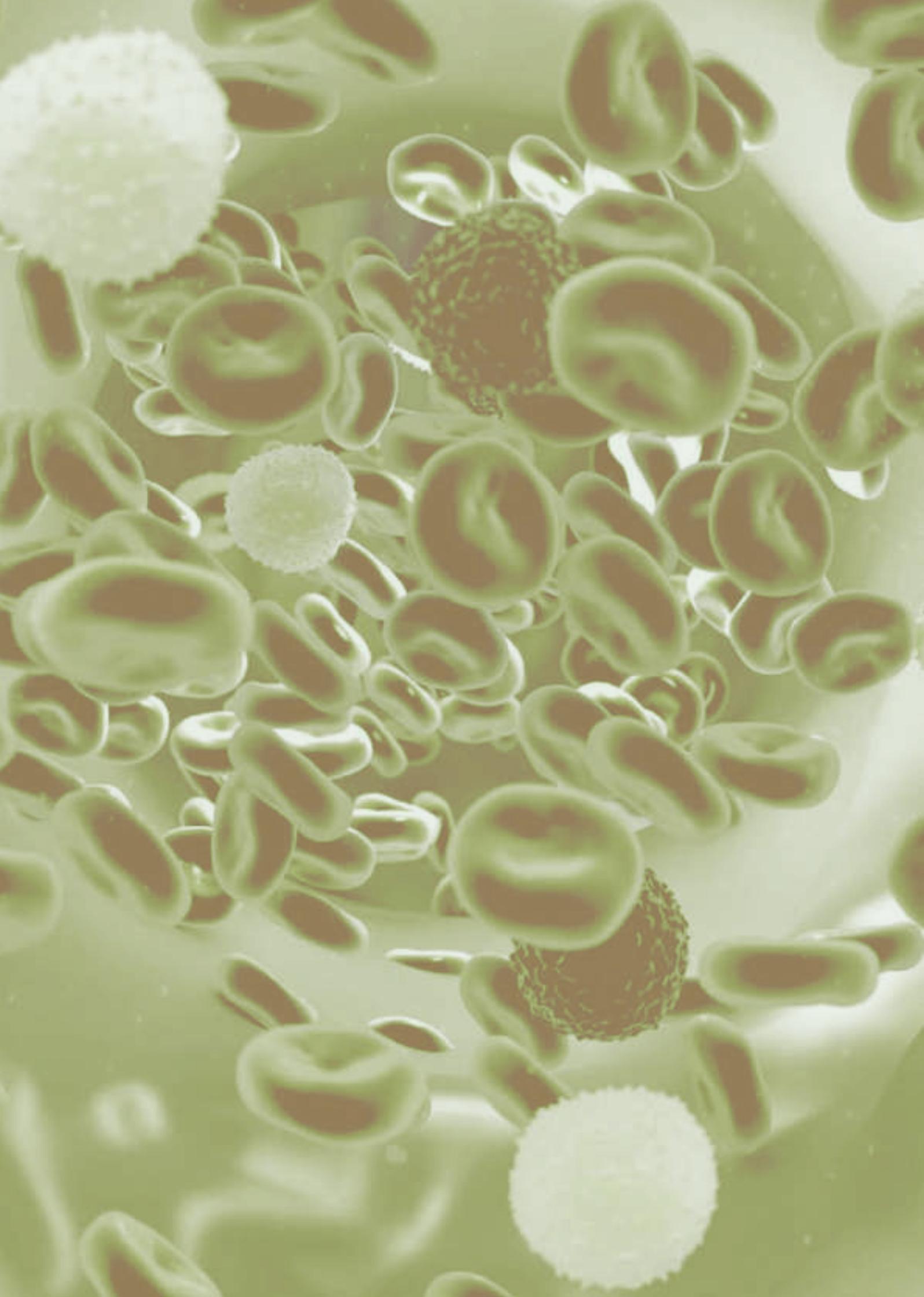
Infine, lo sviluppo formale di associazioni che operino a tutela delle persone affette da carcinoma della vescica nei vari paesi europei, costituite anche dagli stessi pazienti, che lavorino in sinergia con gruppi affini di altri paesi (es. BCAN negli Stati Uniti) avrà un ruolo cruciale per sostenere la consapevolezza nei confronti di questa malattia presso le comunità locali, come anche per contribuire a raggiungere gli ambiziosi obiettivi oggetto di questo documento.



# BIBLIOGRAFIA

# BIBLIOGRAFIA

1. Organizzazione Mondiale della Sanità, GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Disponibile su: <http://globocan.iarc.fr>. Ultimo accesso: marzo 2016.
2. Pezaro C, et al. Urothelial Cancers: using biology to improve outcomes. Expert Review of Anticancer Therapy; 2012; 12(1):87-98.
3. Baris D, et al. A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101:1553-1561.
4. Freedman, Neal D, et al. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. JAMA. 2011 Aug 17; 306(7): 737-745
5. Brown T, et al. Occupational Cancer in Britain; British Journal of Cancer 2012; 107(S1): S76-S84.
6. Janković S et al. Risk factors for bladder cancer. Tumori. 2007 Jan-Feb;93(1):4-12.
7. Cumberbatch MK, et al. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. Published online October 08, 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3209.
8. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Disponibile su: <http://globocan.iarc.fr>. Ultimo accesso: settembre 2015
9. American Cancer Society 2014: Bladder Cancer Key Statistics
10. Direttiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 3 aprile 2014 sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la direttiva 2001/37/CE. Disponibile su: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32014L0040>. Ultimo accesso: marzo 2016
11. Informazioni sulla Convenzione sono disponibili su: <http://www.who.int/fctc/en/>
12. Silverman DT, et al. Epidemiology of bladder cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6:1-30
13. Public Health England, National screening programme for bladder cancer not recommended. Maggio 2015. Disponibile su: <https://www.gov.uk/government/news/national-screening-program-for-bladder-cancer-not-recommended>. Ultimo accesso: novembre 2015.
14. Horstmann M, et al. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. 2008 Dec;5(4):385-94. doi: 10.1016/j.genm.2008.11.002.
15. Marcos-Gragera R, et al, Eur J Cancer 2015
16. Nicholson BD, et al. Bladder cancer in women. BMJ. 2014 Mar 31;348:g2171. doi: 10.1136/bmj.g2171
17. Svatek RS, et al. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease Eur Urol. 2014 Aug;66(2):253-62.
18. Leal J, et al. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. European Urology, Volume 69 n. 3, marzo 2016, pagg. 438-447
19. Marco Racioppi, et al. Hot topics in urological health economics. A mini review, Roma, Italia. Giugno, 2012. Disponibile su: [https://www.researchgate.net/publication/230712830\\_Hot\\_topics\\_in\\_urological\\_health\\_economics\\_A\\_mini\\_review](https://www.researchgate.net/publication/230712830_Hot_topics_in_urological_health_economics_A_mini_review). Ultimo accesso: marzo 2016
20. Sangar et al, 2005, BJU Int.
21. J.A. Witjes, et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology. 2015
22. Anticancer Fund and European Society for Medical Oncology. Bladder Cancer: a guide for patients. Available at: <http://www.esmo.org/content/download/6589/114929/file/EN-Bladder-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>. Ultimo accesso: marzo 2016
23. Bellmunt J. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii40-iii48, 2014. Disponibile su: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl\\_3/iii40.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii40.full.pdf+html). Ultimo accesso: settembre 2015
24. Babjuk M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013 European Urology, Volume 64, n. 4. Pagg. 639-653. Disponibile su: [http://ac.els-cdn.com/S0302283813006015-1-s2.0-S0302283813006015-ain.pdf?\\_tid=78328902-612c-11e5-acf2-00000aacb35d&acdnat=1442928112\\_69d021e9aedfb627eae266deacc7265](http://ac.els-cdn.com/S0302283813006015-1-s2.0-S0302283813006015-ain.pdf?_tid=78328902-612c-11e5-acf2-00000aacb35d&acdnat=1442928112_69d021e9aedfb627eae266deacc7265) Ultimo accesso: marzo 2016
25. Witjes Alfred J. et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines. European Urology 65 (2014) 778-792. Disponibile su: [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(13\)01310-9/pdf/eau-guidelines-on-muscle-invasiveand-metastatic-bladder-cancer-summary-of-the-2013-guidelines](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(13)01310-9/pdf/eau-guidelines-on-muscle-invasiveand-metastatic-bladder-cancer-summary-of-the-2013-guidelines) Ultimo accesso: marzo 2016
26. Sylvester RJ, 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 Mar;49(3):466-5; discussione 475-7. Epub 2006 Gen 17.475-7
27. M. Babjuk et al., Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS), European Association of Urology, 2015. Disponibile su: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAUguidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-2015-v1.pdf>. Ultimo accesso: marzo 2016
28. Martin-Doyle W, et al. J Clin Oncol 2015;33:643-50
29. Rink et al. Eur Urol 2013
30. Ward MM et al. J Oncol Pract 2013;9:20-6
31. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2016 (accepted, in press).
32. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg J, 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 2016; Dec 7. pii: S0140-6736(16)32455-2. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2. [Epub ahead of print]
33. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016 May 7;387(10031):1909-20.
34. Cancer Network, Patient Access to New Cancer Treatments. Maggio 2015. Disponibile su: <http://www.cancernetwork.com/practice-policy/patient-access-new-cancer-treatments>. Ultimo accesso: marzo 2016
35. Sangar VK, et al. The economic consequences of prostate and bladder cancer in the UK. BJU Int 2005 Jan;95(1):59-63.
36. Sievert, K.D. et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? World J Urol (2009) 27:295-300. Disponibile su: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694315/pdf/345\\_2009\\_Article\\_395.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694315/pdf/345_2009_Article_395.pdf). Ultimo accesso: marzo 2016
37. (Sievert et al., 2009).
38. Botteman MF, et al. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. Pharmacoeconomics. 2003;21(18):1315-30.
39. Lee CT et al, J Urol 2012;188:2114-9
40. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), Questions and answers on the European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use. Giugno 2015. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/10/WC500174378.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500174378.pdf). Ultimo accesso: marzo 2016
41. <http://www.eortc.org/clinical-trials/>
42. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=bladder+cancer>
43. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), Background to clinical data publications policy. Disponibile su: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000556.jsp&mid=WC0b01ac0580614159](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000556.jsp&mid=WC0b01ac0580614159). Ultimo accesso: marzo 2016
44. Marchetti A, et al. Management of patients with Bacilli Calmette-Guerin-refractory carcinoma in situ of the urinary bladder: cost implications of a clinical trial for valrubicin. Clin Ther. 2000 Apr;22(4):422-38.
45. Fernandez-Gomez J, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. Eur Urol. 2011 set;60(3):423-30.
46. Xylinas E, et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Br J Cancer 2013; 109:1460-1466.
47. Fernandez-Gomez J, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol2009; 182: 2195-2203.
48. Kamat AM, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. Eur Urol 2013; 63: 4-15.
49. National Institute for Clinical Excellence (NICE), Bladder cancer: diagnosis and management. Febbraio 2015. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/resources/bladder-cancerdiagnosis-and-management-of-bladder-cancer-51036766405>. Ultimo accesso: marzo 2016
50. Powles T et al. Nature 2014;515:558-562
51. Packiam VT, et al. The role of mycobacterial cell wall nucleic acid complex in the treatment of bacillus Calmette-Guerin failures for non-muscle invasive bladder cancer. Therapeutic Advances in Urology, ottobre 2015 (online)
52. Morales A, et al. Efficacy and safety of MCNA in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer at High Risk for Recurrence and Progression after Failed Treatment with bacillu Calmette-Guerin. J Urol. 2015 Apr;193(4):1135-43.
53. Powles T, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):558-62.
54. Fakhrejahani F, et al. Immunotherapies for bladder cancer: a new hope. Curr Opin Urol. 2015 Nov;25(6):586-96.
55. European Trade Union Institute, EP slams bladder cancer neglect, febbraio 2014. Disponibile su: <http://www.etui.org/News/EP-slams-bladder-cancer-neglect>. Ultimo accesso: marzo 2016



# APPENDICE

## **Il carcinoma della vescica in Italia**

### **Criticità e nuovi orizzonti**

a cura di: Società Italiana di Urologia (R. Carone e R. Colombo, rispettivamente Presidente e Coordinatore Nazionale del Gruppo di Lavoro "Oncologia Vescicale") e F.A.V.O.

## I numeri della malattia

In base ai dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) relativi all'anno 2016, in Italia i pazienti con diagnosi di tumore della vescica sono 253.853 (204.158 uomini e 49.695 donne). I tassi di prevalenza per 100.000 abitanti sono mediamente più elevati al Nord rispetto al Sud sia negli uomini sia nelle donne, anche se nel sesso maschile sono le Regioni del Centro che presentano i valori più bassi (587 casi per 100.000). Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. Questo dato indica che la sopravvivenza per neoplasia vescicale, considerati tutti gli stadi di malattia nel loro complesso, è da considerarsi mediamente lunga, anche se al prezzo di terapie spesso mal tollerate. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età superiore ai 75 anni (1984/100.000).

Nel periodo 1998-2008 il tumore della vescica è risultato al 4° posto in termini di frequenza fra i maschi con il 9,0% del totale delle diagnosi tumorali, mentre nelle donne è all'11° posto con il 2,7%. Nel 2016 in Italia sono attesi circa 26.600 nuovi casi di tumore della vescica, 21.400 tra gli uomini e 5.200 tra le donne (11% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente). Il rischio di sviluppare un tumore della vescica nel corso della vita (da 0 a 84 anni) è molto più alto negli uomini che nelle donne (1 su 14 e 1 su 78, rispettivamente); il rischio è basso nelle fasce di età più giovani e aumenta progressivamente con l'età in entrambi i sessi.

Analogamente a quanto si verifica negli altri paesi comunitari, anche in Italia il trend di incidenza appare in diminuzione statisticamente significativa negli uomini (-0,5% per anno) e in lieve aumento nelle donne (+0,1% per anno). L'incidenza negli uomini mostra i valori più elevati nelle Regioni del Sud (52,4 per 100.000) rispetto a Nord e Centro Italia (47,5 e 39,4 per 100.000, rispettivamente); nelle donne l'incidenza è molto più bassa e mostra valori costanti nelle tre aree esaminate.

Per quanto riguarda la mortalità strettamente correlata al cancro, nel 2013 in Italia sono stati 5.601 i decessi per tumore della vescica (4.374 uomini e 1.227 donne), pari al 5% e 2% dei decessi per tumore, rispettivamente. Si stima che il rischio di morire per un tumore della vescica nell'arco della vita sia di 1 su 57 negli uomini e 1 su 337 nelle donne. Il trend di mortalità per il tumore della vescica appare in diminuzione statisticamente significativa negli uomini (-1,5% per anno) e stabile nelle donne. La mortalità

negli uomini mostra valori più elevati nelle Regioni del Sud (12,5 per 100.000) rispetto al Nord e Centro Italia (9,1 e 10,7 per 100.000, rispettivamente); nelle donne la mortalità mostra valori inferiori e costanti nelle tre aree esaminate.

Il Piemonte è la Regione con la maggior incidenza della malattia (circa 15% in più rispetto alla media italiana), la maggiore prevalenza (20.577 casi) e la maggiore mortalità cancro-correlata (550 morti/anno). Altre Regioni ad elevata incidenza e mortalità sono la Campania, la Lombardia e le Isole. Tra le possibili ragioni l'elevata età media della popolazione e il maggior rischio di esposizione professionale. L'identificazione dei fattori alla base dell'elevata incidenza relativa per area geografica è difficile, soprattutto in considerazione del fatto che il rapporto causa/effetto è spesso multifattoriale e riscontrabile solo a distanza di molti anni dall'esposizione al fattore cancerogeno. Tra i fattori determinanti sono chiamati in causa per la Campania l'inquinamento delle falde acquifere e l'uso di diserbanti agricoli, per la Lombardia l'inquinamento dei terreni conseguente all'industrializzazione chimica degli anni '70 e '80, per la Sicilia anche l'elevato contenuto in arsenico delle acque utilizzate non solo industrialmente ma anche a scopo alimentare.

## I fattori di rischio

**Fumo.** Tra tutti i paesi della area europea, l'Italia si colloca ai primissimi posti insieme con Malta e Spagna sia per incidenza standardizzata per età che per mortalità correlata al carcinoma vescicale<sup>1</sup>. Anche in questo caso, il fumo e l'esposizione a sostanze chimiche cancerogene sembrano giocare un ruolo patogenetico determinante. Mentre tutti sono consci che il fumo rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro del polmone, pochi sono a conoscenza del fatto che, subito dopo il polmone, l'organo su cui il fumo esercita il suo effetto cancerogeno è la vescica. Il fumo di sigaretta contiene circa 3.200 composti con potenzialità cancerogena tra cui gli idrocarburi ciclici aromatici (PAH), le amine aromatiche (tra cui il 4-aminibifenile) e le aldeidi insature. Molte di queste sostanze chimiche vengono eliminate come tali o metabolizzate con le urine e agiscono quindi anche per contatto diretto con la parete della vescica. Indagini epidemiologiche su larga scala indicano che il rischio dei fumatori di sviluppare un carcinoma vescicale è fino a 3,8 volte superiore a quello dei non fumatori

ed è direttamente proporzionale all'entità del consumo<sup>2</sup>. Questo rischio si riduce del 30% dopo 4 anni dalla sospensione del fumo, ma è bene sapere che anche dopo 25 anni dalla sospensione il rischio non raggiunge mai quello dei non fumatori. In Italia, il forte consumo di sigarette (>15/dì) si riscontra in oltre il 50% dei pazienti con diagnosi di cancro della vescica.

In Italia, nonostante le campagne di sensibilizzazione alla sospensione, il consumo di sigarette non è sostanzialmente diminuito negli ultimi 10 anni. Contrariamente alle previsioni, si osserva un lieve incremento della prevalenza di fumatori di entrambi i sessi: gli uomini passano dal 25,1% del 2015 al 27,3% del 2016, le donne dal 16,9% del 2015 al 17,2% del 2016. Secondo le indagini Doxa i dati relativi al consumo di sigarette nel 2016 si riportano sui valori registrati nel 2008. Nel 2016 i fumatori sono 11,5 milioni, il 22,0% della popolazione: 6,9 milioni di uomini (il 27,3%) e 4,6 milioni di donne (17,2%). Gli ex fumatori rappresentano il 13,5% della popolazione (7,1 milioni); i non fumatori sono invece 33,8 milioni, pari al 64,4% della popolazione. Nella fascia di età compresa tra i 25 e i 44 anni si registra la prevalenza maggiore di fumatori di entrambi i sessi (24,1% delle donne e 31,9% degli uomini). Fumano di meno gli ultrasessantacinquenni: il 6,9% delle donne e il 18,2% degli uomini.

La distribuzione dei fumatori rispetto alle varie aree geografiche mostra una prevalenza di fumatori di sesso maschile nelle regioni del Centro Italia (30,4%) e di fumatrici nelle regioni del Nord (19,9%). Il consumo medio si conferma intorno alle 13 sigarette al giorno con un aumento, rispetto agli anni scorsi, dei fumatori cosiddetti "leggeri" (fino a 9 sigarette/dì) e un abbassamento dell'età di inizio del consumo (il 13,8% dei fumatori ha iniziato a fumare prima dei 15 anni).

**Esposizione professionale.** Anche in Italia, come in altri paesi dell'area comunitaria, un aumento statisticamente significativo del rischio di cancro della vescica è stato segnalato negli operai di certe industrie (produzione e lavorazione della gomma e dell'alluminio, industrie tessili, solventi e coloranti) e occupazioni (verniciatori, imbianchini, lavanderie a secco, barbieri e parrucchieri di entrambi i sessi) oltre che nei soggetti direttamente esposti a specifiche sostanze chimiche (ammine aromatiche, IPA, arsenico). Tuttavia, in aggiunta a questi fattori di rischio noti da tempo, stanno emergendo nuovi agenti potenzialmente

cancerogeni prevalentemente correlati con lo sviluppo dell'agricoltura estensiva.

In Italia, come in Francia e Germania, l'uso di pesticidi in agricoltura ha registrato negli ultimi decenni un incremento notevole e sono state introdotte sul mercato diverse centinaia di molecole per molte delle quali il controllo di sicurezza in termini di salute pubblica rimane ancora da definire. Dai dati ISTAT 2009 si ricava che sono state distribuite in Italia per uso agricolo 153,4 mila tonnellate di prodotti fitosanitari, che corrispondono a un quantitativo medio 5,64 kg per ettaro. Esiste una documentazione scientifica che riconosce in alcune di queste molecole potenziali agenti cancerogeni per la vescica. Tra esse, l'imazethapyr, molto utilizzata come erbicida in agricoltura per il diserbo totale della soia e dell'erba medica<sup>3</sup>. Oltre al rischio di cancro del colon, nei soggetti più esposti all'imazethapyr anche il rischio di cancro della vescica è risultato significativamente aumentato rispetto ai soggetti non esposti alla molecola (rischio relativo: 2,3), con un rischio del 137% per i soggetti maggiormente esposti al pesticida rispetto agli agricoltori non esposti alla sostanza. Un'associazione fra esposizione a tetracloroetilene e cancro della vescica è stata sospettata da numerosi anni e recentemente l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato il tetracloroetilene come agente cancerogeno di classe 2A (probabilmente cancerogeno per l'uomo) identificando per la prima volta in modo ufficiale la vescica come organo bersaglio<sup>4</sup>.

Il tetracloroetilene, noto anche come percloroetilene, è utilizzato come intermedio per la produzione di fluorocarburi e nella pulitura a secco, oltre che come sgrassante per la pulizia dei metalli. Gli addetti alle puliture a secco rappresentano probabilmente la frazione di lavoratori maggiormente a rischio per lo sviluppo di un carcinoma vescicale con una prevalenza dell'esposizione del 75% in Danimarca e di quasi il 90% in Francia. Sebbene per l'Italia non siano disponibili dati affidabili di prevalenza di carcinoma vescicale in questa categoria di lavoratori, si ha ragione di ritenere che essa possa essere vicina a quella registrata negli altri paesi europei.

Un'inversione di tendenza si sta tuttavia registrando negli ultimi anni con lo spostamento di alcune produzioni agricole verso la coltivazione biologica, le filiere corte e le pratiche agricole biosostenibili basate sulla minimizzazione del consumo di pesticidi e diserbanti. Attualmente l'Italia rappresenta il paese a più alto tasso di coltivazioni biologiche di tutta la Comunità Europea costituendo, in questo senso, un esempio

positivo di prevenzione dei tumori a riconosciuta oncogenesi multifattoriale inclusa quella alimentare. L'inquinamento industriale ha indubbie responsabilità. I carcinogeni industriali (almeno duecento sostanze sono sospettate tali), assorbiti prevalentemente per via transdermica, sarebbero responsabili del 27% dei carcinomi vescicali. Gli studi condotti sulle popolazioni residenti nei pressi di centrali a carbone, responsabili dell'emissione in atmosfera di polveri sottili, benzopirene, benzene, metalli pesanti, diossine e isotopi radioattivi, hanno mostrato un aumento dell'incidenza di tumori della laringe, del polmone e della vescica. Benché questi dati siano noti da tempo, non si sono ad oggi completati degli studi specificamente disegnati per stabilire una correlazione affidabile tra inosservanza delle norme di protezione e sicurezza dei lavoratori e smaltimento illegale dei rifiuti e insorgenza del cancro.

Tra i fattori ambientali di rischio per il carcinoma della vescica in Italia va anche incluso l'utilizzo a scopo alimentare di acque inquinate da componenti tossici al di sopra dei valori soglia consentiti<sup>5</sup>. L'uso di acqua potabile clorata contaminata dall'arsenico è stato statisticamente associato con il cancro della pelle, dei polmoni, della vescica e dei reni.

Con la Direttiva del Consiglio dell'Unione Europea del 3 novembre 1998 che riguardava "la qualità delle acque destinate al consumo umano"<sup>6</sup>, i paesi comunitari definivano i valori massimi di parametri microbiologici e chimici (e tra questi, quelli relativi all'arsenico, al fluoruro, ai nitrati, agli antiparassitari, ecc.) che non dovevano essere superati nelle acque a uso alimentare. Purtroppo, alcune Regioni italiane hanno chiesto e ottenuto continue deroghe all'applicazione della normativa, continuando a esporre le popolazioni a un rischio aumentato di cancerogenesi vescicale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che riconosce questa criticità, suggerisce diversi modi con i quali i paesi possono ridurre il consumo di arsenico e queste raccomandazioni meritano di essere rigorosamente rispettate.

Anche i composti liberati nell'aria dal traffico veicolare possono costituire una concausa nello sviluppo di tumori alla vescica, specialmente nelle donne e in alcune Regioni italiane ad alto tasso di inquinamento da polveri sottili e idrocarburi<sup>7</sup>. È auspicabile che vengano condotti studi specificamente orientati alla definizione dell'impatto del traffico veicolare sullo sviluppo di alcuni tumori, tra cui il carcinoma vescicale, migliorando la conoscenza dello stato dell'ambiente atteso per il prossimo futuro.

Di fatto, le popolazioni delle Regioni italiane sono esposte a una miriade di fattori sicuramente o potenzialmente di rischio per lo sviluppo di un carcinoma vescicale. Questi agenti, diversificati per tipologia e volume anche in rapporto con differenze ambientali, industriali e amministrative delle singole Regioni, agiscono anche a basse dosi e spesso in modo sinergico rendendone difficile l'identificazione e l'eliminazione attraverso la messa a punto di procedimenti specifici. In ogni caso, la loro presenza non può più essere considerata ininfluenza sullo stato generale di salute della popolazione italiana. È quindi fortemente raccomandabile l'adozione di rigorose misure di prevenzione primaria intesa come misura sociale in grado di ottenere, anche in tempi rapidi, un miglioramento ragguardevole dello stato di salute del nostro Paese:

1. potenziare le campagne di dissuasione all'uso del fumo di sigaretta e diffondere, soprattutto nelle fasce giovani della popolazione, il concetto di rischio di tumore vescicale correlato al fumo;
2. aggiornare e implementare le categorie a rischio professionale includendo, accanto ai lavoratori delle industrie chimiche in genere, anche i lavoratori impegnati nell'agricoltura intensiva e gli addetti ai vari tipi di pulitura a secco;
3. favorire l'implementazione delle coltivazioni biologiche e le pratiche agricole biosostenibili;
4. monitorare il rispetto delle normative già vigenti per la sicurezza dei lavoratori e per lo smaltimento controllato dei rifiuti industriali;
5. assicurare il rispetto delle normative in tema di sicurezza dei cibi e delle acque con particolare riferimento alla contaminazione da arsenico e metalli pesanti;
6. favorire le campagne di biomonitoraggio per valutare la presenza di metalli nelle urine anche in relazione ai picchi di inquinamento atmosferico.

#### **Categorie cliniche di rischio e trattamento del carcinoma vescicale in Italia.**

Analogamente a quanto accade nella maggior parte dei paesi socialmente avanzati, anche in Italia nel 75% dei casi, la neoplasia della vescica alla prima osservazione è confinata alla tonaca sottomucosa (stadi Ta/T1/Cis). Per questi stadi della malattia, il trattamento di elezione è rappresentato dalla resezione endoscopica della neoplasia seguita da uno o più cicli di instillazioni endovesicali con farmaci chemioterapici o immunoterapici in rapporto alla categoria clinica di rischio di recidiva e di progressione. Anche in Italia,

la resezione endoscopica della vescica rappresenta uno degli interventi più frequenti in assoluto di tutta la chirurgia e il più frequente in urologia (25.000-30.000 interventi/anno). Le instillazioni di chemio o immunoterapici possono essere effettuate in tutte le strutture sanitarie pubbliche o accreditate e il costo dei farmaci è supportato interamente del Sistema Sanitario Nazionale (Fascia Q). La frequenza delle recidive è estremamente elevata (tra il 30 e il 60% dei casi entro due anni dalla resezione endoscopica) e richiede un monitoraggio periodico per almeno 5 anni mediante esami citologici, cistoscopia, ecografie e/o TC addominali con mezzo di contrasto. Questi esami, per quanto effettuati prevalentemente in regime ambulatoriale, incidono pesantemente sulla qualità di vita del paziente, anche sotto il profilo psicologico, e sul costo sociale, rappresentando anche per l'Italia una delle voci più importanti della spesa sanitaria globale (6-7%). Le neoplasie vescicali confinate alla sottomucosa rimangono di stretta pertinenza urologica e possiamo ritenere che tutti i centri di urologia in Italia siano attualmente in grado di gestirle adeguatamente nel rispetto delle raccomandazioni delle linee guida.

Nel restante 25% dei casi, la neoplasia viene diagnosticata a uno stadio già caratterizzato dall'infiltrazione della tonaca muscolare (stadio  $\geq$  T2) al momento della prima diagnosi. In aggiunta, dal 12% al 18% dei tumori esorditi senza invasione muscolare evolve verso una forma invasiva nel corso delle recidive. In un quarto circa dei casi con invasione della tonaca muscolare, la TAC o la RM documentano una concomitante estensione della malattia ai linfonodi regionali o agli organi viscerali (polmone e/o fegato).

A differenza che in passato, oggi il trattamento delle neoplasie muscolo-invasive include numerose opzioni terapeutiche tra cui la cistectomia radicale, la chemioterapia sistemica preoperatoria, il trattamento trimodale conservativo d'organo, l'approccio palliativo e l'inserimento negli studi clinici.

Di conseguenza, il risultato a lungo termine del trattamento oncologico appare sempre più strettamente correlato non solo alle caratteristiche della neoplasia (stadio, grado, estensione, localizzazione), ma anche alle caratteristiche cliniche del singolo paziente. Oggi, l'ottimizzazione del trattamento si identifica sempre più nella personalizzazione dello stesso attraverso un approccio multidisciplinare al paziente. La costituzione e la formalizzazione di team di specialisti dedicati alla diagnosi e alla terapia delle neoplasie vescicali infiltranti rappresenta uno degli obiettivi più urgenti e

imprescindibili del programma di tutela della salute in Italia come nel resto dell'Unione Europea.

## Individualizzazione della terapia

**Chemioterapia preoperatoria.** Le linee guida internazionali raccomandano fortemente la chemioterapia basata sull'uso del cisplatino prima della cistectomia radicale, particolarmente negli stadi più avanzati della malattia. Ciononostante, in Italia il tasso dei pazienti effettivamente avviati alla chemioterapia preoperatoria rimane uno dei più bassi d'Europa (inferiore al 20% anche in centri di riferimento). Le motivazioni di questo ridotto ricorso alla chemioterapia sistemica sono molteplici e includono la non idoneità del paziente all'assunzione del cisplatino, l'unico farmaco raccomandato per questo trattamento singolarmente o in combinazione, a causa di cardiopatie o nefropatie, la preoccupazione che la chemioterapia dilazioni eccessivamente l'intervento chirurgico, la distanza tra il domicilio del paziente e il centro cui fa riferimento, la mancanza di un'oncologia realmente operativa in molti centri e la limitata collaborazione tra i vari specialisti.

È auspicabile che in futuro l'approccio multidisciplinare favorisca la diffusione della chemioterapia preoperatoria quantomeno nei centri di riferimento nazionale.

**Cistectomia radicale.** La cistectomia radicale costituisce l'opzione chirurgica di scelta per le neoplasie muscolo-invasive sia nel maschio che nella femmina. Rappresenta a tutt'oggi uno degli interventi chirurgici di maggiore complessità in assoluto di tutta la chirurgia e, come tale, è gravata da un tasso di complicanze peri e postoperatorie tra i più elevati. Anche in Italia, sebbene il tasso di mortalità sia relativamente basso (0,8-3%), le complicanze precoci sono state documentate nel 45%-64% dei pazienti<sup>8,9</sup>.

Mediamente in Italia vengono eseguiti circa 5.200 interventi di cistectomia radicale ogni anno, la maggior parte dei quali (circa 4.000) in soggetti di sesso maschile. In base ai dati dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) relativi all'anno 2014, i centri che effettuano cistectomie radicali in Italia sono 470. Di questi, meno di 10 eseguono più di 50 cistectomie/anno, circa 80 ne eseguono più di 20/anno, ma oltre 220 meno di 5/anno.

Per facilitare l'accesso dei malati ai centri ad alto volume di attività di chirurgia oncologica della vescica

e delle vie urinarie, l'Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici (AIMaC), in collaborazione con la Direzione Generale Digitalizzazione Sistema Informativo Sanitario e Statistica del Ministero della Salute e con la Società Italiana di Chirurgia Oncologica (SICO), ha realizzato il sito [www.oncoguida.it](http://www.oncoguida.it). Il sito, realizzato per la prima volta in Italia, è uno strumento per sapere a chi rivolgersi per indagini diagnostiche, trattamenti terapeutici, sostegno psicologico, riabilitazione, assistenza e per conoscere i diritti della persona malata; è aggiornato annualmente sulla base delle schede di dimissione ospedaliera (SDO). La distribuzione dei centri per volume chirurgico è estremamente variegata nelle diverse Regioni italiane, potendosi individuare regioni con più centri ad alto volume e regioni in cui nessun centro raggiunge un volume chirurgico soddisfacente. Questo dato può, almeno in parte, spiegare i flussi di spostamento dei pazienti da una Regione all'altra, generalmente dalle Regioni del sud a quelle del nord.

Sulla base dei dati della letteratura nazionale e internazionale, i centri a maggior volume chirurgico sono in grado di offrire al paziente un complesso di misure assistenziali decisamente superiore a quello che può essere offerto dai centri che eseguono poche cistectomie radicali. In particolare, i centri che eseguono più di 20 cistectomie/anno registrano un minore tasso di complicanze e di mortalità perioperatoria, utilizzano più frequentemente i protocolli di assistenza multimodale (come i protocolli ERAS), eseguono più spesso interventi ricostruttivi (neovesciche urinarie ortotopiche) o minimamente invasivi (con risparmio della potenza sessuale o condotti per via robot-assistita) e dispongono frequentemente di un database aggiornato.

Già nel 1995 il rapporto Calman-Hine<sup>10</sup> pubblicato dall'Expert Advisory Group on Cancer dell'Inghilterra e del Galles, pietra miliare nel processo che ha portato alla definizione dei team multidisciplinari, stabiliva un principio tanto condivisibile da apparire banale: "tutti i pazienti indistintamente hanno il diritto di ricevere le migliori cure possibili". In risposta a questo principio, appare fortemente auspicabile che gli interventi più complessi, e in prima linea la cistectomia radicale, vengano affrontati in centri di riferimento riconosciuti, adeguatamente distribuiti sul territorio nazionale, capaci di offrire al paziente un trattamento di eccellenza, personalizzato e con il massimo supporto assistenziale possibile. L'istituzionalizzazione di centri di riferimento per la cistectomia radicale costituisce

già una realtà in molti paesi dell'area comunitaria. La definizione dei requisiti minimi strutturali e di volume dei centri di riferimento per quest'intervento costituisce quindi una necessità inderogabile strettamente correlata con la definizione e l'istituzionalizzazione dei team multidisciplinari per il carcinoma vescicale.

### **Approccio ERAS (Enhanced Recovery After Surgery).**

È un innovativo programma multimodale, multidisciplinare e integrato di interventi ideato per pazienti con indicazione chirurgica maggiore, come la cistectomia radicale, che si propone di minimizzare lo stress metabolico, ridurre le disfunzioni d'organo postoperatorie e riportare il paziente alla sua autonomia il più presto possibile. Il programma coinvolge numerosi professionisti che devono lavorare all'unisono: medici clinici, chirurghi, nutrizionisti, anestesisti, fisiatristi, specialisti della terapia del dolore e infermieri professionali altamente qualificati. Il programma si sviluppa in una fase preoperatoria che include il counseling, la valutazione dello stato nutrizionale del paziente e la premedicazione; una fase intraoperatoria che comprende un'adeguata profilassi antitrombotica, l'analgesia epidurale, la prevenzione dell'ipotermia e del vomito, la gestione perioperatoria dei liquidi somministrati e una fase postoperatoria basata sulla prevenzione dell'ileo paralitico, sulla ripresa precoce dell'alimentazione e sulla mobilitazione precoce<sup>11</sup>.

Il protocollo ERAS, nato nei paesi anglosassoni, si è progressivamente diffuso nei paesi dell'Unione Europea, dapprima nell'ambito della chirurgia del colon-retto e successivamente in chirurgia ginecologica e urologica. Trova la sua applicazione elettiva nel contesto della cistectomia radicale dove ha dimostrato di ridurre il tasso complessivo di complicanze, di favorire una riduzione dei tempi di ospedalizzazione del paziente migliorando significativamente la sua qualità di vita postoperatoria. Richiede il rispetto della totalità dei criteri su cui si fonda e può essere realizzato solo attraverso una completa sinergia di tutte le competenze specialistiche. Ad oggi, questo tipo di approccio è ancora poco conosciuto in Italia rimanendo appannaggio di pochi centri di riferimento. I protocolli italiani sono comunque già disponibili in rete<sup>12</sup> ed è auspicabile che l'adozione di quest'approccio diventi nell'immediato futuro uno standard e un indicatore di attività/qualità dei centri di riferimento per il trattamento delle neoplasie vescicali muscolo-invasive in Italia.

**Concetto di “fragilità” del paziente.** In considerazione della complessità dell'intervento di cistectomia radicale, dell'elevato tasso di complicanze ad esso correlato e del progressivo incremento dell'età media della popolazione, appare fondamentale la corretta selezione e preparazione preoperatoria dei pazienti. Il concetto di “fragilità” è di relativamente recente introduzione ma sta assumendo un peso sempre maggiore nella gestione complessiva del paziente affetto da neoplasia vescicale muscolo-invasiva. Per fragilità s'intende sostanzialmente la perdita progressiva dei meccanismi omeostatici, tanto più grave e tanto più difficile da contrastare quanto più compromessi sono lo stato iniziale nutrizionale, cognitivo, psicologico e funzionale del paziente. Marcatori di fragilità sono da individuarsi nella riduzione della massa magra, della forza muscolare, della resistenza, della capacità di camminare e mantenere l'equilibrio, nel rallentamento o sospensione di una o più delle consuete attività giornaliere<sup>13</sup>. L'importanza di prendere in considerazione e misurare eventi e problemi di cui sono espressione evidente, risiede nella necessità (o nell'auspicio) di individuare quei segni premonitori di un declino irreversibile che potrebbero controindicare un intervento di chirurgia maggiore suggerendo alternative terapeutiche ed assistenziali che meglio preserverebbero la qualità di vita del paziente ancorché breve. Alcune Reti Oncologiche Regionali (tra cui Toscana, Emilia Romagna, Piemonte, Lombardia) hanno già definito delle linee guida sulla fragilità includenti le relative scale di valutazione da applicare nella pratica clinica. L'adozione di queste scale di valutazione preoperatoria potrebbe impattare sostanzialmente su mortalità e complicanze connesse all'intervento di cistectomia radicale. Ad oggi, tuttavia, solo pochi centri in Italia hanno recepito quest'importante messaggio. Il prevedibile incremento dell'età media e l'aumento progressivo delle comorbidità nella popolazione generale nell'immediato futuro raccomandano l'adozione dei criteri di definizione dello stato di fragilità in tutti i centri italiani di riferimento per questa patologia.

**Riabilitazione e qualità di vita.** La cistectomia radicale è stata descritta come una delle più traumatiche operazioni chirurgiche in ambito oncologico in termini di impatto sulla qualità di vita. Dopo un intervento chirurgico di cistectomia i problemi disfunzionali che ne derivano incidono in maniera significativa sulla qualità di vita del paziente. Per tale motivo una maggiore attenzione dovrebbe essere po-

sta, al momento della scelta delle differenti opzioni terapeutiche e delle differenti tipologie di derivazione urinaria, anche alle complicanze funzionali che ne possono conseguire.

Il problema delle complicanze funzionali dopo cistectomia e confezionamento di una neovescica ortotopica può essere per molti versi assimilato a quello che consegue all'intervento di prostatectomia radicale. Mentre, però, alle disfunzioni che insorgono sia sul versante della continenza urinaria che su quello della funzione sessuale dopo prostatectomia radicale viene posta massima attenzione, nei confronti degli analoghi problemi dopo cistectomia l'attenzione è decisamente minore. Tale ridotta attenzione è riscontrabile anche a livello della produzione scientifica. Una ricerca bibliografica focalizzata sul trattamento riabilitativo dell'impotenza sessuale e/o dell'incontinenza urinaria dopo prostatectomia dà luogo a un numero elevato di articoli scientifici, un'analogica ricerca sul fronte della cistectomia non produce praticamente risultati. Persino le pubblicazioni periodiche della Consultazione Internazionale sull'Incontinenza (ICI) dedicano molta attenzione all'incontinenza dopo prostatectomia, mentre non prendono minimamente in considerazione l'incontinenza dopo cistectomia e confezionamento di una neovescica. Sicuramente quest'ultima tecnica rappresenta un passo avanti rispetto alla derivazione esterna con il confezionamento di una stomia cutanea, che il paziente, inizialmente con l'ausilio di infermieri dedicati, deve imparare a gestire giornalmente. La neovescica ortotopica conserva la funzione minzionale attraverso le vie naturali, ma espone al rischio di una non perfetta continenza (soprattutto nelle ore notturne) e, a volte, di un non completo svuotamento nell'atto minzionale (con la conseguente necessità di dover eseguire dei cateterismi complementari). Per non parlare dei problemi disfunzionali sul versante sessuale che, soprattutto nel sesso maschile (ma anche su quello femminile) e nei pazienti più giovani, possono incidere pesantemente sulla qualità di vita, indipendentemente dal tipo di derivazione urinaria.

L'incontinenza urinaria e l'impotenza sessuale dopo cistectomia con confezionamento di una neovescica sono elementi predittori indipendenti di peggiore qualità della vita, anche se tale soluzione terapeutica assicura una migliore immagine corporea che la persona ha di sé rispetto a una derivazione esterna.

Nella scelta chirurgica è quindi necessario che sia tenuto in considerazione l'aspetto della qualità di

vita, utilizzando anche gli elementi che possono influenzarla, pur se non del tutto ancora ben definiti; sarebbe quindi opportuno che tale argomento fosse oggetto di ulteriori studi per fornire un aiuto nel processo decisionale. Per esempio, è stato dimostrato che nelle donne la qualità della vita è migliore dopo cistectomia con neovescica ortotopica rispetto alla derivazione esterna, se la continenza è preservata. Se esistono maggiori fattori di rischio per la continenza, la derivazione esterna può essere, al contrario, una scelta migliore.

Il rischio di sviluppare complicanze funzionali dopo cistectomia impone una maggiore attenzione anche agli aspetti riabilitativi e nell'ottica di una strategia organizzativa, soprattutto nella costituzione dei team multidisciplinari, dovrebbe essere prevista la presenza di una competenza uro-riabilitativa. In caso di incontinenza urinaria occorre prevedere la necessità di eseguire valutazioni diagnostiche accurate (video-urodinamica) in grado di evidenziare la causa dell'incontinenza (danno sfinterico o iperattività della neo-vescica?) e/o di mancato svuotamento vescicale per mettere in atto conseguentemente un'adeguata strategia terapeutica e riabilitativa. Inoltre anche il deficit dell'erezione deve richiedere la stessa attenzione riabilitativa che viene normalmente messa in atto nei confronti dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale.

Oggi in Italia possiamo contare sulla presenza di elevate competenze nell'ambito dell'urologia funzionale e della uro-riabilitazione, ma a tale alto livello qualitativo non corrisponde una loro distribuzione quantitativamente ed omogeneamente adeguata sul territorio nazionale. Ne consegue che alcune strutture di urologia ad alto impegno, esperienza e competenza nel campo della chirurgia uro-oncologica (sia nel settore del tumore prostatico che di quello vescicale) non possono contare sulla disponibilità di servizi di urologia funzionale e di uro-riabilitazione.

Come in tutti i settori dell'oncologia, anche nel caso del tumore della vescica il follow-up oncologico e il controllo degli esiti delle terapie effettuate (infezioni urinarie, stenosi dell'anastomosi uretero-intestinale, complicanze della stomia, ecc.) deve tenere conto anche delle complicanze funzionali, il più delle volte inevitabili, e del loro impatto sulla qualità di vita del paziente, sia in termini fisici che mentali e sociali. La medicina del futuro, infatti, deve potersi basare non soltanto sulla qualità delle prestazioni e sui volumi di attività che una struttura ospedaliera è in grado di erogare, ma anche e soprattutto sulla valutazione

degli esiti di cura nel loro complesso e questi non possono non tenere conto delle complicanze di natura funzionale e della capacità di gestirle adeguatamente.

## Trattamento palliativo

I pazienti con carcinoma vescicale avanzato, metastatico o intrattabile per severe comorbidità dovrebbero poter essere affidati a un programma strutturato di terapia palliativa.

Come terapia palliativa (Best Supportive Care) si considera l'insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali il tumore non risponde più ai trattamenti oncologici convenzionali. La Best Supportive Care (BSC)<sup>14</sup> è quindi il frutto di una decisione, basata su evidenze scientifiche, che una terapia "conservativa" sia migliore, sotto alcuni aspetti, di una terapia aggressiva avendo come obiettivo la sopravvivenza coniugata con la migliore qualità di vita possibile.

Per i pazienti con carcinoma della vescica non più rispondente alle terapie convenzionali e/o in fase avanzata di progressione della malattia è raccomandabile l'attivazione di un programma di cure palliative esclusivo con l'intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel contesto più appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

In accordo con l'OMS 2013, il trattamento palliativo nei casi di neoplasia vescicale intrattabile si propone di eliminare o controllare l'ematuria persistente, drenare l'alta via escretrice del rene in caso di ostruzione urinaria, ottenere un controllo a lungo termine del dolore, integrare il supporto psicologico, sostenere il paziente con ogni mezzo utile per garantirgli il conforto della vita in ambito sociale e familiare e supportando la famiglia durante tutto il periodo della malattia. Nei casi ad andamento favorevole, le cure palliative possono anche rendere attuabili altri approcci come la chemio e la radioterapia mirati a prolungare la durata della vita.

Il Sistema Sanitario Nazionale dovrebbe favorire la precoce presa in carico del paziente a prognosi severa nel programma palliativo, favorire l'attivazione di programmi di assistenza domiciliare, riducendo gli accessi al pronto soccorso, e minimizzare trattamenti

inutili che potrebbero apportare danno senza beneficio aggiunto.

Ben poche patologie potrebbero realmente giovare di un approccio palliativo integrato di collaborazione tra strutture di ricovero e medicina territoriale come le neoplasie vescicali intrattabili.

Lo Stato italiano ha sancito il diritto di accesso alle cure palliative attraverso la legge n. 38 del 15 marzo 2010.<sup>15</sup> Grazie all'intesa della Conferenza Stato-Regioni del 25 luglio 2012 sono stati definiti i requisiti minimi e le modalità organizzative per l'accreditamento delle strutture in cure palliative mentre il DM del 28 marzo 2013 ha inquadrato la disciplina "Cure Palliative nell'Area della Medicina Diagnostica e dei Servizi".

Ciononostante, il concetto di terapia palliativa in Italia non è ancora entrato a far parte integrante dei percorsi diagnostico-terapeutici e non rappresenta nella pratica clinica una strutturata opzione terapeutica, come dovrebbe essere. La carenza è documentata dalla mancanza di oncologi medici specialisti palliativisti e dalla limitata assistenza domiciliare in numerose realtà locali italiane.

È quindi fortemente auspicabile la formalizzazione di corsi universitari di specializzazione per oncologi palliativisti e infermieri laureati che possano attuare l'esperienza professionale sia nei centri di ricovero che nelle varie realtà territoriali.

## Studi clinici

Gli studi clinici rappresentano la tappa finale di un lungo processo che inizia nei laboratori di ricerca in tutto il mondo. Attraverso questi studi gli specialisti cercano di mettere a punto nuove strategie terapeutiche per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti.

Molti studi clinici si propongono di stabilire se un nuovo trattamento è più sicuro ed efficace dei trattamenti convenzionali, altri si propongono di identificare nuove terapie da utilizzare laddove mancano totalmente le alternative.

Il carcinoma vescicale, dopo tanti anni in cui è rimasto ai margini della ricerca, è tornato recentemente a essere oggetto di entusiasmanti studi clinici a seguito dell'identificazione di farmaci inibitori del check-point immunitario<sup>16</sup>. Alcuni di questi farmaci sono oggi approvati dall'Agenzia Americana per gli Alimenti e i Medicinali (FDA) per il trattamento delle

neoplasie vescicali dopo il fallimento di una precedente chemioterapia. Altri studi clinici stanno però investigando l'uso di questi farmaci innovativi anche in pazienti a differente stadio della malattia, compresi casi selezionati di neoplasie vescicali non muscolo-invasive.

Gli studi clinici rappresentano una grande opportunità per il paziente che trova un'alternativa terapeutica, laddove spesso non ce ne sono, in un contesto clinico approvato dai comitati etici e sotto stretta sorveglianza e responsabilità di più specialisti. In aggiunta, costituiscono una piattaforma di crescita culturale a tutti i livelli oltre che di aggregazione tra diversi centri a livello nazionale e internazionale.

Purtroppo, in Italia il ricorso agli studi clinici è ancora molto limitato, principalmente perché non costituiscono ancora parte integrante dei percorsi terapeutico-assistenziali in moltissime realtà e per la ridotta collaborazione tra più specialisti. È quindi fortemente auspicabile la formalizzazione e la diffusione di percorsi diagnostico-terapeutici e di team multidisciplinari all'interno della cui attività gli studi clinici diventino finalmente una reale opzione a disposizione per il paziente.

**Approccio conservativo combinato.** Un approccio terapeutico curativo mirato alla conservazione della vescica può essere proposto anche in casi selezionati di neoplasia vescicale muscolo-invasiva. Esso include una resezione endoscopica estesa in profondità seguita da un trattamento chemio-radioterapico subentrante o concomitante. Pur in assenza di ampi studi randomizzati, sulla base di diversi protocolli del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e di numerosi studi clinici di singole istituzioni europee e nordamericane, questo trattamento ha dimostrato di essere un'alternativa sicura ed efficace alla cistectomia radicale per pazienti che rispondano a ben definiti criteri di inclusione. Le linee guida delle maggiori organizzazioni e società scientifiche (National Comprehensive Cancer Network, Società Europea di Oncologia Medica, Società Europea di Urologia, Rete Oncologica Lombarda, ecc.) includono la preservazione della vescica tra le opzioni terapeutiche in casi particolari di neoplasia muscolo-invasiva. Le linee guida dell'Istituto Nazionale inglese per la Salute e l'Eccellenza Clinica (NICE) raccomandano di discutere dell'opzione terapeutica di preservazione della vescica con tutti i pazienti candidati alla cistectomia radicale. Ciononostante, in Italia il protocollo di trattamento conservativo è utilizzato solo sporadi-

camente (2-5% dei casi). Una ragione della limitata diffusione di quest'approccio è sicuramente correlata alla necessità di una stretta collaborazione tra urologi, oncologi medici e oncologi radioterapisti, ancora poco diffusa in Italia. La Rete Oncologica Lombarda ha recentemente messo in rete un protocollo facilmente fruibile per l'applicazione di questa procedura in tutti i centri che dispongano dei requisiti minimi. Anche in questo caso, è auspicabile che con l'avvento dei team multidisciplinari uro-oncologici quest'approccio possa essere offerto al paziente come opzione nei centri di eccellenza.

**Team multidisciplinari.** Analogamente a quanto avvenuto per il carcinoma mammario, prostatico e colon rettile, anche l'approccio al carcinoma vescicale si è evoluto da trattamento prevalentemente chirurgico a trattamento multimodale.

Lo sviluppo e la rapida espansione di trattamenti potenzialmente efficaci, tecnologicamente complessi e somministrabili da specialisti appartenenti a differenti aree di applicazione clinica ha reso indispensabile l'approccio da parte di un Team Multidisciplinare (TMD) a tutte le neoplasie, comprese quelle della vescica. Per rispondere a quest'esigenza non più eludibile, per la prima volta, tutte le società scientifiche (AIOM, AIRO, AURO, AIRB, CIPOMO, SIU, SIUrO) hanno deciso di intraprendere un processo culturale e clinico-organizzativo che possa offrire gli strumenti idonei per dare forza e unanimità a un pensiero scientifico trasferibile anche ai decisori istituzionali. Questi obiettivi si fondano sull'adozione di linee guida universalmente accettate come espressione dell'evidenza clinica e sulla definizione di un Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA) clinicamente condiviso oltre che istituzionalmente accettato e formalizzato. Numerose barriere culturali, professionali e funzionali, insieme a difficoltà logistiche ed economiche, hanno costituito una limitazione concreta allo sviluppo e all'implementazione dei TMD nei diversi paesi europei con la conseguenza che, ad oggi, l'impatto documentato delle attività dei TMD nella gestione delle neoplasie rimane ancora limitato così come limitata è l'evidenza attuale di una sua reale efficacia.

Non vi è dubbio tuttavia, che l'approccio multidisciplinare sia in grado di esprimere al meglio le sue potenzialità soprattutto nella gestione di casi clinici complessi per i quali la definizione della tipologia e del timing del trattamento può essere decisamente diffi-

colta per la presenza di più opzioni terapeutiche e per la sovrapposizione di più competenze. Questo contesto appare ideale per la gestione dei pazienti affetti da neoplasia vescicale muscolo-invasiva.

Nella gestione del carcinoma della mammella e del carcinoma della prostata, il ruolo del TMD è sancito da evidenze internazionali ottenute nell'ambito organizzativo di unità multidisciplinari (Breast Unit/Prostate Unit)<sup>17</sup>.

Per il carcinoma della vescica non sono reperibili al momento esperienze strutturate né in ambito nazionale né internazionale che costituiscano un riferimento; non sussistono di conseguenza evidenze cliniche di efficacia.

Tuttavia, esperienze di approccio strutturato in un TMD per le neoplasie urologiche sono in via crescente di attivazione e implementazione in numerosi paesi europei (Inghilterra, Germania, Spagna, Svezia) e i dati preliminari indicano un impatto determinante dell'attività del TMD nella clinica pratica. Fino al 20% dei casi di tumore prostatico, il 25-40% dei tumori della vescica e il 17-35% dei casi di tumore del rene hanno ricevuto, dopo valutazione multidisciplinare, un trattamento diverso da quello che avrebbe ricevuto da un singolo specialista, consentendo sia un'ottimizzazione dei risultati oncologici sia significativi risparmi gestionali<sup>18</sup>.

Il carcinoma invasivo della vescica sembra costituire un campo elettivo di azione del TMD. È facile infatti comprendere come tutte le novità terapeutiche sopra accennate e fortemente auspicate possano trovare la loro realizzazione esclusivamente in un contesto multidisciplinare formalizzato e istituzionalizzato nell'ambito di centri di riferimento a omogenea diffusione regionale e nazionale. L'obiettivo dell'attività dei team multidisciplinari non è la malattia bensì il paziente. In questo contesto il ruolo delle associazioni dei pazienti non solo è auspicabile, ma fortemente raccomandato come parte attiva e integrante dell'intero processo assistenziale.

In Italia infatti, proprio con il determinante contributo di F.A.V.O. – in rappresentanza delle 550 associazioni federate – è stato possibile dare risposte ai nuovi bisogni dei malati, attraverso il riconoscimento di nuovi diritti. Dalla denuncia delle disparità di cura e di assistenza nei diversi ambiti territoriali ad un'azione costruttiva e sinergica per il loro superamento attraverso l'impegno delle istituzioni per garantire parità di trattamento e il miglioramento della condizione di vita delle persone con esperienza di tumore.

1. Incentivazione della cultura della personalizzazione del trattamento che tenga conto sia delle caratteristiche della neoplasia sia delle caratteristiche specifiche del singolo paziente;
2. definizione dei requisiti minimi strutturali e volumetrici per la caratterizzazione di centri di riferimento nazionali e regionali per l'intervento di cistectomia radicale;
3. incentivazione all'adozione dei protocolli multimodali ERAS nel contesto dell'intervento di cistectomia radicale;
4. incentivazione all'adozione delle linee guida in tema di fragilità del paziente candidato a chirurgia maggiore;
5. implementazione dei servizi di urologia funzionale e di uro-riabilitazione a diffusione omogenea regionale e nazionale;
6. formalizzazione di corsi universitari per specialisti oncologi palliativisti e implementazione dei servizi di assistenza territoriale e domiciliare;
7. incentivazione all'inserimento dei pazienti negli studi clinici;
8. raccomandazione per la diffusione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali e la costituzione e istituzionalizzazione dei team multidisciplinari.

## Bibliografia

1. Ziya Kirkali Theresa Chan, Murugesan Manoharan, Ferran Algaba, Christer Busch, Liang Cheng, Lambertus Kiemeney, Martin Kriegmair, R. Montironi, William M. Murphy, Isabell A. Sesterhenn, Masaaki Tachibana, Jeff Weider Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis 2005; 66 (6) Supplement 1: 4-34
2. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* 2016 Sep;70(3):458-66. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.042. Epub 2015 Jul 3.
3. Koutros S, Lynch CF, Ma X, Lee WJ, Hoppin JA, Christensen CH, Andreotti G, Freeman LB, Rusiecki JA, Hou L, Sandler DP, Alavanja MC. Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk: results from the U.S. Agricultural Health Study. *Int J Cancer.* 2009 Mar 1;124(5):1206-12.
4. Vlaanderen J, Straif K, Ruder A, Blair A, Hansen J, Lynge E, Charbotel B, Loomis D, Kauppinen T, Kyyronen P, Pukkala E, Weiderpass E, Guha N. Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect.* 2014 Jul;122(7):661-66.
5. ISTAT, Italia in cifre. "Long-term human exposure, through drinking of contaminated water, is an important public health problem in some regions and countries, and is associated with cancer of the skin, lungs, bladder and kidney"; vedi <http://www.who.int/topics/en/> 5 2010, Roma 2010, p. 8.
6. Direttiva 98/83/CE del Consiglio del 3 novembre 1998 concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano, in GU L 330 del 5.12.1998, pagg. 32-54 (ES, DA, DE, EL, EN, FR, IT, NL, PT, FI, SV)
7. <http://www.meteoweb.eu/2016/03/monfalcone-aumento-dei-tumori-alla-vescica-correlato-allaumento-dell'inquinamento/644558/#0lwEX0jKC7DZP8EC.99>.
8. Shabsigh A1, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, Raj G, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Donat SM. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):164-74.
9. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, Månsson W, Sagalowsky A, Wirth MP. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2010 Jun;57(6):983-1001. Review
10. The Expert Advisory Group on Cancer to the Chief Medical Officers of England and Wales. A Policy Framework for Commissioning Cancer Services (The Calman Hine Report). London, UK: Department of Health, April 1995
11. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, Kassouf W, Muller S, Baldini G, Carli F, Naesheim T, Ytrebo L, Revhaug A, Lassen K, Knutsen T, Aarseth E, Wiklund P, Patel HR. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr.* 2013; 32(6):879-87. Review.
12. <http://reserved.italianperioperativeprogram.it>
13. Fried LP1, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 200; 56(3):M146-56.
14. Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining best supportive care. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 1;26(31):5139-40
15. "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2010. La legge n. 38/2010
16. Mullane SA, Bellmunt J. Cancer immunotherapy: new applications in urologic oncology. *Curr Opin Urol.* 2016; 26(6):556-63
17. European Partnership Action Against Cancer consensus group., Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, Briers E, Casali P, Esperou H, Grube B, Hamoir M, Henning G, Kelly J, Knox S, Nabal M, Pierotti M, Lombardo C, van Harten W, Poston G, Prades J, Sant M, Travado L, Valentini V, van de Velde C, van den Bogaert S, van den Bulcke M, van Hoof E, van den Neucker I, Wilson R. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer.* 2014 Feb;50(3):475-80
18. Kurpad R, Kim W, Rathmell WK, Godley P, Whang Y, Fielding J, Smith L, Pettiford A, Schultz H, Nielsen M, Wallen EM, Pruthi RS. A multidisciplinary approach to the management of urologic malignancies: does it influence diagnostic and treatment decisions? *Urol Oncol.* 2011 Jul-Aug;29(4):378-82

Con il contributo non condizionante di

